



Apixaban versus Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe nach Hüft-TEP (ADVANCE-3):

eine randomisierte, doppelblinde Studie

Lassen MR et al.; ADVANCE-3 Investigators.

N Engl J Med 2010;363:2487–2498

Hintergrund:

Bei 15–20% der Patienten, die eine Hüft-TEP erhalten, treten trotz Thromboseprophylaxe kurze Zeit nach der Operation subklinische tiefe Venenthrombosen auf. 2–4% der Patienten entwickeln eine symptomatische venöse Thrombose innerhalb von drei Monaten nach dem operativen Eingriff.

Niedermolekulare Heparine wie etwa Enoxaparin werden zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei einem Totalendoprotheseneinsatz (TEP) eingesetzt. Aufgrund von Limitationen der niedermolekularen Heparine wie der erforderlichen täglichen subkutanen Injektion wurden neue Optionen gesucht, die sowohl eine gute Thromboseprophylaxe bieten als auch das mit der Antikoagulation verbundene Blutungsrisiko minimieren.

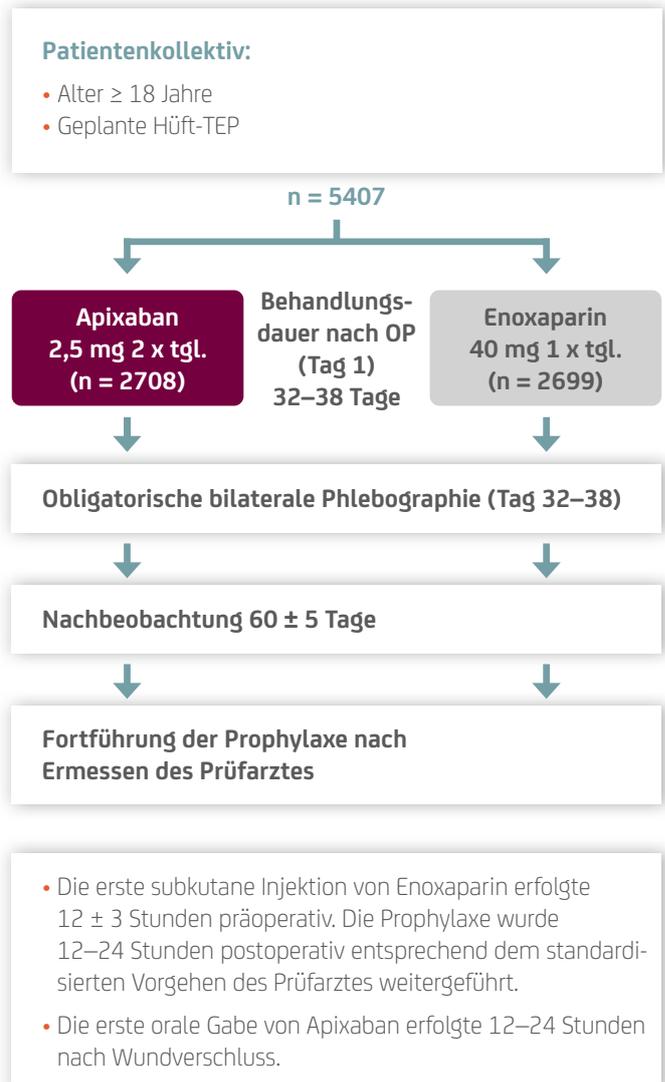
Methoden:

ADVANCE-3 war eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban bzgl. der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem Hüftgelenkersatz im Vergleich zu Enoxaparin 40 mg/Tag.

ADVANCE-3 war eine randomisierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Phase-III-Studie, die insgesamt 5407 Patienten mit elektiver Hüft-TEP einbezog. Die Patienten erhielten Apixaban oral 2,5 mg 2 x tgl. (n = 2708) oder Enoxaparin 40 mg 1 x tgl. s.c. (n = 2699). Die Apixaban-Gabe wurde 12–24 h nach dem Wundverschluss begonnen, Enoxaparin wurde 12 h präoperativ begonnen; beide Medikamente wurden nach der OP für 35 Tage gegeben, bis zur geplanten bilateralen Phlebographie. Die Nachbeobachtungszeit nach Einnahme der letzten Studienmedikation betrug 60 ± 5 Tage.

Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten von symptomatischen oder asymptomatischen tiefen Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien oder Tod jeglicher Ursache während der geplanten Behandlung. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt, bevor eine Testung auf Überlegenheit erfolgte.

Studiendesign ADVANCE-3:¹



Modifiziert nach Lassen MR et al. N Engl J Med 2010;363:2487–2498

Als Sicherheitsendpunkt wurden Blutungen ausgewertet, die während des Behandlungszeitraums oder bis zwei Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftraten. Die Blutungen waren definiert als schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, leichte Blutungen oder die Kombination aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen.

Ergebnisse:

1,4% der mit Apixaban behandelten Patienten (27 von 1949) und 3,9% der mit Enoxaparin behandelten Patienten (74 von 1917) erreichten den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die RRR von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin betrug 64% für den primären Wirksamkeitsendpunkt. Das Ergebnis ist mit $p < 0,001$ signifikant (Abb. 1).

Schwere venöse Thromboembolien (VTE) (symptomatische oder asymptomatische proximale tiefe Venenthrombose, nicht tödliche Lungenembolie und VTE-assoziiertes Tod) traten in der Enoxaparin-Gruppe mehr als doppelt so häufig auf wie in der Apixaban-Gruppe (25 vs. 10 Fälle; $p < 0,01$) (Abb. 2).

Schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigten sich bei 4,8% der Apixaban-Patienten (129 von 2673) und bei 5,0% der mit Enoxaparin behandelten Patienten (134 von 2659) (Abb. 3).

Schlussfolgerungen:

- Signifikante relative Risikoreduktion von 64% für venöse Thromboembolien/Tod jeglicher Ursache unter Apixaban versus Enoxaparin
- Signifikante relative Risikoreduktion von 60% für schwere venöse Thromboembolien unter Apixaban versus Enoxaparin
- Vergleichbare Rate an schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen zwischen Apixaban und Enoxaparin

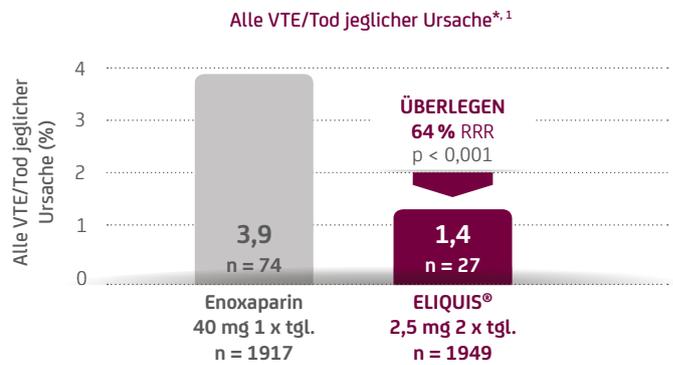


Abb. 1: Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Modifiziert nach Lassen MR et al. N Engl J Med 2010;363:2487–2498

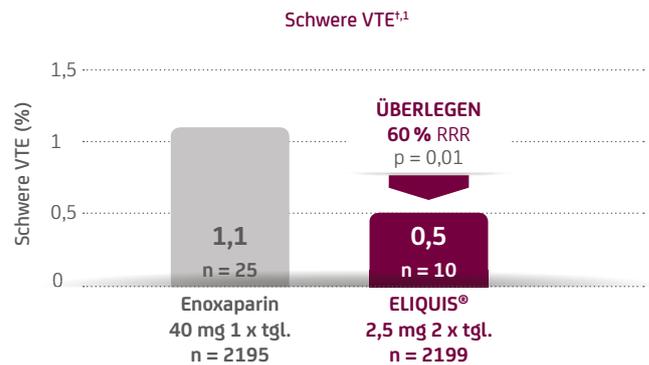


Abb. 2: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt

Modifiziert nach Lassen MR et al. N Engl J Med 2010;363:2487–2498

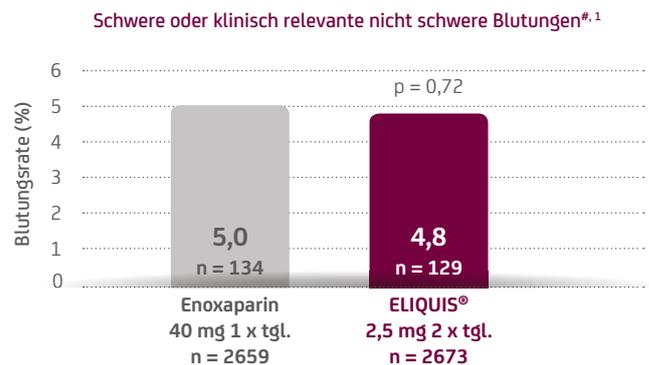


Abb. 3: Primärer Sicherheitsendpunkt

Modifiziert nach Lassen MR et al. N Engl J Med 2010;363:2487–2498

RRR = relative Risikoreduktion

Die Ergebnisse beinhalten alle Ereignisse, die nach der ersten Enoxaparin-Dosis (präoperativ) auftraten.

* „Alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ war ein zusammengesetzter Endpunkt aus symptomatischer oder asymptomatischer tiefer Venenthrombose, nicht tödlicher Lungenembolie oder Tod jeglicher Ursache.

† „Schwere VTE“ war ein zusammengesetzter Endpunkt aus symptomatischer oder asymptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose, nicht tödlicher Lungenembolie oder Tod durch VTE.

Referenzen

1. Lassen MR et al. N Engl J Med 2010;363:2487–2498

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. **Eliquis 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, LactoseMonohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit; Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte GammaGlutamyltransferase, erhöhte AlaninAminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte AspartatAminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopezie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. *Selten:* Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. *Sehr selten:* Erythema multiforme. *Nicht bekannt:* Angioödem. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** BristolMyers Squibb/Pfizer EIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 13

