



Apixaban versus Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe nach Knie-TEP (ADVANCE-2)

eine randomisierte, doppelblinde Studie

Lassen MR et al.; ADVANCE-2 Investigators.

Lancet 2010;375:807–815

Hintergrund:

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.

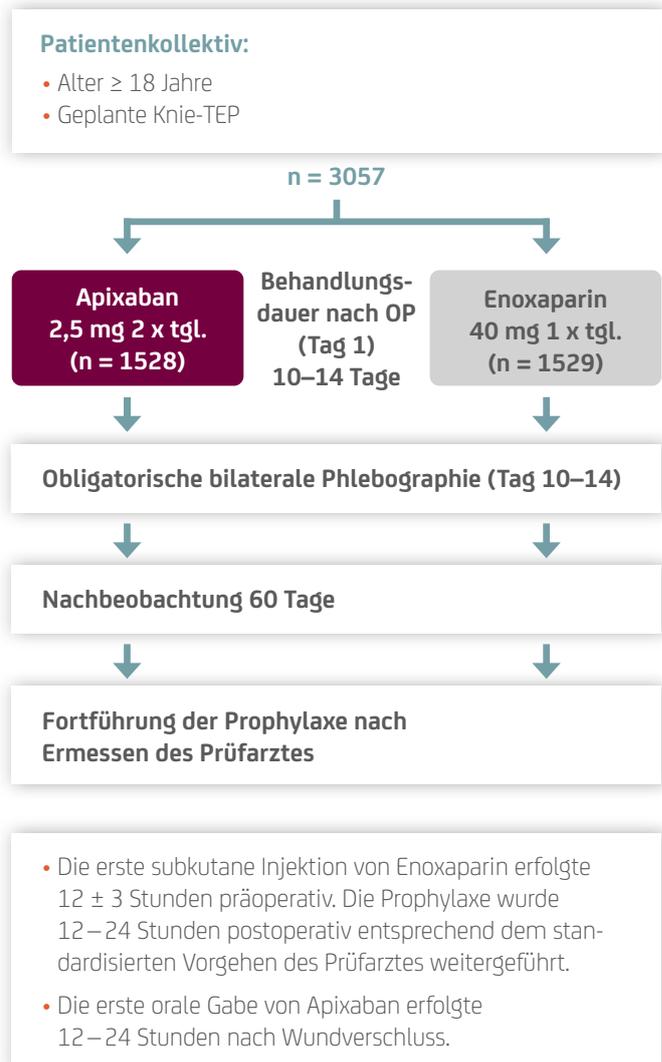
Methoden:

ADVANCE-2 war eine zweite Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban bzgl. der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem totalen Kniegelenkersatz im Vergleich zu Enoxaparin 40 mg/Tag.

ADVANCE-2 war eine randomisierte, doppelblinde, multi-zentrische Phase-III-Studie, die insgesamt 3057 Patienten mit elektiver uni- oder bilateraler Knie-TEP einbezog. Die Patienten erhielten 2,5 mg 2 x tgl. Apixaban oral (n = 1528) oder 40 mg 1 x tgl. Enoxaparin s.c. (n = 1529). Die Apixaban-Gabe wurde 12–24 h nach dem Wundverschluss begonnen, Enoxaparin wurde 12 h präoperativ begonnen; beide Medikamente wurden über 10–14 Tage gegeben, bis zur geplanten bilateralen aufsteigenden Phlebographie. Die Nachbeobachtungszeit nach Einnahme der letzten Studienmedikation betrug 60 Tage.

Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten von symptomatischen oder asymptomatischen tiefen Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien und Tod jeglicher Ursache während der geplanten Behandlung. Die Studie war als Noninferiority-Studie angelegt, bevor eine Testung auf Überlegenheit erfolgte. Die Analyse auf Nichtunterlegenheit erfolgte auf Basis der Intent-to-treat-Daten.

Studiendesign ADVANCE-2:¹



Modifiziert nach Lassen MR et al. Lancet 2010;375:807–815

Als Sicherheitsendpunkt wurden Blutungen ausgewertet, die während der Behandlung auftraten. Die Blutungen wurden als schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, leichte Blutungen und als kombinierter Endpunkt aus schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen kategorisiert.

Ergebnisse:

15,1% der mit Apixaban behandelten Patienten (147 von 976) und 24,4% der mit Enoxaparin behandelten Patienten (243 von 997) erreichten den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die relative Risikoreduktion (RRR) zugunsten von Apixaban betrug 38%. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von <0,0001 signifikant (Abb. 1).

Symptomatische tiefe Venenthrombosen traten in der Enoxaparin-Gruppe siebenmal und in der Apixaban-Gruppe dreimal auf. Schwere venöse Thromboembolien (VTE) (symptomatische oder asymptomatische proximale tiefe Venenthrombose, nicht tödliche Lungenembolie und VTE-assoziiertes Tod) wurden bei 26 vs. 13 Patienten festgestellt (Abb. 2).

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

Schlussfolgerungen:

- Signifikante relative Risikoreduktion von 38% der venösen Thromboembolien/Tod jeglicher Ursache unter Apixaban versus Enoxaparin
- Signifikante RRR von 50% der schweren venösen Thromboembolien unter Apixaban versus Enoxaparin
- Vergleichbare Rate an schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen zwischen Apixaban und Enoxaparin

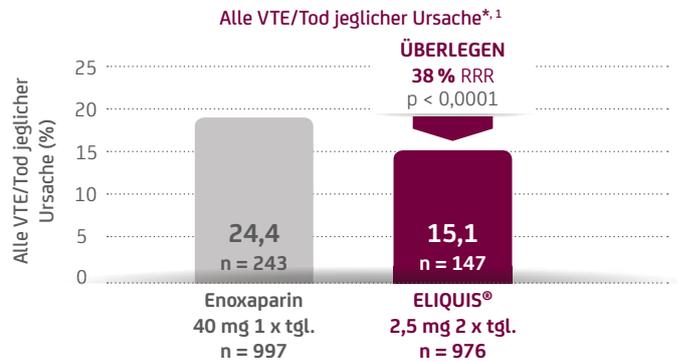


Abb. 1: Primärer Wirksamkeitsendpunkt
Modifiziert nach Lassen MR et al. Lancet 2010;375:807–815

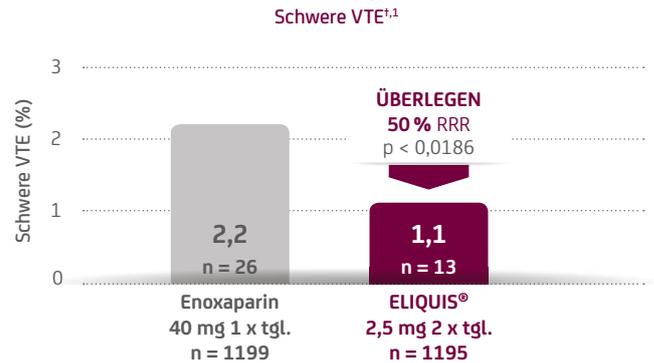


Abb. 2: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt
Modifiziert nach Lassen MR et al. Lancet 2010;375:807–815

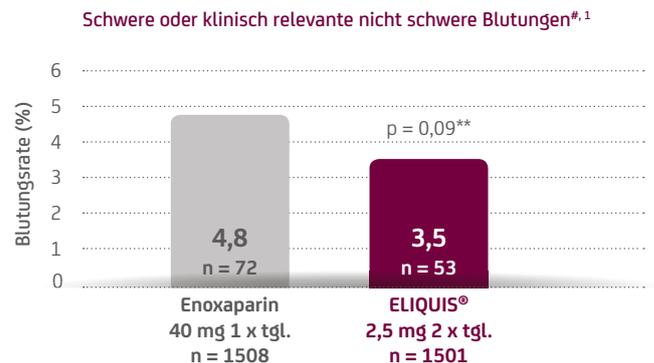


Abb. 3: Primärer Sicherheitsendpunkt
Modifiziert nach Lassen MR et al. Lancet 2010;375:807–815

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.

** Statistisch nicht signifikant.

† „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. Lancet 2010;375:807–815

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 ≥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 EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 13

Eliquis®
Apixaban