

Eliquis[®] (Apixaban)

Produktmonographie



Eliquis® (Apixaban): Produktmonographie

Diese Standardmonographie wurde von Pfizer und BMS mit dem Ziel verfasst, Angehörige der Gesundheitsberufe und andere berechnigte Personen bei der Zusammenstellung von Medikamenteninformationen zu Apixaban für die Aufnahme in die Arzneimittelliste zu unterstützen. Dieses Hilfsmittel wird von Pfizer und BMS in einem editierbaren Format zur Verfügung gestellt. Nach dem Herunterladen des Dokuments übernehmen Pfizer und BMS keine Verantwortung für (1) jegliche Änderungen am Dokument durch Dritte und (2) die Verwendung des Dokuments oder Auszügen davon durch Dritte.

INHALTSVERZEICHNIS

1 DEFINITION	20
1.1 Beschreibung	20
1.1.1 DCI oder INN (International Nonproprietary Name)	20
1.1.2 Andere Bezeichnungen	20
1.1.3 Wenn es sich um ein Kombinationsarzneimittel handelt: Auflisten sämtlicher Wirkstoffe (DCI/INN)	20
1.1.4 Geschützter Name	20
1.1.5 Geschützter Handelsname in anderen Ländern, Name der Länder und Datum der Zulassung in dem jeweiligen Land	20
1.1.6 Chemischer Name, Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht	20
1.1.7 Prüfnummer	21
1.1.8 Therapeutische und/oder pharmakologische Klasse (nach WHO, Roter Liste, ATC usw.)	21
1.1.9 Chemisch verwandte und/oder pharmakologisch und/oder therapeutisch ähnliche Wirkstoffe	21
1.2 Administrative Situation	21
1.2.1 Wann wurde das Arzneimittel zugelassen?	21
1.2.2 Vertriebsbedingungen (= Listeneinteilung IKS)	21
1.2.3 Hersteller	21
1.2.4 Zulassungsinhaber	21
2 BESCHREIBUNG DES/DER WIRKSTOFFE(S)	22
2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften	22
2.1.1 Art der Herstellung oder der Gewinnung	22
2.1.2 Organoleptische Charakteristika	22
2.1.3 Reinheit	22
2.1.3.a Grad der Reinheit	22
2.1.3.b Art und Grad der Unreinheit	22
2.1.4 Angaben zur Löslichkeit	22
2.1.5 Optische Drehung	22
2.1.6 Dichte – Refraktionsindex	22
2.1.7 pKa-Wert	22
2.2 Weitere Eigenschaften	23
2.3 Kontrollmethoden	23
2.3.1 Identifikationstests	23
2.3.2 Nachweismethoden	23

2.3.2.a	Im fertigen Arzneimittel	23
2.3.2.b	In biologischen Flüssigkeiten	23
2.4	Stabilität und Inkompatibilitäten	25
2.4.1	Stabilität des Fertigpräparats (Einfluss von Temperatur, Licht, Feuchtigkeit, Zeit usw.)	25

3 PHARMAKODYNAMIK 27

3.1	Pharmakologische Aktivität	27
3.1.1	Wirkmechanismus (Modelle)	27
3.1.2	Wirkort(e)	28
3.1.3	Antibakterielles Spektrum	28
3.1.4	Dosis-Wirkungs-Beziehung	28
3.1.5	Vergleichssubstanzen	28
3.1.6	Unerwünschte Wirkungen	28
3.2	Pharmakologische Wechselwirkungen	29
3.2.1	Synergismus	29
3.2.2	Antagonismus	30
3.2.3	Enzyminhibition, Enzyminduktion	30
3.2.4	Andere Interaktionen	31

4 PHARMAKOKINETIK 33

4.1	Resorption	33
4.1.1	Resorptionsrate	33
4.1.2	Bioverfügbarkeit	33
4.2	Verteilung	34
4.2.1	Art und Ausmaß der Eiweißbindung	34
4.2.2	Diffusion und Konzentration in Geweben	34
4.2.3	Therapeutischer Wirkstoffspiegel	34
4.2.4	Verteilungsvolumen	34
4.2.5	Liquorgängigkeit (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)	34
4.2.6	Passage in die Plazenta (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)	34
4.2.7	Übergang in die Muttermilch (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)	35
4.3	Metabolismus und Ausscheidung	36
4.3.1	Metabolismus	36

4.3.1.a	Ausmaß der Metabolisierung	36
4.3.1.a.1	Mechanismus der Biotransformation und Ausmaß der aktiven, inaktiven und toxischen Metaboliten	36
4.3.2	Ausscheidung	36
4.3.2.a	Ausscheidungsweg und -kinetik der aktiven Substanz	36
4.3.2.b	Ausscheidungsweg und -kinetik der aktiven und/oder toxischen Metaboliten	36
4.3.2.c	Clearance beim gesunden Erwachsenen	36
4.3.2.d	Clearance in Abhängigkeit vom Alter (Neugeborenes, Säugling, Kind, Erwachsene, Ältere)	37
4.3.2.e	Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion	37
4.3.2.f	Clearance bei eingeschränkter Leberfunktion	38
4.3.2.g	Dialysierbarkeit	38
4.3.2.h	Vergleichende Pharmakologie	39
4.4	Weitere die Pharmakokinetik beeinflussende Faktoren	40
4.4.1	Sonstige Faktoren	40

5 TOXIZITÄT 41

5.1	Toxizität bei Tieren	41
5.1.1	Akute Toxizität: LD ₅₀	41
5.1.2	Chronische Toxizität (betroffene Organe)	41
5.1.3	Intoxikationssymptome	41
5.1.4	Teratogene Wirkung	42
5.1.5	Einfluss auf die Fertilität	42
5.1.6	Mutagenität	42
5.1.7	Karzinogene Wirkung	42
5.1.8	Lokale Verträglichkeit	43
5.2	Toxizität beim Menschen	43
5.2.1	Akute Toxizität	43
5.2.2	Chronische Toxizität	43
5.2.3	Antidot	43
5.2.4	Toxische Effekte in der Schwangerschaft	44
5.2.5	Mutagenität	44
5.2.6	Karzinogene Wirkung	44
5.2.7	Risiken der Gewöhnung und der Abhängigkeit	44

6 THERAPEUTISCHE ANGABEN 45

6.1	Klinische Studien	45
6.1.1	Klinisches Studienprogramm EXPANSE	45

6.1.2 Apixaban in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2, ADVANCE-3)	45
6.1.2.a ADVANCE-2	45
6.1.2.a.1 Zusammenfassung	45
6.1.2.a.2 Design der Studie	45
6.1.2.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	46
6.1.2.a.2.B Endpunkte	46
6.1.2.a.2.C Dosierungsschema	47
6.1.2.a.3 Ergebnisse	47
6.1.2.a.3.A Patientencharakteristika	47
6.1.2.a.3.B Wirksamkeit	49
6.1.2.a.3.C Verträglichkeit	52
6.1.2.b ADVANCE-3	54
6.1.2.b.1 Zusammenfassung	54
6.1.2.b.2 Design der Studie	54
6.1.2.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	54
6.1.2.b.2.B Endpunkte	54
6.1.2.b.2.C Dosierungsschema	55
6.1.2.b.3 Ergebnisse	55
6.1.2.b.3.A Patientencharakteristika	55
6.1.2.b.3.B Wirksamkeit	57
6.1.2.b.3.C Verträglichkeit	60
6.1.3 Studien zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (ARISTOTLE, AVERROES, AXAFA, EMANATE, AUGUSTUS)	62
6.1.3.a ARISTOTLE	62
6.1.3.a.1 Zusammenfassung	62
6.1.3.a.2 Design der Studie	62
6.1.3.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	62
6.1.3.a.2.B Endpunkte	63
6.1.3.a.2.C Dosierungsschema	63
6.1.3.a.3 Ergebnisse	64
6.1.3.a.3.A Patienten	64
6.1.3.a.3.B Wirksamkeit	66
6.1.3.a.3.C Verträglichkeit	67
6.1.3.a.3.D Subgruppenanalysen	70
6.1.3.a.3.D.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Alter	71
6.1.3.a.3.D.2 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Nierenfunktion	73
6.1.3.a.3.D.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit eines Bluthochdrucks	75
6.1.3.a.3.D.4 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	77
6.1.3.a.3.D.5 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese	79
6.1.3.a.3.D.6 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Art und Dauer des Vorhofflimmerns	80

6.1.3.a.3.D.7 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Status der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären systolischen Funktion	81
6.1.3.a.3.D.8 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei valvulärer Herzkrankheit	81
6.1.3.a.3.D.9 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung	84
6.1.3.a.3.D.10 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index	86
6.1.3.a.3.D.11 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei multimorbiden Patienten	88
6.1.3.a.3.D.12 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit	90
6.1.3.a.3.D.13 Lokalisation, Prädiktoren und Folgen schwerer Blutungen	92
6.1.3.a.3.D.14 Management von schweren Blutungen und assoziierte Folgen	94
6.1.3.a.3.D.15 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Blutungsvorgeschichte	95
6.1.3.a.3.D.16 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban in Abhängigkeit einzelner Dosisreduktions-Kriterien	97
6.1.3.a.3.D.17 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Begleitmedikation (Polypharmazie)	100
6.1.3.a.3.D.18 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer ASS-Begleitbehandlung	102
6.1.3.a.3.D.19 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer begleitenden Behandlung mit Amiodaron	104
6.1.3.a.3.D.20 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei VKA-naiven versus VKA-vorbehandelten Patienten	106
6.1.3.a.3.D.21 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Kontrolle	108
6.1.3.a.3.D.22 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen	109
6.1.3.a.3.D.23 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei klinischen Eingriffen	110
6.1.3.a.3.D.24 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von den Risiko-Scores für Schlaganfall und Blutungen (CHA ₂ DS ₂ -VASc, HAS-BLED)	112
6.1.3.a.3.D.25 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von NT-proBNP-Plasmakonzentrationen	114
6.1.3.b AVERROES	114
6.1.3.b.1 Zusammenfassung	114
6.1.3.b.2 Design der Studie	114
6.1.3.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	115
6.1.3.b.2.B Endpunkte	115
6.1.3.b.2.C Dosierungsschema	116
6.1.3.b.3 Ergebnisse	116
6.1.3.b.3.A Patienten	116
6.1.3.b.3.B Wirksamkeit	118
6.1.3.b.3.C Verträglichkeit	121
6.1.3.b.3.D Subgruppenanalysen	123
6.1.3.b.3.D.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese	124
6.1.3.b.3.D.2 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit einer chronischen Nierenerkrankung	126

6.1.3.b.3.D.3 Hospitalisierungen bei Apixaban- und ASS-Behandlung für unterschiedliche Arten des nicht-valvulären Vorhofflimmerns	128
6.1.3.b.3.D.4 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer zuvor abgebrochenen VKA-Behandlung	130
6.1.3.b.3.D.5 Lokalisation und Prädiktoren für schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen	132
6.1.3.b.3.D.6 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Schlaganfallrisiko (CHADS ₂ - und CHA ₂ DS ₂ -VASc)	134
6.1.3.c AXAFA	137
6.1.3.c.1 Zusammenfassung	137
6.1.3.c.2 Design der Studie	137
6.1.3.c.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	137
6.1.3.c.2.B Endpunkte	138
6.1.3.c.2.C Dosierungsschema	138
6.1.3.c.3 Ergebnisse	138
6.1.3.c.3.A Patienten	138
6.1.3.c.3.B Wirksamkeit und Verträglichkeit	140
6.1.3.d EMANATE	143
6.1.3.d.1 Zusammenfassung	143
6.1.3.d.2 Design der Studie	143
6.1.3.d.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	144
6.1.3.d.2.B Dosierungsschema	144
6.1.3.d.2.C Endpunkte	144
6.1.3.d.3 Ergebnisse	145
6.1.3.d.3.A Patienten	145
6.1.3.d.3.B Wirksamkeit	148
6.1.3.d.3.C Verträglichkeit	150
6.1.3.e AUGUSTUS	152
6.1.3.e.1 Zusammenfassung	152
6.1.3.e.2 Design der Studie	152
6.1.3.e.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	152
6.1.3.e.2.B Endpunkte	153
6.1.3.e.2.C Dosierungsschema	153
6.1.3.e.3 Ergebnisse	153
6.1.3.e.3.A Patienten	153
6.1.3.e.3.B Verträglichkeit	154
6.1.3.e.3.C Wirksamkeit	156
6.1.3.e.3.D Subgruppenanalyse	159
6.1.3.e.3.D.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Art des Indexereignisses	160
6.1.3.e.3.D.2 Hospitalisierungen in Abhängigkeit von der Art der Behandlung	162
6.1.3.e.3.D.3 Auftreten von Stentthrombosen in Abhängigkeit von der Art der Behandlung	164

6.1.4 Studien zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, ADAM VTE, CARAVAGGIO)	167
6.1.4.a AMPLIFY	167
6.1.4.a.1 Zusammenfassung	167
6.1.4.a.2 Design der Studie	167
6.1.4.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	167
6.1.4.a.2.B Dosierungsschema	168
6.1.4.a.2.C Endpunkte	168
6.1.4.a.3 Ergebnisse	169
6.1.4.a.3.A Patienten	169
6.1.4.a.3.B Wirksamkeit	170
6.1.4.a.3.C Verträglichkeit	172
6.1.4.a.4 Subgruppenanalysen	174
6.1.4.a.4.A Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit einer Tumorerkrankung	175
6.1.4.a.4.B Wirksamkeit und Verträglichkeit in der frühen Phase der Antikoagulation	177
6.1.4.a.4.C Hospitalisierungsrate in Abhängigkeit von der antikoagulatorischen Behandlung	178
6.1.4.a.4.D Klinische Präsentation und Verlauf von Blutungen	181
6.1.4.b AMPLIFY-EXT	184
6.1.4.b.1 Zusammenfassung	184
6.1.4.b.2 Design der Studie	184
6.1.4.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	185
6.1.4.b.2.B Endpunkte	185
6.1.4.b.2.C Dosierungsschema	186
6.1.4.b.3 Ergebnisse	186
6.1.4.b.3.A Patienten	186
6.1.4.b.3.B Wirksamkeit	188
6.1.4.b.3.C Verträglichkeit	191
6.1.4.b.4 Subanalysen	192
6.1.4.b.4.A Hospitalisierungsrate in Abhängigkeit von der antikoagulatorischen Behandlung	192
6.1.4.c ADAM VTE	195
6.1.4.c.1 Zusammenfassung	195
6.1.4.c.2 Design der Studie	195
6.1.4.c.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	195
6.1.4.c.2.B Dosierungsschema	196
6.1.4.c.2.C Endpunkte	196
6.1.4.c.3 Ergebnisse	197
6.1.4.c.3.A Patienten	197
6.1.4.c.3.B Verträglichkeit	198
6.1.4.c.3.C Wirksamkeit	199

6.1.4.d CARAVAGGIO	202
6.1.4.d.1 Zusammenfassung	202
6.1.4.d.2 Design der Studie	202
6.1.4.d.2.A Ein- und Ausschlusskriterien	202
6.1.4.d.2.B Dosierungsschema	203
6.1.4.d.2.C Endpunkte	203
6.1.4.d.3 Ergebnisse	204
6.1.4.d.3.A Patienten	204
6.1.4.d.3.B Wirksamkeit	205
6.1.4.d.3.C Verträglichkeit	205
6.1.4.d.3.D Subgruppenanalyse	207
6.2 Indikationen	211
6.3 Kontraindikationen	211
6.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	211

7 CHARAKTERISIERUNG DER GALENISCHEN ZUBEREITUNG 218

7.1 Beschreibung	218
7.1.1 Art der Arzneiform	218
7.1.2 Form und Größe	218
7.1.3 Art des Überzugs und dessen Eigenschaften	219
7.1.4 Beschriftung der Einzeldosis	219
7.1.5 Teilbarkeit der Tablette	219
7.1.6 Emulsionstyp	219
7.2 Zusammensetzung	219
7.2.1 Dosierung der aktiven Substanz	219
7.2.2 Zusätze	220
7.2.2.a Allgemeine Zusätze	220
7.2.2.b Stabilisatoren	220
7.2.2.c Konservierungsmittel	220
7.2.3 Elektrolyte und Spurenelemente (in mg und mmol)	220
7.2.4 Kohlenhydrate (in g)	220
7.2.5 Energiegehalt (in kJ/kcal)	221
7.3 Stabilität	221
7.3.1 Lagerbedingungen und Haltbarkeitsdauer des Originalpräparats	221
7.3.2 Haltbarkeit in Abhängigkeit von Temperatur, Zeit, Licht, Feuchtigkeit und pH-Wert des Originalpräparats	221
7.3.3 Haltbarkeit nach Rekonstitution oder Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert	221

7.3.4 Haltbarkeit nach Anbruch (Oralia)	221
7.3.5 Einfluss von Tiefkühlung oder Erwärmung auf die Haltbarkeit	221
7.3.6 Risiko durch Zerfallsprodukte (Art und Ausmaß)	221
7.4 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	221
7.4.1 Absorptionskinetik (C _{max} , t _{max}) für die verschiedenen Arzneiformen, Plasmakonzentration nach einmaliger Arzneimittelgabe	221
7.4.2 Absolute und relative Bioverfügbarkeit	222
7.4.3 Bioäquivalenz	222
7.4.4 Bioverfügbarkeit nach wiederholter Arzneimittelgabe	222

8 ANWENDUNGSRICHTLINIEN 225

8.1 Dosierung und Dauer der Behandlung	225
8.1.1 Dosierung bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen	225
8.1.2 Dosierung bei Nieren- und Leberinsuffizienz	229
8.1.3 Spezielle Dosierung bei Herzerkrankungen, Diabetes, Enzymmangel sowie pharmakogenetische Erkenntnisse	230
8.1.4 Applikation über eine Magensonde	230
8.2 Art der Anwendung	231
8.2.1 Zubereitung der Arzneiform	231
8.2.1.a Art des Lösungsmittels, erforderliches Volumen und Vorgehen	231
8.2.1.b Übliche Lösungsmittelmenge, minimale Lösungsmittelmenge und Endkonzentration	231
8.2.1.c Lagerbedingungen und Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte und/oder gelöste Produkt (vgl. 2.4.1)	231
8.2.1.d Möglichkeit, das Präparat tiefzukühlen oder zu erwärmen	231
8.2.2 Spezielle Anwendungsempfehlungen	231
8.2.3 Dosierungsintervalle und optimale Dosierungszeiträume	231
8.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	232
8.4 Kontraindikationen	236
8.5 Wechselwirkungen	236
8.6 Empfehlungen für die Therapieüberwachung	236
8.7 Überdosierung	236

9 VERPACKUNG	237
9.1 Behälter	237
9.1.1 Beschreibung des Mehrdosenbehältnisses	237
9.1.2 Text der Beschriftung	237
9.1.3 Art und Qualität des Behältermaterials	237
9.1.4 Spezialfälle (Gase, Entfeuchter und Ähnliches)	237
9.1.5 Latexgehalt einzelner Verpackungsbestandteile	237
9.2 Art der äußeren Verpackung	238
9.2.1 Beschreibung	238
9.2.2 Text der Beschriftung (Faksimile)	238
9.2.3 Art und Qualität des Materials	239
9.3 Präsentation	239
9.4 Muster der Gebrauchsinformation	240
9.4.1 Gebrauchsinformation Eliquis 2,5 mg Filmpillen	240
9.4.2 Gebrauchsinformation Eliquis 5 mg Filmpillen	253
10 PATIENTENPASS	265
11 SONSTIGE INFORMATIONEN	266
11.1 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)	266
11.2 Einkaufs- und Lieferbedingungen	269
11.3 Rücknahmebedingungen (für nicht mehr verwendbare oder überlagerte Arzneimittel)	269
11.4 Namen/Abteilungen der im Unternehmen zuständigen Mitarbeiter für Fragen, die pharmazeutische, therapeutische oder administrative Belange betreffen	269
12 LITERATUR	271
12.1 Literatur, die zur Verfügung gestellt wird	271
12.1.1 Informationsbroschüren	271
12.1.2 Marketingbroschüren	271
12.2 Originalarbeiten	271
13 ABKÜRZUNGEN	277
14 ANHANG	281

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Wirkmechanismus von derzeit verfügbaren Antikoagulanzen.	28
Abbildung 2: Raten des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen mit Apixaban-Behandlung im Vergleich zu Enoxaparin.	49
Abbildung 3: Raten des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen mit Apixaban-Behandlung im Vergleich zu Enoxaparin.	50
Abbildung 4: Blutungsraten nach Kniegelenkersatzoperation und einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	52
Abbildung 5: Blutungsraten an der Operationsstelle nach Kniegelenkersatzoperation unter Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin.	53
Abbildung 6: Raten des primären Endpunkts (alle VTE/Tod jeglicher Ursache) nach Hüftgelenkersatzoperationen und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	58
Abbildung 7: Raten des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ nach Hüftgelenkersatzoperationen mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin.	58
Abbildung 8: Blutungsraten nach Hüftgelenkersatz und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	60
Abbildung 9: Blutungsraten an der Operationsstelle nach Hüftgelenkersatzoperation und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	61
Abbildung 10: Häufigkeit des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	66
Abbildung 11: Häufigkeit des wichtigen sekundären Endpunkts (schwere Blutungen) mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	68
Abbildung 12: Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit des Alters bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	72
Abbildung 13: Primärer Endpunkt Schlaganfälle oder systemische Embolien (Graphik oben) sowie schwere Blutungen (Graphik unten) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	74
Abbildung 14: Zeit bis zum Schlaganfall oder zur systemischen Embolie (Graphik oben) und bis zur schweren Blutung (Graphik unten) bei Patienten mit oder ohne Schlaganfall/TIA in der Anamnese bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	78
Abbildung 15: Raten der Ereignisse pro Jahr in Abhängigkeit einer KHK-Anamnese bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	80
Abbildung 16: Ereignisraten für relevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden Herzerkrankung.	83
Abbildung 17: Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Endpunkt) und ISTH schwere Blutungen (wichtiger sekundärer Endpunkt) in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung unter der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	85
Abbildung 18: Ereignisraten für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte unter Apixaban versus Warfarin in Abhängigkeit vom BMI (oben) bzw. Taillenumfang (unten). Normaler BMI: 18,5 bis < 25 kg/m ² ; übergewichtiger BMI: 25 bis < 30 kg/m ² ; adipöser BMI: ≥ 30 kg/m ² ; Taillenumfang als Maß für abdominale Adipositas definiert als Umfang > 88 cm für Frauen bzw. > 102 cm für Männer.	87

Abbildung 19: Ereignisraten für Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Wirksamkeits-endpunkt), Tod (sekundärer Sicherheitsendpunkt) und schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) in den verschiedenen Multimorbiditäts-Kategorien unter Apixaban versus Warfarin.	89
Abbildung 20: Ereignisraten der klinischen Endpunkte bei Patienten mit pAVK und ohne pAVK unter Apixaban versus Warfarin. Angegeben ist die Rate je 100 Patientenjahre.	91
Abbildung 21: Schwere Blutungen mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	93
Abbildung 22: Kaplan-Mayer-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach einer schweren Blutung bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	96
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven kumulierter Ereignisse über die Zeit zu verschiedenen Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten. Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Blutungsereignis in der Vorgeschichte.	96
Abbildung 24: Jährliche Ereignisraten schwerer Blutungen definiert gemäß der Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Verglichen wurden Patienten unter Apixaban 5 mg zweimal täglich vs. Warfarin mit einem isolierten oder keinem Dosisreduktions-Kriterium.	98
Abbildung 25: Vergleich von Apixaban und Warfarin in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente bei Baseline bzgl. verschiedener Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.	101
Abbildung 26: Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Endpunkt) und schwere Blutungen (wichtiger sekundärer Endpunkt) unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden Amiodaron-Behandlung.	105
Abbildung 27: Kumulative Ereignisraten für Schlaganfälle oder systemische Embolien (oben) und schwere Blutungen (unten) bei VKA-naiven und VKA-erfahrenen Patienten, die mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin behandelt wurden.	107
Abbildung 28: Wichtige Endpunkte für die Quartile der geschätzten Zentrums-TTR-Werte bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	109
Abbildung 29: Primärer Endpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie (Graphik oben) und sekundärer Endpunkt schwere Blutung (Graphik unten) in Abhängigkeit von CHADS ₂ -, CHA ₂ DS ₂ -VASc- und HAS-BLED-Scores bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	113
Abbildung 30: Häufigkeit des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) mit Apixaban im Vergleich zu ASS.	119
Abbildung 31: Häufigkeit des wichtigen sekundären Endpunkts (schwere Blutungen) für Apixaban im Vergleich zu ASS.	121
Abbildung 32: Ereignisse des primären Endpunkts (Schlaganfälle oder systemische Embolien) bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (links) und bei Patienten ohne entsprechende Anamnese (rechts).	125
Abbildung 33: Ereignisse des sekundären Endpunkts schwere Blutungen bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (links) und bei Patienten ohne entsprechende Anamnese (rechts).	126
Abbildung 34: Kardiovaskulär bedingte (links) und nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen (rechts) bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS.	129

Abbildung 35: Rate ischämischer Schlaganfälle (Graphik oben) sowie schwerer Blutungen (Graphik unten) in Abhängigkeit des Schlaganfallrisikos gemäß CHADS ₂ - und CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS.	135
Abbildung 36: Häufigkeit des primären kombinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkts (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu VKA innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung.	141
Abbildung 37: Häufigkeit des primären kombinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkts (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu VKA innerhalb von 90 Tagen nach Katheterablation.	141
Abbildung 38: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Heparin/VKA.	148
Abbildung 39: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen für Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Heparin/VKA.	150
Abbildung 40: Schema des Studiendesigns der AUGUSTUS-Studie. Die Patienten aller vier Studienarme erhielten die jeweilige Studienbehandlung je in Kombination mit einem P2Y ₁₂ -Inhibitor.	152
Abbildung 41: Häufigkeit des primären Verträglichkeitsendpunktes (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung) mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo.	156
Abbildung 42: Häufigkeit des sekundären Wirksamkeitsendpunkts (Tod oder Hospitalisierung) mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo.	157
Abbildung 43: Häufigkeit von schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen, Tod oder Hospitalisierung und Tod oder ischämischen Ereignissen bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (Graphik oben) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (Graphik unten).	161
Abbildung 44: Rate der Hospitalisierungen bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (links) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (rechts).	163
Abbildung 45: Häufigkeit von Stentthrombosen (definitive und wahrscheinliche) bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (links) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (rechts).	165
Abbildung 46: Häufigkeit von Stentthrombosen (definitive und wahrscheinliche) bei Kombinationsbehandlung mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo.	166
Abbildung 47: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für das bestätigte Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiierter Tod (primärer Endpunkt) mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin.	170
Abbildung 48: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den primären Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen für Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin.	172
Abbildung 49: Anteil der Patienten mit rezidivierenden VTE/VTE-bedingten Todesfällen bzw. schweren Blutungen nach 7, 21 und 90 Behandlungstagen unter Apixaban vs. Warfarin.	178
Abbildung 50: Mediane Zeitspanne bis zur ersten Hospitalisierung (die initiale Hospitalisierung aufgrund des Indexereignisses ausgeschlossen) unter Apixaban versus Enoxaparin/Warfarin.	179

Abbildung 51: Einfluss von Apixaban versus Warfarin auf die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in wichtigen Subgruppen.	180
Abbildung 52: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiertes Tod für Apixaban (2,5 mg zweimal täglich; 5,0 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo zweimal täglich.	190
Abbildung 53: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung für Apixaban (2,5 mg zweimal täglich; 5,0 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo.	192
Abbildung 54: Kumulatives Risiko für die erste Hospitalisierung bei der Rezidivprophylaxe von VTE mit Apixaban (2,5 mg zweimal täglich, bzw. 5 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo.	194
Abbildung 55: Zeit bis zum Auftreten des primären Verträglichkeitsendpunkts (schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	199
Abbildung 56: Zeit bis zum Auftreten des sekundären Verträglichkeitsendpunkts (schwere oder klinisch relevante nichtschwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	200
Abbildung 57: Zeit bis zum Auftreten des sekundären Wirksamkeitsendpunkts (Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	200
Abbildung 58: Zeit bis zum Auftreten des primären Wirksamkeitsendpunkts (Wiederauftreten venöser Thromboembolien) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	206
Abbildung 59: Zeit bis zum Auftreten des primären Verträglichkeitsendpunkts (schwere Blutungen) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	206
Abbildung 60: Ereignisfreies Überleben (frei von Wiederauftreten von VTE, schwerer Blutung oder Tod) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.	207
Abbildung 61: Rate des Wiederauftretens von VTE bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin in verschiedenen Subgruppen.	209
Abbildung 62: Rate schwerer Blutungen bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin in verschiedenen Subgruppen.	209
Abbildung 63: Ansicht der Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Tablette nicht in Originalgröße dargestellt).	218
Abbildung 64: Ansicht der Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Tablette nicht in Originalgröße dargestellt).	218
Abbildung 65: Erwartete Medianwerte der Apixaban-Plasmakonzentration im Steady State vs. Zeit nach der ersten Dosis mit Apixaban. Die Werte basieren auf den Apixaban-Plasmakonzentrationen in Blutproben von 1238 erwachsenen Patienten nach einer Kniegelenkersatzoperation. Die Messung der Apixaban-Konzentrationen erfolgte mithilfe einer validierten Methode mit Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie.	223
Abbildung 66: Gemessene mittlere Plasmakonzentration (+SD) von Apixaban im Steady State bei Personen, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich oder 10 mg einmal täglich erhielten.	223
Abbildung 67: Dosierungsempfehlungen von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern.	226
Abbildung 68: Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten.	238
Abbildung 69: Eliquis® 5 mg Filmtabletten.	238

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State.	24
Tabelle 2: Hersteller von Anti-FXa-Test-Kits.	25
Tabelle 3: Auswirkungen von Rifampicin, Ketoconazol, Diltiazem, Naproxen und Clarithromycin auf die Pharmakokinetik von Apixaban.	31
Tabelle 4: Klinische Pharmakologie verschiedener neuer oraler Antikoagulanzen.	39
Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Studienbeginn.	48
Tabelle 6: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse der ADVANCE-2-Studie.	51
Tabelle 7: Übersicht über weitere Sicherheitsendpunkte und unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten sind, unter einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	53
Tabelle 8: Klinische Patientencharakteristika bei Beginn der ADVANCE-3-Studie.	56
Tabelle 9: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse der ADVANCE-3-Studie.	59
Tabelle 10: Übersicht über die Sicherheitsendpunkte und unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten sind, unter einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.	61
Tabelle 11: Medizinische Ausgangscharakteristika und für die Studienteilnahme qualifizierende Risikofaktoren.	64
Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	67
Tabelle 13: Sicherheitsendpunkte und klinische Netto-Ergebnisse von Apixaban versus Warfarin.	69
Tabelle 14: Raten für Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit eines Bluthochdrucks in der Vorgeschichte bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	76
Tabelle 15: Ereignisraten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, Blutungen, Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Todesfälle in Abhängigkeit vom Vorliegen eines isolierten bzw. keines Dosisreduktions-Kriteriums unter Apixaban 5 mg zweimal täglich vs. Warfarin.	99
Tabelle 16: Adjustierte Hazard Ratios des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) und wichtiger sekundärer Endpunkte mit/ohne gleichzeitige Gabe von ASS bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich mit Warfarin.	103
Tabelle 17: Klinische Ereignisse während der ersten 30 Tage nach Kardioversion (mehrere Kardioversionen eines Patienten waren möglich) bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.	110
Tabelle 18: Ereignisraten innerhalb von 30 Tagen nach einem operativen Eingriff für relevante klinische Endpunkte für den Apixaban- und den Warfarin-Studienarm.	111
Tabelle 19: Medizinische Charakteristika bei Studienbeginn.	117
Tabelle 20: Wirksamkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu ASS.	120
Tabelle 21: Häufigkeit von Blutungsereignissen mit Apixaban im Vergleich zu ASS.	121

Tabelle 22: Ereignisraten bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS in Abhängigkeit der Nierenfunktion.	127
Tabelle 23: Inzidenz und relatives Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie schwere Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu ASS nach früherer Behandlung mit VKA.	131
Tabelle 24: Multivariate Analyse der Prädiktoren für den zusammengesetzten Endpunkt von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen in den Behandlungsgruppen mit Apixaban und ASS.	133
Tabelle 25: Ausgangscharakteristika der Patienten der AXAFA-Studie.	139
Tabelle 26: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu VKA.	142
Tabelle 27: Ausgangscharakteristika der Patienten der EMANATE-Studie (Intention-to-treat-Analyse).	146
Tabelle 28: EMANATE-Studie: Zeit (in Tagen) von der ersten Dosis bis zur Kardioversion.	147
Tabelle 29: Wirksamkeitsergebnisse der EMANATE-Studie.	149
Tabelle 30: Sicherheitsergebnisse der EMANATE-Studie.	151
Tabelle 31: Ausgangscharakteristika der Patienten der AUGUSTUS-Studie.	155
Tabelle 32: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse von Apixaban vs. VKA und ASS vs. Placebo.	158
Tabelle 33: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der AMPLIFY-Studie.	170
Tabelle 34: Wirksamkeitsergebnisse der AMPLIFY-Studie.	171
Tabelle 35: Sicherheitsergebnisse der AMPLIFY-Studie.	173
Tabelle 36: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse mit Apixaban im Vergleich zur Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Tumorerkrankung.	176
Tabelle 37: Klassifizierung schwerer Blutungen.	181
Tabelle 38: Klassifizierung von klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen.	182
Tabelle 39: Klinische Ausgangscharakteristika.	183
Tabelle 40: Ergebnisse für die Klassifizierung schwerer Blutungsereignisse unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin.	184
Tabelle 41: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der AMPLIFY-EXT-Studie.	187
Tabelle 42: Wirksamkeitsergebnisse für die Behandlung mit Apixaban 2,5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo.	189
Tabelle 43: Sicherheitsergebnisse der AMPLIFY-EXT-Studie.	191
Tabelle 44: Ursachen für die erste Hospitalisierung in den Behandlungsgruppen der AMPLIFY-EXT-Studie.	193
Tabelle 45: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der ADAM-VTE-Studie (Auswahl).	197
Tabelle 46: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ADAM-VTE-Studie.	201
Tabelle 47: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der CARAVAGGIO-Studie.	204
Tabelle 48: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der CARAVAGGIO-Studie.	208

Tabelle 49: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State.	224
Tabelle 50: Übersicht über die Dosierung von Apixaban bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen und der Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien.	227
Tabelle 51: Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Apixaban.	233
Tabelle 52: Einteilung des Zusatznutzens.	267

1 DEFINITION

1.1 Beschreibung

1.1.1 DCI oder INN (International Nonproprietary Name)

Apixaban

1.1.2 Andere Bezeichnungen

BMS-562247 (Wong et al. 2011)

1.1.3 Wenn es sich um ein Kombinationsarzneimittel handelt: Auflisten sämtlicher Wirkstoffe (DCI/INN)

Keine Angaben.

1.1.4 Geschützter Name

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

1.1.5 Geschützter Handelsname in anderen Ländern, Name der Länder und Datum der Zulassung in dem jeweiligen Land

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (in der jeweiligen Landessprache)

Eliquis® 5 mg Filmtabletten (in der jeweiligen Landesprache)

Europäische Zulassung: 18.05.2011

1.1.6 Chemischer Name, Summen- und Strukturformel, Molekulargewicht

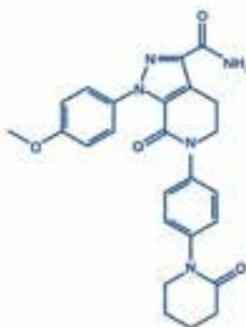
IUPAC-Name:

1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid (Wong et al. 2011)

Summenformel: $C_{25}H_{25}N_5O_4$ (Wong et al. 2011)

Molekulargewicht: 459,5 Dalton (Wong et al. 2011)

Chemische Struktur:



1.1.7 Prüfnummer

BMS-562247 (Wong et al. 2011)

1.1.8 Therapeutische und/oder pharmakologische Klasse (nach WHO, Roter Liste, ATC usw.)

Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

ATC-Code: B01AF02

1.1.9 Chemisch verwandte und/oder pharmakologisch und/oder therapeutisch ähnliche Wirkstoffe

- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
- Niedermolekulares Heparin (z. B. Enoxaparin)
- Fondaparinux
- Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin)
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Edoxaban

1.2 Administrative Situation

1.2.1 Wann wurde das Arzneimittel zugelassen?

European Commission Decision: 18.05.2011

1.2.2 Vertriebsbedingungen (= Listeneinteilung IKS)

Verschreibungspflichtig.

1.2.3 Hersteller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Loc. Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

1.2.4 Zulassungsinhaber

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

2 BESCHREIBUNG DES/DER WIRKSTOFFE(S)

2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

2.1.1 Art der Herstellung oder der Gewinnung

Apixaban wird durch chemische Synthese hergestellt (Pinto et al. 2007).

2.1.2 Organoleptische Charakteristika

Weißes bis blassgelbes Pulver.

2.1.3 Reinheit

2.1.3.a Grad der Reinheit

Aufgrund der Stabilitätsdaten von Apixaban wird die Kontrolle von Verunreinigungen im Wirkstoff als ausreichend betrachtet, um die Qualität des Arzneimittels bei Freigabe zu gewährleisten, weil die im Fertigarzneimittel enthaltenen Verunreinigungen ausschließlich von prozessbedingten Verunreinigungen, die im Wirkstoff enthalten sind, stammen (European Medicines Agency [EPAR] 2011).

2.1.3.b Art und Grad der Unreinheit

Es sind keine Verunreinigungen oberhalb des zulässigen ICH-Schwellenwerts von 0,15 % enthalten (EPAR 2011).

Alle potenziell genotoxischen Verunreinigungen liegen unterhalb von 150 ppm, was eine maximale Exposition unterhalb der TTC-Grenzwerte nach der Leitlinie zu den Schwellenwerten genotoxischer Verunreinigungen ergibt (EMA/CHMP/QWP/251344/2006) (EPAR 2011).

2.1.4 Angaben zur Löslichkeit

Apixaban ist nicht ionisierbar; deshalb wird seine Wasserlöslichkeit nicht durch pH-Änderungen beeinflusst. Die Wasserlöslichkeit beträgt 0,028 mg/ml bei 24 °C (EPAR 2011).

2.1.5 Optische Drehung

Isomerie: Das Apixaban-Molekül weist keine chiralen Zentren auf. Deshalb besitzt Apixaban keine Stereoisomere (EPAR 2011).

2.1.6 Dichte – Refraktionsindex

Keine Angaben.

2.1.7 pKa-Wert

Apixaban ist eine nicht ionisierbare Verbindung (EPAR 2011).

2.2 Weitere Eigenschaften

Nicht spezifiziert.

2.3 Kontrollmethoden

2.3.1 Identifikationstests

- Raman- oder Infrarot-Spektrum (IR) (EPAR 2011)
- Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) (EPAR 2011)

2.3.2 Nachweismethoden

2.3.2.a Im fertigen Arzneimittel

Die Freigabe- und Haltbarkeitsspezifikationen des Endprodukts umfassen Tests und Grenzwerte für Aussehen (visuell), Identität (Raman, IR, HPLC), Gehalt (HPLC), Gleichförmigkeit einzeldosierter Darreichungsformen/Gleichförmigkeit des Gehalts (Ph. Eur.), Zerfall (Ph. Eur.), Verunreinigungen/Abbauprodukte (HPLC – nur Stabilität), Freisetzung (HPLC – nur Stabilität) und mikrobiologische Reinheit (Ph. Eur. – nicht routinemäßig) (EPAR 2011).

2.3.2.b In biologischen Flüssigkeiten

Als Folge der FXa-Hemmung verlängert/erhöht Apixaban Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PT), die International Normalized Ratio (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind jedoch die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Gerinnungsparameter wie PT, INR und aPTT werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen von Apixaban empfohlen. Im Thrombinbildungsassay (Thrombingenerierungsassay, TGA) reduzierte Apixaban das endogene Thrombinpotenzial, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Hingegen steht die Anti-FXa-Aktivität in enger direkter linearer Beziehung zur Plasmakonzentration von Apixaban und erreicht zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentrationen von Apixaban maximale Werte. Die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Es liegen nur begrenzt Informationen über den Zusammenhang zwischen Apixaban-Plasmakonzentration und der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban vor.

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in Tabelle 1 dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-Fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen, Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Tabelle 1: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State.

	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban maximale Anti-FXa-Aktivität (I.E./ml)	Apixaban minimale Anti-FXa-Aktivität (I.E./ml)
Median (5/95 Perzentile)				
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen				
2,5 mg zweimal täglich	77 (41–146)	51 (23–109)	1,3 (0,67–2,4)	0,84 (0,37–1,8)
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern				
2,5 mg zweimal täglich*	123 (69–221)	79 (34–162)	1,8 (1,0–3,3)	1,2 (0,51–2,4)
5 mg zweimal täglich	171 (91–321)	103 (41–230)	2,6 (1,4–4,8)	1,5 (0,61–3,4)
Behandlung von tiefen Venenthrombosen, Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien				
2,5 mg zweimal täglich	67 (30–153)	32 (11–90)	1,0 (0,46–2,5)	0,49 (0,17–1,4)
5 mg zweimal täglich	132 (59–302)	63 (22–177)	2,1 (0,91–5,2)	1,0 (0,33–2,9)
10 mg zweimal täglich	251 (111–572)	120 (41–335)	4,2 (1,8–10,8)	1,9 (0,64–5,8)

* Patientenpopulation in der ARISTOTLE-Studie, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren

C_{max}: maximale Konzentration; C_{min}: minimale Konzentration
Modifiziert nach aktueller Eliquis® Fachinformation

Die Anti-FXa-Aktivität durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa-Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-FXa-Test-Kits nachweisbar (Tabelle 2). Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Bitte kontaktieren Sie den Hersteller des jeweiligen Test-Kits, um spezifische Informationen über die Korrelation zwischen der FXa-Aktivität und der Apixaban-Plasmakonzentration (ng/ml) im jeweiligen Testsystem zu erhalten. Nicht alle verfügbaren Anti-FXa-Tests können spezifisch Apixaban-Konzentrationen messen.

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, wie z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Tabelle 2: Beispiele für Hersteller von Anti-FXa-Test-Kits.

Diagnostica Stago Inc (www.stago.com)
Rotachrom*
Stago STA®-Liquid Anti-Xa assay
Haemochrom Diagnostica (www.haemochrom.de)
COAMATIC®
Technoclon GmbH (www.technoclon.com)
Technochrom® anti-Xa Kit
Hyphen BioMed (www.aniara.com)
Biophen® DiXal

* in der aktuellen Eliquis® Fachinformation erwähnt. Das Test-Kit lief im Jahr 2014 aus. Die Information über die jeweilige Verfügbarkeit stammt von den angegebenen Websites (Zugriff im April 2020).

Daten aus klinischen Studien liegen nur für den chromogenen Rotachrom®-Heparin-Test vor (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Die intrinsischen Faktor-X-Spiegel beeinflussen den Rotachrom®-Test nicht (EPAR 2012). Der Rotachrom®-Test wurde in den klinischen Studien jedoch nicht verwendet, um klinische Entscheidungen zu treffen. Dies limitiert mögliche Empfehlungen für eine Anwendung (EPAR 2012). Zu beachten ist, dass der Rotachrom®-Test in Europa nicht mehr kommerziell vertrieben wird. Der Test wird durch den STA®-Liquid Anti-Xa-Test ersetzt.

Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie kann ebenfalls zur Bestimmung von Apixaban verwendet werden (Raghavan et al. 2009).

2.4 Stabilität und Inkompatibilitäten

2.4.1 Stabilität des Fertigpräparats (Einfluss von Temperatur, Licht, Feuchtigkeit, Zeit usw.)

Stabilität des Fertigpräparats (Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten): Stabilitätsstudien wurden an drei Chargen unter Langzeitbedingungen (5 °C, 25 °C/60 % rF und 30 °C/65 % rF) bis 36 Monate und unter beschleunigten Bedingungen (40 °C/75 % rF) bis 6 Monate durchgeführt. Bei den in PVC/PVDC-Blister verpackten Tabletten wurde eine Zunahme des Wassergehalts beobachtet (ungefähr 1–2 %). Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf andere Eigenschaften. Alle geprüften Parameter liegen innerhalb der vorgeschlagenen Spezifikationen (EPAR 2011).

Zusätzlich wurden Daten von Untersuchungen unter Stressbedingungen (50 °C, 25 °C/60 % rF, offen; 40 °C/75 % rF, offen; Photostabilität [nach ICH]; Gefrierlagerung mit Auftauzyklen) vorgelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Fertigarzneimittel unter allen verwendeten Stressbedingungen stabil ist und dass keine der beobachteten Veränderungen Auswirkungen auf kritische Qualitätsmerkmale der Tabletten wie Aussehen, Gehalt, Verunreinigungen oder Auflösung hatte (EPAR 2011).

Die Gesamtdaten stützen die vorgeschlagene Haltbarkeit und die Lagerungsbedingungen (EPAR 2011).

Stabilität des Fertigpräparats (Eliquis® 5 mg Filmtabletten):

Drei Chargen der aktiven Substanz wurden verwendet, um drei Chargen Eliquis® 5 mg Filmtabletten nach einem Prozess und an einem Standort, die repräsentativ für die geplante kommerzielle Herstellung waren, herzustellen. Das Stabilitätsprotokoll umfasst die Testung aller drei Chargen, abgepackt in PVC/PVDC-Blister und HDPE-Flaschen. PVC/PVDC-Blister repräsentieren den ungünstigsten Fall in Bezug auf Wasser- und Sauerstoffpermeabilität und damit den ungünstigsten Fall für mikrobielle Belastung.

Die Tabletten wurden 36 Monate unter drei Langzeitbedingungen (5 °C, 25 °C/60 % rF und 30 °C/75 % rF) gelagert und für 6 Monate unter erschwerten Bedingungen bei 40 °C/75 % rF. Während der 36-monatigen Lagerung in PVC/PVDC-Blistern oder HDPE-Flaschen zu den drei Langzeitbedingungen und nach 6 Monaten unter erschwerten Bedingungen wurden keine Veränderungen bei Aussehen, Analysen, Verunreinigungen, Auflösung, Härte, Zerfall und mikrobiellem Gehalt gesehen. Bei den in PVC/PVDC-Blister verpackten Tabletten wurde ein leichter Anstieg des Wassergehalts beobachtet. Das hatte jedoch auf die weiteren Eigenschaften keine Auswirkungen (EPAR 2012).

Studien unter Stressbedingungen (50 °C), zur Photostabilität, zu Einfrier-Auftau-Zyklen und zur Stabilität der Bulkware wurden durchgeführt. Das in PVC/PVDC-Blistern oder HDPE-Flaschen gelagerte Produkt war für 3 Monate bei 50 °C stabil ohne wesentliche Veränderung der initialen Potenz, Verunreinigungen, Härte, Zerfallszeit, Aussehen oder Löslichkeit. Die Ergebnisse der Einfrier-Auftau-Zyklus-Untersuchungen und die Hochtemperatur-Stressstudien legen den Transport des Produkts durch die normalen Distributionskanäle nahe. Die Daten zur Photostabilität zeigen, dass das Produkt als lichtunempfindlich angesehen werden kann (EPAR 2012).

Stabilität des suspendierten Fertigpräparats (Eliquis® 2,5/5 mg Filmtabletten):

Zerstoßene Tabletten sind in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

3 PHARMAKODYNAMIK

3.1 Pharmakologische Aktivität

3.1.1 Wirkmechanismus (Modelle)

Apixaban ist ein neutrales, bityclisches Pyrazolderivat (Pinto et al. 2007), das selektiv und reversibel Faktor Xa mit einer Selektivität hemmt, die im Vergleich zu anderen Gerinnungsproteasen mehr als das 30 000-Fache beträgt (Luettgen et al. 2006, Jiang et al. 2009).

Faktor Xa spielt eine zentrale Rolle bei der Amplifikation der Gerinnungskaskade (Abbildung 1) (Turpie 2007). Durch eine direkte Bindung an das aktive Zentrum von Faktor Xa blockiert Apixaban die Wechselwirkung von Faktor Xa mit seinem Substrat und hemmt dadurch die Gerinnung. Die Aktivierung von 1 Molekül Faktor X zu Xa führt zur Bildung von 1000 Thrombin-Molekülen (Ansell 2007); deshalb wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine direkte Inhibition von Faktor Xa eine wirksamere Strategie zur Antikoagulation darstellen könnte als die Hemmung des in der Gerinnungskaskade nachfolgenden Thrombins (Bauer 2006, Turpie 2007).

Apixaban hemmt nicht nur freien Faktor Xa, sondern auch Faktor Xa im Prothrombinase-Komplex sowie an Thrombozyten gebundenen Faktor Xa (Luettgen et al. 2006, Wong et al. 2008, Jiang et al. 2009). Faktor-Xa-Inhibitoren vermögen in Blutgerinnsel einzudringen (Kubitza et al. 2006). Dies steht im Gegensatz zum indirekten Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux, der die Wirkung von Antithrombin verstärkt und als Folge davon Prothrombinase-gebundenen Faktor Xa nicht zu hemmen vermag (Turpie 2007). Anders als indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren benötigt Apixaban kein Antithrombin für seine pharmakologische Wirkung (Wong et al. 2008).

Direkte Faktor-Xa-Inhibition hemmt die Bildung von Thrombin, verhindert jedoch die Aktivität von Thrombin nicht. Die Hämostase bleibt dabei aufrechterhalten, was sich in einer klinischen Wirksamkeit bei geringerem Blutungsrisiko als mit direkten Thrombin-Inhibitoren äußern kann (Comp 2003, Kubitza et al. 2006, Frost et al. 2007a, 2007b, Raghavan et al. 2009).

Durch die Hemmung von Faktor Xa reduziert Apixaban direkt die Tissue-Faktor-induzierte Thrombin-Bildung und indirekt die Thrombin-vermittelte Thrombozytenaggregation. Dieser Wirkmechanismus spricht dafür, dass Apixaban bei der Behandlung und Prophylaxe von venösen und auch arteriellen Thrombosen wirken könnte (EPAR 2014).

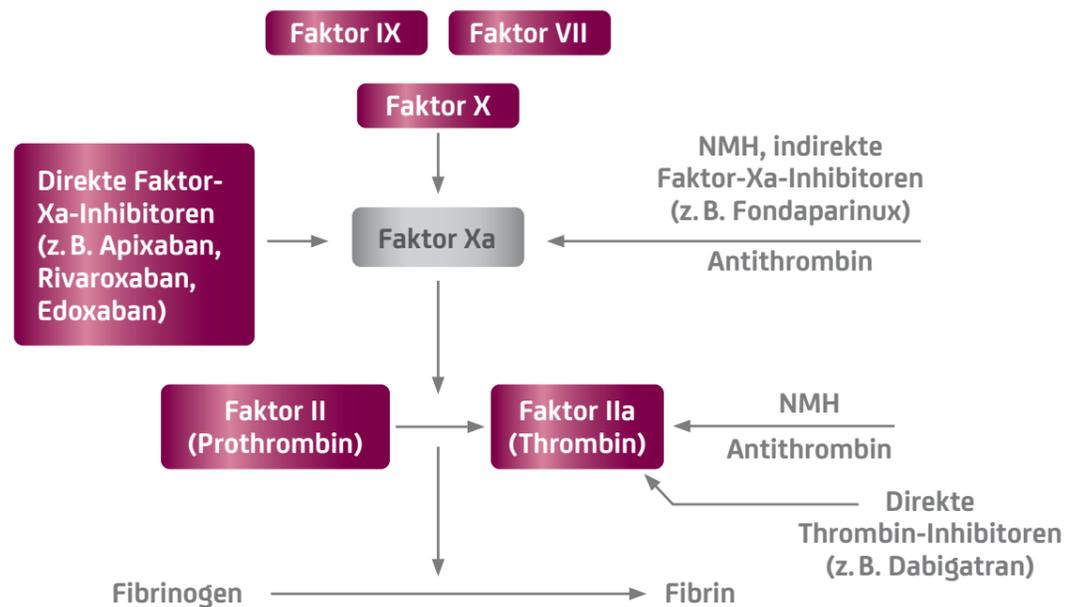


Abbildung 1: Wirkmechanismus von derzeit verfügbaren Antikoagulanzen.
 NMH: niedermolekulares Heparin
 Modifiziert nach Haas 2008; aktuelle Edoxaban Fachinformation

3.1.2 Wirkort(e)

Apixaban ist ein hochselektiver, reversibler, kompetitiver Faktor-Xa-Inhibitor mit einem K_i -Wert von 0,08 nM (Wong et al. 2008) und einer niedrigen Affinität für andere Serinproteasen (Pinto et al. 2007, Carreiro et al. 2008). Apixaban hemmt Faktor Xa, der im Prothrombinase-Komplex gebunden oder in einem Gerinnsel vorliegt, sowie freien Faktor Xa in Puffersystemen und thrombozyten-armem Plasma oder Vollblut (Luettgen et al. 2006, Jiang et al. 2009).

3.1.3 Antibakterielles Spektrum

Nicht zutreffend.

3.1.4 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

3.1.5 Vergleichssubstanzen

Siehe Abschnitt 1.1.9.

3.1.6 Unerwünschte Wirkungen

Siehe Abschnitt 8.3.

3.2 Pharmakologische Wechselwirkungen

3.2.1 Synergismus

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen wie z. B. unfraktionierten Heparinen (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivaten (Fondaparinux etc.) oder oralen Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) kontraindiziert, außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationsbehandlung, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin (40 mg als Einzeldosis) mit Apixaban (5 mg als Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und 325 mg Acetylsalicylsäure einmal täglich wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit Clopidogrel (75 mg einmal täglich) oder mit der Kombination von Clopidogrel 75 mg und Acetylsalicylsäure (162 mg einmal täglich) oder mit Prasugrel (60 mg, gefolgt von 10 mg einmal täglich) in Phase-I-Studien zeigte sich keine relevante Verlängerung der Blutungszeit oder weitergehende Inhibition der Thrombozytenaggregation im Vergleich zu einer Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern ohne Apixaban. Änderungen in Gerinnungstests (Prothrombinzeit [PT], International Normalized Ratio [INR] und aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT]) waren konsistent mit den Effekten von Apixaban allein (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Naproxen (500 mg), ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp), führte zu einer Erhöhung der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) von Apixaban um das 1,5-Fache und der maximalen Konzentration (C_{max}) um das 1,6-Fache. Entsprechende Erhöhungen bei Gerinnungstests wurden für Apixaban beobachtet. Es wurde keine veränderte Auswirkung von Naproxen auf die Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregation und keine klinisch relevante Erhöhung der Blutungszeit nach gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Naproxen beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI, NSAR, ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Thrombozytenaggregationsinhibitoren (wie GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran oder Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika vor. Da solche Mittel das Blutungsrisiko erhöhen, wird die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Apixaban nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

3.2.2 Antagonismus

Siehe Abschnitt 5.2.3.

3.2.3 Enzyminhibition, Enzyminduktion

Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-Glykoprotein (P-gp), führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 2-Fache und der mittleren C_{max} um das 1,6-Fache. Die Anwendung von Apixaban wird bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp, wie einigen Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht empfohlen (Tabelle 3) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden (z.B. Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen, Verapamil) ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentration von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. Es ist keine Dosisanpassung von Apixaban nötig, wenn es zusammen mit Wirkstoffen verabreicht wird, die keine starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind. So führte Diltiazem (360 mg einmal täglich), das als mäßiger CYP3A4- und als schwacher P-gp-Inhibitor gilt, zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,4-Fache und zu einer Erhöhung der C_{max} um das 1,3-Fache. Naproxen (500 mg, Einzeldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} um das 1,6-Fache. Clarithromycin (500 mg, zweimal täglich), ein Inhibitor von P-gp und ein starker Inhibitor von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,6-Fache und zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} um das 1,3-Fache (Tabelle 3) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In-vitro-Studien mit Apixaban zeigten bei Konzentrationen, die signifikant höher sind als die bei Patienten beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen, keine Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apixaban ist kein signifikanter Inhibitor von P-gp (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um 54 % und der mittleren Apixaban- C_{max} um 42 % (Tabelle 3). Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit anderen starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann ebenfalls zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Apixaban führen. Während der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Arzneimitteln ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollte Apixaban in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien nur mit Vorsicht gleichzeitig mit systemischen starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp eingesetzt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Apixaban wird nicht empfohlen für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Patienten, die gleichzeitig systemisch mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu 20 μM . Es ist daher nicht zu erwarten, dass Apixaban die metabolische Elimination von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, verändert (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Tabelle 3: Auswirkungen von Rifampicin, Ketoconazol, Diltiazem, Naproxen und Clarithromycin auf die Pharmakokinetik von Apixaban.

Medikament	Auswirkung auf		C_{max}	AUC
	CYP3A4	P-gp		
Rifampicin	starker Induktor	starker Induktor	Verminderung um 42 %	Verminderung um 54 %
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	starker Inhibitor	starker Inhibitor	1,6-fache Erhöhung	2-fache Erhöhung
Diltiazem 360 mg 1 x täglich	mäßiger Inhibitor	schwacher Inhibitor	1,3-fache Erhöhung	1,4-fache Erhöhung
Naproxen 500 mg, Einzeldosis	keine Auswirkung	Inhibitor	1,6-fache Erhöhung	1,5-fache Erhöhung
Clarithromycin 500 mg, 2 x täglich	starker Inhibitor	Inhibitor	1,3-fache Erhöhung	1,6-fache Erhöhung

P-gp: P-Glykoprotein
Modifiziert nach aktueller Eliquis® Fachinformation

3.2.4 Andere Interaktionen

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und Atenolol oder Famotidin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von 10 mg Apixaban und 100 mg Atenolol hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Apixaban. Nach der gleichzeitigen Gabe der beiden Arzneimittel war die AUC bzw. die C_{max} von Apixaban um 15 % bzw. um 18 % niedriger als bei alleiniger Verabreichung. Die Gabe von 10 mg Apixaban gemeinsam mit 40 mg Famotidin hatte keinen Einfluss auf die AUC oder die C_{max} von Apixaban (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien mit Apixaban zeigten bei Konzentrationen, die signifikant höher sind als die bei Patienten beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen, keine Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu\text{M}$) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu\text{M}$). Apixaban zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bei einer Konzentration von bis zu $20 \mu\text{M}$. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Apixaban die metabolische Elimination von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, verändert. Apixaban ist kein signifikanter Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In Studien bei gesunden Probanden bewirkte Apixaban keine wesentliche Änderung der Pharmakokinetik von Digoxin, Naproxen oder Atenolol (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Digoxin: Die gleichzeitige Gabe von Apixaban (20 mg einmal täglich) und Digoxin (0,25 mg einmal täglich), einem Substrat von P-gp, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die C_{max} von Digoxin. Folglich hemmt Apixaban nicht den P-gp-vermittelten Substrattransport.

Naproxen: Die gleichzeitige Gabe von Einzeldosen von Apixaban (10 mg) und Naproxen (500 mg), einem häufig eingesetzten NSAR, hatte keine Auswirkung auf die AUC oder die C_{max} von Naproxen.

Atenolol: Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von Apixaban (10 mg) und Atenolol (100 mg), einem häufig eingesetzten Betablocker, bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Atenolol.

Aktivkohle: Die Gabe von Aktivkohle reduziert die Exposition mit Apixaban.

4 PHARMAKOKINETIK

4.1 Resorption

4.1.1 Resorptionsrate

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosen bis zu 10 mg etwa 50%. Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die AUC oder die C_{max} von Apixaban. Apixaban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.1.2 Bioverfügbarkeit

Apixaban zeigt bei oraler Gabe von bis zu 10 mg eine lineare Pharmakokinetik, wobei die Exposition proportional zur Dosis zunimmt. Bei Dosen $\geq 25 \text{ mg}$ zeigt Apixaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit. Die Expositionsparameter für Apixaban zeigen eine geringe bis mäßige Variabilität, die sich in einer intraindividuellen und interindividuellen Variabilität mit einem Variabilitätskoeffizienten von ca. 20 % bzw. ca. 30 % äußert (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosen bis zu 10 mg etwa 50 %. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die Fläche unter der Kurve (AUC) oder die C_{max} von Apixaban (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Eine Cross-Over-Studie mit 22 gesunden Freiwilligen analysierte die Resorption von 5 mg Apixaban, eingenommen zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit und eingenommen im nüchternen Zustand. Die fettreiche Mahlzeit hatte nur einen geringen Einfluss auf die Apixaban-Exposition im Vergleich zum Nüchternstatus (20%ige Reduktion der AUC, 15%ige Reduktion der C_{max}). Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen (EPAR 2014). Apixaban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die Apixaban-Resorption nach Einnahme von 2,5-mg-Tabletten und nach Einnahme einer oralen Lösung sind vergleichbar (EPAR 2012).

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen und in 30 ml Wasser gelösten 5-mg-Tabletten war die Exposition vergleichbar mit derjenigen Exposition nach Einnahme von zwei ganzen 5-mg-Tabletten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen 5-mg-Tabletten mit 30 g Apfelmus waren C_{max} und AUC jeweils 21 % und 16 % geringer als nach Einnahme von zwei ganzen 5-mg-Tabletten. Die verringerte Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5-mg-Tablette Apixaban, welche in 60 ml 5%iger Glucose in Wasser gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition, wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in denen gesunde Probanden eine einzelne Dosis einer 5-mg-Apixaban-Tablette einnahmen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In Anbetracht des vorhersagbaren dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Apixaban sind die Resultate zur Bioverfügbarkeit aus den durchgeführten Studien auch auf niedrigere Apixaban-Dosen übertragbar (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2 Verteilung

4.2.1 Art und Ausmaß der Eiweißbindung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen beträgt etwa 87 % (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2.2 Diffusion und Konzentration in Geweben

Die Resorption von Apixaban scheint vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt, proximal des Kolons, zu erfolgen (EPAR 2011). Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosen bis zu 10 mg etwa 50 % (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2.3 Therapeutischer Wirkstoffspiegel

Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2.4 Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) liegt bei etwa 21 Litern (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2.5 Liquorgängigkeit (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)

Bei Ratten, die ^{14}C -Apixaban erhielten, erfolgte eine ausgedehnte Verteilung der wirkstoffgebundenen Radioaktivität in die Gewebe. Die niedrigsten Konzentrationen an Radioaktivität wurden in den Geweben des zentralen Nervensystems (ZNS) gemessen (Spitzenkonzentrationen $< 0,1 \mu g$ Äquivalent/g) (Wang et al. 2011).

4.2.6 Passage in die Plazenta (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)

Nach Gabe einer Einzeldosis ^{14}C -Apixaban an trächtige Ratten wurde in den fetalen Geweben nur eine geringe Radioaktivität gemessen. Am geringsten war die Radioaktivität im fetalen Gehirn. Die C_{max} der Radioaktivität in den fetalen Geweben wurde 4 Stunden nach Gabe erreicht, dann nahmen die Konzentrationen der Radioaktivität rasch ab und lagen 24 Stunden nach Gabe unterhalb der Quantifizierungsgrenze. 48 Stunden nach Gabe lag die Gesamtradioaktivität in den trächtigen Ratten und Feten unterhalb der Quantifizierungsgrenze. Das Ergebnis zeigte auch, dass die Radioaktivität in der Amnionmembran zu jedem Zeitpunkt zwischen 0,5 und 24 Stunden höher war als in anderen fetalen Geweben. Die maximale Konzentration an Radioaktivität im fetalen Blut erreichte ungefähr 35 % der Konzentration im maternalen Blut (Wang et al. 2011).

Toxikokinetikdaten aus Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten, dass die fetalen Apixaban-Plasmakonzentrationen generell niedriger waren als bei den Muttertieren (EPAR 2011).

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden. (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.2.7 Übergang in die Muttermilch (in Prozent der verabreichten Dosis oder des Plasmaspiegels)

Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, auf die Behandlung mit Apixaban verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Apixaban zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3 Metabolismus und Ausscheidung

4.3.1 Metabolismus

4.3.1.a Ausmaß der Metabolisierung

Unverändertes Apixaban ist beim Menschen die wichtigste Wirkstoffkomponente im Plasma, ohne dass wirksame Metaboliten im Blut zirkulieren (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Apixaban wird im Wesentlichen über CYP3A4/5 und in geringerem Umfang von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2J2 metabolisiert (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Ungefähr 25 % der Gesamtdosis werden in Form von Metaboliten wiedergefunden. Hauptmetabolit ist O-Demethyl-Apixabansulfat; einer der weiteren Metabolisierungswege ist die Hydroxylierung (Raghavan et al. 2009, Zhang et al. 2009).

4.3.1.a.1 Mechanismus der Biotransformation und Ausmaß der aktiven, inaktiven und toxischen Metaboliten

O-Demethylierung und Hydroxylierung an der 3-Oxopiperidinyl-Gruppe sind die Hauptwege der Biotransformation. Unverändertes Apixaban ist beim Menschen die wichtigste Wirkstoffkomponente im Plasma, ohne dass wirksame Metaboliten im Blut zirkulieren. Apixaban ist Substrat der Transportproteine P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2 Ausscheidung

4.3.2.a Ausscheidungsweg und -kinetik der aktiven Substanz

Die Gesamt-Clearance von Apixaban beträgt etwa 3,3 l/h und die Halbwertszeit rund 12 Stunden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.b Ausscheidungsweg und -kinetik der aktiven und/oder toxischen Metaboliten

Apixaban hat mehrere Eliminationswege. Beim Menschen wurden etwa 25 % der verabreichten Dosis von Apixaban in Form von Metaboliten wiedergefunden, der Großteil davon in den Fäzes. Die renale Ausscheidung von Apixaban macht etwa 27 % der Gesamt-Clearance aus. Zusätzliche Beiträge durch biliäre und direkte intestinale Ausscheidung wurden in klinischen und nicht klinischen Studien festgestellt (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.c Clearance beim gesunden Erwachsenen

Apixaban wird beim Menschen über mehrere Eliminationswege ausgeschieden, einschließlich renaler Ausscheidung und Metabolisierung. Ungefähr 27 % der Gesamt-Clearance erfolgen über die Nieren. Zusätzliche Beiträge durch biliäre und direkte intestinale Ausscheidung wurden in klinischen und in nicht klinischen Studien festgestellt (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.d Clearance in Abhängigkeit vom Alter (Neugeborenes, Säugling, Kind, Erwachsene, Ältere)

Ältere Patienten (> 65 Jahre) zeigten höhere Plasmakonzentrationen als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 32 % höher lagen und keine Unterschiede im C_{max} -Wert vorlagen.

Bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen und der Behandlung von Lungenembolien sowie der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens zwei der folgenden Kriterien (Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg oder Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl [\geq 133 μ mol/l]) ist die empfohlene Dosis von Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Höheres Alter kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen. Auch die Kombination von Apixaban mit Acetylsalicylsäure sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Apixaban bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht nachgewiesen (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Apixaban ist nur für erwachsene Patienten zugelassen.

4.3.2.e Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Maximalkonzentration von Apixaban. Messungen der Kreatinin-Clearance (CrCl) ergaben eine Korrelation zwischen Abnahme der Nierenfunktion und der Zunahme der Apixaban-Exposition. Bei leichter (CrCl 51–80 ml/min), mäßiger (CrCl 30–50 ml/min) bzw. schwerer (CrCl 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen von Apixaban im Vergleich zu Personen mit normaler Kreatinin-Clearance um 16 %, 29 % bzw. 44 % erhöht. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatte keinen erkennbaren Effekt auf das Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von Apixaban und der Anti-FXa-Aktivität (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) war die Apixaban-AUC um 36 % erhöht, wenn eine Einzeldosis von 5 mg Apixaban direkt im Anschluss an eine Hämodialyse verabreicht wurde, verglichen mit der AUC bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Eine Hämodialyse, die 2 Stunden nach der Gabe einer Einzeldosis von 5 mg Apixaban begonnen wurde, verringerte die Apixaban-AUC bei diesen ESRD-Probanden um 14 %, was einer Apixaban-Dialyse-Clearance von 18 ml/min entspricht (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min oder bei dialysepflichtigen Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Begrenzte klinische Daten deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) erhöht ist, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Daher sollte Apixaban in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen, die Behandlung von Lungenembolien sowie die Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) und Patienten mit Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von zweimal täglich 2,5 mg Apixaban erhalten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.f Clearance bei eingeschränkter Leberfunktion

In einer Studie zum Vergleich von 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A Score 5 [n = 6] und Score 6 [n = 2]) und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B Score 7 [n = 6] und Score 8 [n = 2]) mit 16 gesunden Kontrollpersonen waren die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik nach einer Einzeldosis von 5 mg Apixaban bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht verändert. Die Veränderungen der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und der INR (International Normalized Ratio) waren bei Personen mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Personen vergleichbar (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann Apixaban mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Apixaban ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2-Fache des oberen Grenzwerts des Normbereichs (Upper Limit of Normal = ULN) oder mit Gesamtbilirubin-Werten $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.g Dialysierbarkeit

Bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) war die Apixaban-AUC um 36 % erhöht, wenn eine Einzeldosis von 5 mg Apixaban direkt im Anschluss an eine Hämodialyse verabreicht wurde, verglichen mit der AUC bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Eine Hämodialyse, die 2 Stunden nach der Gabe einer Einzeldosis von 5 mg Apixaban begonnen wurde, verringerte die Apixaban-AUC bei diesen ESRD-Probanden um 14 %, was einer Apixaban-Dialyse-Clearance von 18 ml/min entspricht. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-Überdosis ist (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

4.3.2.h Vergleichende Pharmakologie

Ein Vergleich der Pharmakologie von Apixaban mit der Pharmakologie anderer direkter oraler Antikoagulanzen wird in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Klinische Pharmakologie verschiedener direkter oraler Antikoagulanzen.

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Wirkmechanismus	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Thrombin-Inhibitor
Orale Bioverfügbarkeit	~ 50 %	hoch	62 %	~ 6,5 %
Prodrug	Nein	Nein	Nein	Ja
Einfluss von Nahrung	Nein	Ja (Die Dosen zu 20 mg und 15 mg sind mit einer Mahlzeit einzunehmen.)	Nein	Nein
Renale Clearance	~ 27 %	~ 33 % unverändert und ~ 33 % metabolisiert*	50 %	85 %
Dialyse	Nicht empfohlen	Nicht dialysierbar	Nicht dialysierbar	Dialysierbar
Mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$)	~ 12 Stunden	5–13 Stunden***	10–14 Stunden	12–14 Stunden (Patienten)**
t_{max}	3–4 Stunden	2–4 Stunden	1–2 Stunden	0,5–2 Stunden

* direkte renale Ausscheidung als unveränderter Wirkstoff oder als Metabolite

** verlängert bei eingeschränkter Nierenfunktion

*** 5–9 Stunden bei Jüngeren, 11–13 Stunden bei Älteren

t_{max} : Zeit bis zur maximalen Konzentration

Modifiziert nach Ansell 2010; aktuelle Eliquis® Fachinformation; aktuelle Rivaroxaban Fachinformation; aktuelle Dabigatran Fachinformation; aktuelle Edoxaban Fachinformation

4.4 Weitere die Pharmakokinetik beeinflussende Faktoren

4.4.1 Sonstige Faktoren

Geschlecht

Die Apixaban-Exposition war bei Frauen um etwa 18 % höher als bei Männern. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Ethnische Zugehörigkeit

Die Ergebnisse für alle Phase-I-Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied in der Pharmakokinetik von Apixaban zwischen Personen weißer Hautfarbe/Kaukasiern, Asiaten und Personen schwarzer Hautfarbe/Afroamerikanern. Die Ergebnisse einer Populationspharmakokinetikstudie bei Patienten, die Apixaban erhielten, standen generell in Einklang mit den Phase-I-Ergebnissen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Körpergewicht

Im Vergleich zur Apixaban-Exposition bei Personen mit einem Körpergewicht von 65–85 kg war ein Körpergewicht von > 120 kg mit einer um etwa 30 % geringeren Exposition verbunden und ein Körpergewicht von < 50 kg war mit einer um etwa 30 % höheren Exposition verbunden.

Bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen und der Behandlung von Lungenembolien sowie der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben und eines der folgenden Kriterien erfüllen (Alter ≥ 80 Jahre oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl [≥ 133 $\mu\text{mol/l}$]), ist die empfohlene Dosierung von Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

5 TOXIZITÄT

5.1 Toxizität bei Tieren

5.1.1 Akute Toxizität: LD₅₀

Studien zur akuten Toxizität (oral) bei Maus (bis 4000 mg/kg), Ratte (bis 4510 mg/kg), Hund (bis 1500 mg/kg) und Cynomolgus-Affe (bis 300 mg/kg) zeigten außer dem Apixaban-bedingten pharmakodynamischen Effekt keine anderen substanzbedingten Wirkungen. Insbesondere einige Affen starben aufgrund von übermäßigen Blutungen nach der Blutentnahme (EPAR 2011).

5.1.2 Chronische Toxizität (betroffene Organe)

In den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe zeigte Apixaban keine signifikante Toxizität bei Ratten bis 6 Monate mit Erholungsphase (Dosen bis 600 mg/kg/Tag, Apixaban-AUC [Fläche unter der Kurve] bis 30-fache AUC beim Menschen mit 2,5 mg zweimal täglich) und bei Hunden bis 1 Jahr (Dosen bis 100 mg/kg/Tag, AUC bis > 80-fache AUC beim Menschen mit 2,5 mg zweimal täglich). Die Haupteffekte betrafen die Blutgerinnungsparameter Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und gelegentlich Fibrinogen und/oder Blutungszeit. In einigen Studien wurden geringfügige Auswirkungen auf die Blutzellen und/oder Serumkalium, -natrium und/oder -chlorid beobachtet und/oder Hinweise auf eine subklinische Blutung gefunden. In den Langzeit-Schlüsselstudien mit wiederholter Gabe wurde die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten O-Demethyl-Apixabansulfat nicht gemessen. In separaten Pharmakokinetikstudien bei Ratten und Hunden mit wiederholter Gabe über 7 Tage war jedoch die systemische Exposition gegenüber dem Metaboliten in der Studie mit Ratten geringer als beim Menschen und in der Studie mit Hunden ungefähr gleich. Somit wurde der Metabolit in den Schlüsselstudien zwar untersucht, diese Studien ergeben jedoch keinen Expositionsgrenzwert für den Metaboliten. Weil Konjugate in der Regel nicht toxischer sind als die unkonjugierten Verbindungen und weil neben den Toxizitätsstudien mit begrenzter Exposition auch andere Daten zeigten, dass der Metabolit in pharmakodynamischen und sicherheitspharmakologischen Studien keine Wirkungen zeigte, erachtete man weitere Toxizitätsdaten als nicht erforderlich (EPAR 2011).

5.1.3 Intoxikationssymptome

Die wichtigsten beobachteten Auswirkungen in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban auf Blutkoagulationsparameter. In den Toxizitätsstudien wurde eine geringe bis keine Blutungsneigung beobachtet. Da diese Beobachtung jedoch möglicherweise auf eine geringere Sensitivität der nicht klinischen Spezies im Vergleich zum Menschen zurückzuführen ist, sollten diese Ergebnisse bei der Extrapolation auf den Menschen mit Vorsicht interpretiert werden. In der Milch bei Ratten wurde ein hohes Verhältnis zwischen der Konzentration in der Milch und der Plasmakonzentration in den Muttertieren (C_{max} ca. 8, AUC ca. 30) festgestellt, möglicherweise aufgrund eines aktiven Transportes in die Milch (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

5.1.4 Teratogene Wirkung

In einer Studie (oral) zur Fertilität und zur embryonalen Frühentwicklung wurden mit den geprüften Dosen von 0, 50, 200 und 600 mg Apixaban/kg/Tag (2 Wochen vor Verpaarung bis Gestationstag 7 [weibliche Tiere] bzw. Sektion [männliche Tiere]) keine Auswirkungen auf die männliche oder die weibliche Fertilität oder die embryonale Frühentwicklung beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag bei 600 mg/kg/Tag (AUC: 28 µg × h/ml bei männlichen Tieren, 36 µg × h/ml bei weiblichen Tieren) (EPAR 2011).

Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Ratten (Dosis: 100–3000 mg/kg/Tag), Mäusen (Dosis: 600–1500 mg/kg/Tag) und Kaninchen (oral: 60–1500 mg/kg/Tag; intravenös: 1,25–5 mg/kg/Tag) durchgeführt. Bei den Ratten wurde die systemische Exposition nachgewiesen, aber die AUC nicht bestimmt. Aufgrund der beschränkten Apixaban-Plasmaspiegel-Bestimmungen in der Studie zur embryofetalen Entwicklung und der Expositionsdaten aus anderen Studien bei Ratten erscheint es jedoch plausibel, dass die Exposition genügend hoch war. Bei der Maus erreichte die AUC das > 13-Fache der AUC beim Menschen (mit 2,5 mg zweimal täglich). In der Studie beim Kaninchen blieb die Exposition nach oraler (AUC < AUC beim Menschen) und intravenöser (AUC = 2,5-fache AUC beim Menschen) Gabe niedrig. Die Studie bei der Maus wurde wegen der geringen Exposition in der Studie mit der Ratte zusätzlich durchgeführt. Bei allen drei Spezies waren die fetalen Apixaban-Plasmakonzentrationen niedriger als bei den Muttertieren. Die einzige in diesen drei Studien beobachtete Wirkung war das Auftreten einer perivaginalen roten Substanz in der Studie bei Ratten, vermutlich aufgrund einer Blutung verursacht durch die pharmakodynamische Wirkung von Apixaban (EPAR 2011).

5.1.5 Einfluss auf die Fertilität

Tierstudien mit Apixaban haben keine Auswirkung auf die Fertilität ergeben. Basierend auf den konventionellen Studien zur Fertilität und zur embryonalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (EPAR 2012; aktuelle Eliquis® Fachinformation). Bei Ratten betrug der NOAEL für Toxizität beim Muttertier und männlichen F1-Nachkommen 1000 mg/kg/Tag (AUC = 39-fache AUC beim Menschen) und bei weiblichen F1-Nachkommen 25 mg/kg/Tag (AUC = 9,75-fache AUC beim Menschen) (EPAR 2011).

Eine Toxikologiestudie bei juvenilen Ratten mit Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag zeigte keine Apixaban-assoziierte Toxizität und keine Veränderungen der Fertilität der F1-Generation (EPAR 2012).

5.1.6 Mutagenität

Die Ergebnisse einer Serie von vier Genotoxizitätstests (Genmutationen bei Bakterien, Chromosomenaberrationen in einem In-vitro-Test [CHO-Zellen] und zwei In-vivo-Tests [Ratten-Knochenmark-Mikrokerntest und Test an peripheren Blutlymphozyten der Ratte]) ergaben keine Hinweise auf Genotoxizität von Apixaban unter den Testbedingungen (EPAR 2011).

5.1.7 Karzinogene Wirkung

Es wurden zwei 2-jährige Karzinogenitätsstudien durchgeführt. In beiden Studien wurde Apixaban über die Nahrung verabreicht, bis zu einer Dosis von 1500 mg/kg/Tag bei männlichen Mäusen, bis 3000 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen und bis 600 mg/kg/Tag bei Ratten. Ausreichende Toxikokinikdaten stehen zur Verfügung. Die Karzinogenitätsstudien bei Mäusen und bei Ratten weisen auf eine leichte Zunahme der Tumoren (benigne: Zunahme endometrialer Polypen bei Mäusen; maligne: Lymphome bei Ratten) in der höchsten Dosis hin; die Häufigkeiten liegen jedoch noch innerhalb des Inzidenzbereichs historischer Kontrollen. Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden historischen Daten, der negativen Ergebnisse der Genotoxizitätstests und der fehlenden nicht

genotoxischen Toxizität, die in hohen Dosen eine epigenetische Tumorinduktion zur Folge haben könnte, kann mit großer Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, dass die Ergebnisse im Bereich der normalen Variabilität liegen (EPAR 2011).

5.1.8 Lokale Verträglichkeit

Nicht zutreffend.

5.2 Toxizität beim Menschen

5.2.1 Akute Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur Fertilität und zur embryofetalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

5.2.2 Chronische Toxizität

Siehe Abschnitt 5.2.1.

5.2.3 Antidot

Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Das Arzneimittel Andexanet alfa (PRT064445) der Firma Portola Pharmaceuticals Inc., ein humaner rekombinanter Faktor Xa, ist ein Antidot für Faktor-Xa-Inhibitoren, das im April 2019 die Zulassung durch die EMA erhielt (Zulassungsnummer EU/1/18/1345/001; aktuelle Fachinformation Andexanet alfa, Connolly et al. 2016, Siegal et al. 2015, www.portola.com). Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Weil Apixaban ein reversibler Inhibitor ist, sollte die normale Hämostase nach dem Absetzen von Apixaban wieder einsetzen, sobald die Wirkung von Apixaban abgeklungen ist. Apixaban weist eine Halbwertszeit von ungefähr 12 Stunden auf.

Eine Überdosierung kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Im Falle von Blutungskomplikationen werden folgende Schritte empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation):

- Behandlung abbrechen
- Ursache der Blutung bestimmen
- Einleitung einer geeigneten Therapie, z. B. chirurgische Blutstillung, Transfusion von gefrorenem Frischplasma oder Gabe eines Arzneimittels zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern, in Erwägung ziehen

In kontrollierten klinischen Studien hatte oral verabreichtes Apixaban in Dosen bis zu 50 mg täglich über 3–7 Tage (25 mg zweimal täglich über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Apixaban die mittlere Apixaban-AUC um 50 % bzw. um 27 % und hatte keinen Einfluss auf die C_{max} . Die mittlere Halbwertszeit von Apixaban wurde von 13,4 Stunden, wenn Apixaban allein eingenommen wurde, auf 5,3 bzw. 4,9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Apixaban gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung. Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinatem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungsassay, war bei gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor-PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4 Faktor-PPSB-Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinatem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinatem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Hämodialyse verringerte die Apixaban-AUC um 14 % bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Apixaban. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-Überdosis ist (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Maßnahmen bei Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Maßnahmen hierzu finden sie in Abschnitt 5.2.3.

5.2.4 Toxische Effekte in der Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

5.2.5 Mutagenität

Siehe Abschnitt 5.2.1.

5.2.6 Karzinogene Wirkung

Siehe Abschnitt 5.2.1.

5.2.7 Risiken der Gewöhnung und der Abhängigkeit

Bei der Ratte weist Apixaban eine sehr geringe Penetration ins Gehirn auf (Wang et al. 2011). In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe über 3 Monate bei Hunden zeigte Apixaban bei einer AUC, die um das 41-Fache über den klinischen AUC-Werten lag, keine neurologischen Veränderungen, die auf eine Toxizität im zentralen Nervensystem (ZNS) hinweisen würden (EPAR 2011).

In Dosen, die weit über der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis lagen, verursachte Apixaban keine respiratorische oder ZNS-Toxizität (EPAR 2011).

6 THERAPEUTISCHE ANGABEN

6.1 Klinische Studien

6.1.1 Klinisches Studienprogramm EXPANSE

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban wurden bei zahlreichen venösen und arteriellen thrombotischen Erkrankungen im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms EXPANSE untersucht. Die Hauptstudien des EXPANSE-Programms sind abgeschlossen und haben ungefähr 60 000 Patienten eingeschlossen (Rosencher et al. 2011).

Die im Folgenden vorgestellten ADVANCE-Studien untersuchten Apixaban in der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen, die AMPLIFY- und die AMPLIFY-EXT-Studie untersuchten Apixaban in der Behandlung und der anschließenden Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien, und die Studien ARISTOTLE, AVERROES und EMANATE untersuchten Apixaban in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

6.1.2 Apixaban in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2, ADVANCE-3)

6.1.2.a ADVANCE-2

Lassen MR et al. *Lancet* 2010;375(9717):807–815

6.1.2.a.1 Zusammenfassung

Die ADVANCE-2-Studie randomisierte 3057 Patienten, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiver Kniegelenkersatzoperation zu untersuchen. Die Apixaban-Behandlung startete 12–24 Stunden postoperativ, mit der subkutanen Enoxaparin-Gabe wurde 9–15 Stunden präoperativ begonnen.

Bei Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation war Apixaban bei der Reduktion des primären Endpunkts venöse Thromboembolien und Tod jeglicher Ursache gegenüber Enoxaparin überlegen (RR: 0,62; $p < 0,0001$), bei vergleichbarer Rate schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen (Sicherheitsendpunkt; absolute Risikodifferenz: 1,24 %; $p = 0,0881$).

6.1.2.a.2 Design der Studie

ADVANCE-2 (Apixaban Dosed orally Versus ANTiCoagulation with injectable Enoxaparin to prevent venous thromboembolism 2) war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Doppel-Dummy-Phase-III-Studie. ADVANCE-2 war als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert und untersuchte bei 3057 Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin in der Thromboseprophylaxe.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 10–14 Tage. Nach Beendigung der Behandlung sollten Patienten zwischen 55 und 65 Tage nachverfolgt werden.

6.1.2.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn bei ihnen eine einseitige oder eine beidseitige (am selben Tag) Kniegelenkersatzoperation einschließlich einer Revision geplant war. Wichtigste Ausschlusskriterien waren aktive Blutung, Kontraindikation gegenüber einer antikoagulativen Prophylaxe, die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Antikoagulation oder thrombozytenaggregationshemmenden Behandlung. Zusätzlich wurden u. a. auch Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, aktiver hepatobiliärer Erkrankung, stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Thrombozytopenie, Anämie, Heparinallergie oder Allergie gegen Röntgenkontrastmittel ausgeschlossen.

6.1.2.a.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt der ADVANCE-2-Studie waren bestätigte symptomatische oder asymptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT), nicht tödliche Lungenembolien (LE) und Tod jeglicher Ursache innerhalb der geplanten Behandlungsperiode von 12 Tagen oder bis zum Tag 2 nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation. Der primäre Endpunkt wird nachfolgend abgekürzt als „alle venösen Thromboembolien (VTE)/Tod jeglicher Ursache“. Der Nachweis einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose oder ihr Ausschluss erfolgte zwischen Tag 10 und Tag 14 mit einer bilateralen Phlebographie. Im Krankenhaus wurden alle Patienten täglich auf symptomatische TVT und LE, Blutungen und Wundkomplikationen untersucht.

Sekundäre Endpunkte: Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Kombination aus symptomatischer oder asymptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose und nicht tödlicher Lungenembolie sowie VTE-assoziiertes Tod. Dieser sekundäre Endpunkt wird nachfolgend abgekürzt als „schwere VTE“. Weiterer sekundärer Endpunkt war u. a. die Kombination aus symptomatischer tiefer Venenthrombose und nicht tödlicher Lungenembolie sowie VTE-assoziiertes Tod.

Sicherheitsendpunkte: Als Sicherheitsendpunkt wurden Blutungen ausgewertet, die während der Behandlung auftraten. Hierbei wurden die Blutungen in folgende Kategorien unterteilt: schwere, klinisch relevante nicht schwere, geringfügige und die Kombination aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen.

Eine schwere Blutung (gemäß den Kriterien der International Society of Thrombosis and Hemostasis [ISTH]) musste akut und klinisch manifest sein und mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl innerhalb von 24 h
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation (z. B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial oder retroperitoneal)
- in das operierte Gelenk blutend, was eine Re-Operation oder einen anderen Eingriff notwendig macht
- intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom
- tödliche Blutung

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen umfassten klinisch manifeste Episoden wie z. B. Wundhämatome, Blutergüsse, Ekchymosen, gastrointestinale Blutungen, Hämaturien, Hämoptyse oder Epistaxis, die nicht die Kriterien für schwere Blutungen erfüllten.

Geringfügige Blutungen umfassten alle klinisch manifesten Blutungen, die nicht den Kriterien für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen genügten.

6.1.2.a.2.C Dosierungsschema

Die eingeschlossenen Patienten wurden zu 2,5 mg Apixaban zweimal täglich oral plus subkutane Enoxaparin-Placebo-Injektion einmal täglich oder zu 40 mg Enoxaparin subkutan einmal täglich plus Apixaban-Placebo zweimal täglich oral für 10–14 Tage randomisiert. Die erste subkutane Enoxaparin-Injektion (oder Enoxaparin-Placebo) erfolgte 12 Stunden (\pm 3 Stunden) vor der Operation. Postoperativ wurde die Enoxaparin-Behandlung entsprechend den lokalen Standards wiederaufgenommen. Die erste Apixaban-Dosis wurde 12–24 Stunden nach Verschluss der Operationswunde gegeben. Eine intrathekale oder epidurale Anästhesie war mindestens 5 Stunden vor der ersten postoperativen Apixaban-Gabe zu beenden.

6.1.2.a.3 Ergebnisse

6.1.2.a.3.A Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 3057 Patienten aus 125 Zentren in 27 Ländern randomisiert. 1528 Patienten wurden in die Apixaban-, 1529 Patienten in die Enoxaparin-Gruppe randomisiert. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar: Die Patienten waren jeweils durchschnittlich 67 Jahre alt, 71 % (Apixaban) bzw. 74 % (Enoxaparin) waren weiblich, das Gewicht lag bei 78 kg, und der Body-Mass-Index betrug etwa 29 kg/m². Die klinischen Charakteristika werden in Tabelle 5 präsentiert.

Die erste subkutane Enoxaparin-Injektion (oder Enoxaparin-Placebo) erfolgte im Mittel 13,1 Stunden vor der Operation. Die erste Apixaban-Dosis wurde im Mittel 19,1 Stunden nach Verschluss der Operationswunde gegeben.

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Studienbeginn.

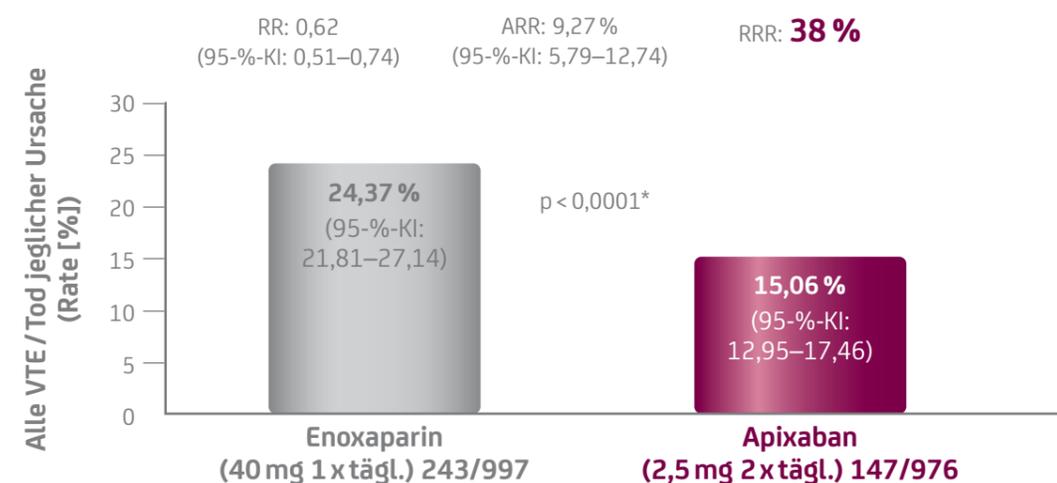
Ausgangscharakteristikum	Randomisierte Patienten		Primäre Wirksamkeitspopulation	
	Apixaban (n = 1528) n (%)	Enoxaparin (n = 1529) n (%)	Apixaban (n = 976) n (%)	Enoxaparin (n = 997) n (%)
VTE-Anamnese				
Tiefe Venenthrombose	36 (2 %)	32 (2 %)	25 (3 %)	20 (2 %)
Lungenembolie	10 (< 1 %)	10 (< 1 %)	6 (< 1 %)	6 (< 1 %)
Frühere orthopädische Operation				
Kniegelenksersatzoperation	257 (17 %)	286 (19 %)	160 (16 %)	162 (16 %)
Hüftgelenksersatzoperation	90 (6 %)	80 (5 %)	55 (6 %)	60 (6 %)
Knie- oder Hüftgelenksfraktur-operation	55 (4 %)	49 (3 %)	39 (4 %)	38 (4 %)
Operationstyp				
Unilateral, rechts	759 (50 %)	747 (49 %)	511 (52 %)	513 (51 %)
Unilateral, links	687 (45 %)	714 (47 %)	441 (45 %)	463 (46 %)
Beidseitig	31 (2 %)	30 (2 %)	24 (2 %)	21 (2 %)
Anästhesieverfahren				
Allgemeinnarkose	540 (35 %)	548 (36 %)	377 (39 %)	374 (38 %)
Spinal	950 (62 %)	974 (64 %)	611 (63 %)	645 (65 %)
Regional	295 (19 %)	305 (20 %)	213 (22 %)	208 (21 %)
Anderes	77 (5 %)	72 (5 %)	52 (5 %)	52 (5 %)
Mediane Operationsdauer (h; Interquartilsabstand)	1,58 (1,25–2,00)	1,58 (1,25–2,00)	1,55 (1,25–2,00)	1,53 (1,22–2,00)
Tourniquet-Verwendung	708 (46 %)	688 (45 %)	480 (49 %)	476 (48 %)
Verwendung von Zement	1387 (91 %)	1406 (92 %)	919 (94 %)	950 (95 %)
Operationsindikation				
Osteoarthritis	970 (63 %)	960 (63 %)	605 (62 %)	633 (63 %)
Degenerative Gelenkerkrankung	346 (23 %)	333 (22 %)	229 (23 %)	213 (21 %)
Rheumatoide Arthritis	57 (4 %)	77 (5 %)	41 (4 %)	39 (4 %)
Andere	196 (13 %)	210 (14 %)	161 (16 %)	168 (17 %)
Mediane stationäre Aufenthaltsdauer (d; Interquartilsabstand)	12,0 (7–14)	12,0 (8–14)	12,0 (8–14)	12,0 (8–14)
Kreatinin-Clearance > 60 ml/min	1258 (82 %)	1291 (84 %)	820 (84 %)	858 (86 %)

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

6.1.2.a.3.B Wirksamkeit

Primärer Endpunkt: Hinsichtlich des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ (tiefe Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien und Tod jeglicher Ursache) war die Behandlung mit Apixaban der Vergleichsbehandlung mit Enoxaparin signifikant überlegen: Unter Apixaban traten bei 147 von 976 Patienten (15,06 %) Ereignisse auf, unter Enoxaparin bei 243 von 997 Patienten (24,37 %) (Abbildung 2). Die relative Risikoreduktion betrug 38 % (RR: 0,62; 95%-KI: 0,51–0,74; $p < 0,0001$ für Überlegenheit). Die absolute Risikoreduktion betrug 9,27 % (95%-KI: 5,79–12,74), was eine Anzahl von 11 Patienten ergibt, die behandelt werden müssen, um 1 Ereignis zu verhindern.

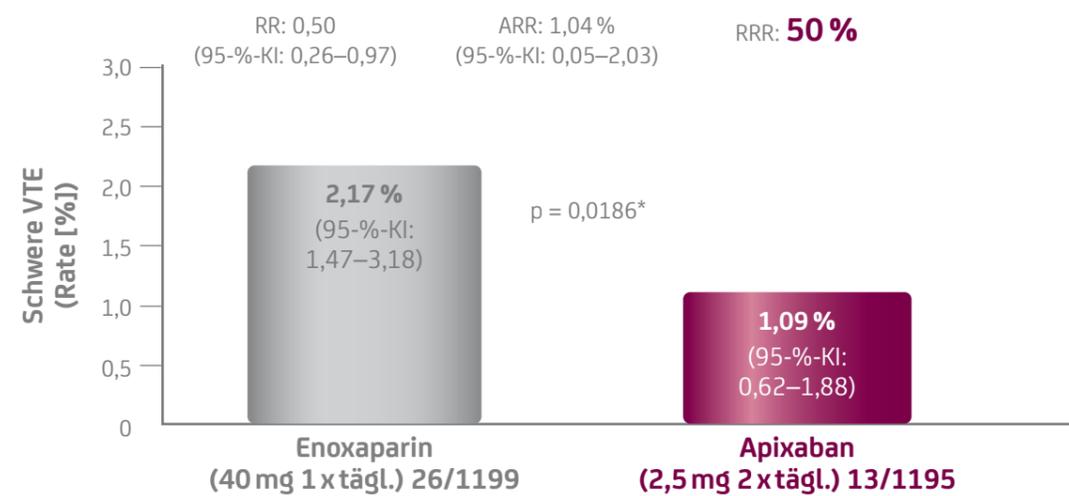
Somit würden pro 1000 Patienten, die sich einer elektiven Kniegelenksersatzoperation unterziehen und mit Apixaban (2,5 mg zweimal täglich) behandelt werden, im Vergleich zu Enoxaparin (40 mg/Tag) 92 Ereignisse des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ zusätzlich verhindert.



*p-Wert für einen einseitigen Test auf Überlegenheit für das relative Risiko

Abbildung 2: Raten des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ nach elektiven Kniegelenksersatzoperationen mit Apixaban-Behandlung im Vergleich zu Enoxaparin.
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion; VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

Sekundäre Endpunkte: Apixaban war Enoxaparin auch hinsichtlich der Reduzierung der Rate des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ (symptomatische oder asymptomatische proximale tiefe Venenthrombose, nicht tödliche Lungenembolie und VTE-assoziiertes Tod) signifikant überlegen: Unter Apixaban traten bei 13 von 1195 Patienten (1,09 %) Ereignisse auf, unter Enoxaparin bei 26 von 1199 Patienten (2,17 %) (Abbildung 3): Die relative Risikoreduktion betrug 50 % (RR: 0,50; 95%-KI: 0,26–0,97; $p = 0,0186$ für Überlegenheit). Die absolute Risikoreduktion betrug 1,04 % (95%-KI: 0,05–2,03).



*p-Wert für einen einseitigen Test auf Überlegenheit für das relative Risiko

Abbildung 3: Raten des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen mit Apixaban-Behandlung im Vergleich zu Enoxaparin.
 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion;
 VTE: venöse Thromboembolie
 Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

In der ADVANCE-2-Studie war die Inzidenz des Endpunkts symptomatische VTE oder VTE-assoziiertes Tod unter Apixaban mit Enoxaparin vergleichbar (RR: 1,00; 95%-KI: 0,35–2,85). Bei 7 von 1528 Patienten (0,46 %) in der Apixaban-Gruppe vs. 7 von 1529 Patienten (0,46 %) in der Enoxaparin-Gruppe traten symptomatische VTE oder VTE-assoziiertes Tod auf. Eine Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse der ADVANCE-2-Studie.

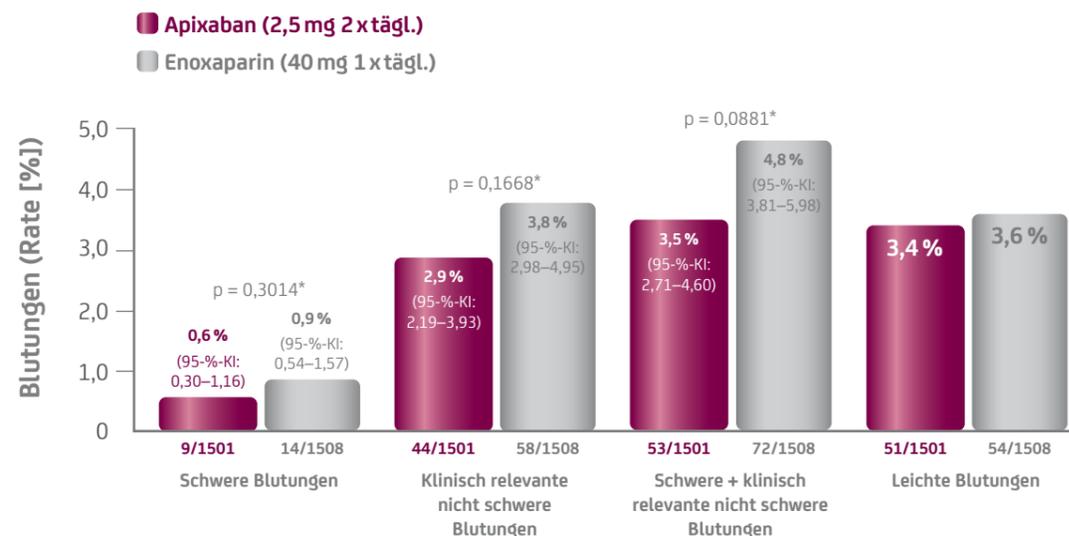
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert	Absolute Risiko-Differenz (%; 95%-KI)
	n/N	Rate (%; 95%-KI)	n/N	Rate (%; 95%-KI)			
Während der geplanten Behandlung							
Alle VTE und Tod jeglicher Ursache	147/976	15,06% (12,95–17,46)	243/997	24,37% (21,81–27,14)	0,62 (0,51–0,74)	<0,0001	-9,27% (-12,74 bis -5,79)
Schwere VTE	13/1195	1,09% (0,62–1,88)	26/1199	2,17% (1,47–3,18)	0,50 (0,26–0,97)	0,0186	-1,04% (-2,03 bis -0,05)
Symptomatische VTE oder VTE-assoziiertes Tod	7/1528	0,46% (0,20–0,97)	7/1529	0,46% (0,20–0,97)	1,00 (0,35–2,85)	–	0,00% (-0,48 bis 0,48)
Alle tiefen Venenthrombosen	142/971	14,6% (12,5–17,0)	243/997	24,4% (21,8–27,1)			
Symptomatische TVT	3/1528	0,20% (0,04–0,61)	7/1529	0,46% (0,20–0,97)			
Proximale TVT, symptomatisch oder asymptomatisch	9/1192	0,76% (0,38–1,46)	26/1199	2,17% (1,47–3,18)			
Lungenembolie, tödlich oder nicht tödlich	4/1528	0,26% (0,08–0,70)	0/1529	0,00% (0,00–0,31)			
Lungenembolie, tödlich	1	–	0	–			
Tod	2/1528	0,13% (0,01–0,52)	0/1529	0,00% (0,00–0,31)			
Während der Nachbeobachtung*							
Symptomatische TVT	2/1458	0,14%	1/1469	0,07%			
Lungenembolie, tödlich oder nicht tödlich	3/1458	0,21%	1/1469	0,07%			
Tod	1/1458	0,07%	1/1469	0,07%			

* nur randomisierte Patienten, die an der Nachbeobachtung teilnahmen

TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöse Thromboembolie
 Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

6.1.2.a.3.c Verträglichkeit

Die Raten für schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen und für den zusammengesetzten Endpunkt aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin nicht signifikant (Abbildung 4): Eine schwere Blutung trat bei 9 von 1501 Patienten mit Apixaban (0,6 %) und bei 14 von 1508 Patienten mit Enoxaparin (0,9 %) auf (absolute Risikodifferenz: 0,33 %; 95%-KI: -0,29–0,95; p = 0,3014). Der zusammengesetzte Endpunkt schwere Blutung oder klinisch relevante nicht schwere Blutung ereignete sich bei 3,5 % der mit Apixaban behandelten Patienten und bei 4,8 % der mit Enoxaparin behandelten Patienten (absolute Risikodifferenz: 1,24 %; 95%-KI: -0,18–2,66; p = 0,1668). Alle Blutungen schlossen Blutungen an der Operationsstelle mit ein.



*p-Wert zweiseitig

Abbildung 4: Blutungsraten nach Kniegelenkersatzoperation und einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin. KI: Konfidenzintervall. Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

Von den 9 schweren Blutungsereignissen in der Apixaban-Gruppe traten 5 (56 %) vor der ersten postoperativen Gabe der Studienmedikation auf (d. h. nach einer Placebo-Injektion, aber vor der ersten Apixaban-Dosis). Bei Patienten, die nach einer Kniegelenkersatzoperation mit Apixaban behandelt wurden, waren die Blutungsraten an der Operationsstelle mit Enoxaparin vergleichbar (Abbildung 5).

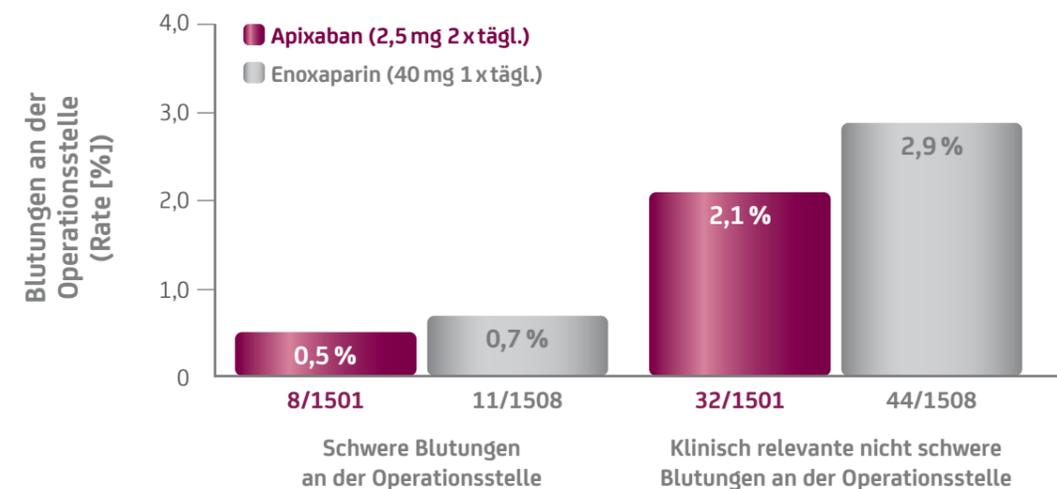


Abbildung 5: Blutungsraten an der Operationsstelle nach Kniegelenkersatzoperation unter Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin. Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

Weitere Sicherheitsendpunkte und die unerwünschten bzw. schweren unerwünschten Ereignisse, die während des Behandlungs- bzw. des Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten waren, werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht über weitere Sicherheitsendpunkte und unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten sind, unter einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.

Sicherheitsendpunkt	Apixaban (n = 1501) n (%)	Enoxaparin (n = 1508) n (%)
ALT/AST > 3-Fache der oberen Normgrenze	25 (2 %)	23 (2 %)
Gesamtbilirubin > 2-Fache der oberen Normgrenze	15 (< 1 %)	8 (< 1 %)
ALT oder AST > 3-Fache der oberen Normgrenze + Gesamtbilirubin > 2-Fache der oberen Normgrenze zum selben Zeitpunkt	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Thrombozytopenie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Myokardinfarkt	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Schlaganfall	2 (< 1 %)	0
Unerwünschte Ereignisse (ohne Studienendpunkte)		
Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis (gesamt)	786 (52 %)	836 (55 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	72 (5 %)	88 (6 %)

ALT: Alanin-Aminotransferase; **AST:** Aspartat-Aminotransferase. Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

6.1.2.b ADVANCE-3

Lassen MR et al. *N Engl J Med* 2010;363(26):2487–2498

6.1.2.b.1 Zusammenfassung

Die ADVANCE-3-Studie randomisierte 5407 Patienten, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiver Hüftgelenkersatzoperation zu untersuchen. Die Apixaban-Behandlung startete 12–24 Stunden postoperativ, mit der Enoxaparin-Gabe wurde 12 Stunden präoperativ begonnen.

Bei Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation war Apixaban bei der Reduktion des primären Endpunkts (alle venösen Thromboembolien und Tod jeglicher Ursache) gegenüber Enoxaparin überlegen (RR: 0,36; $p < 0,001$), bei vergleichbarer Rate schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen (Sicherheitsendpunkt; absolute Risikodifferenz: 0,2; $p = 0,73$).

6.1.2.b.2 Design der Studie

ADVANCE-3 (Apixaban Dosed orally Versus ANtiCoagulation with injectable Enoxaparin to prevent venous thromboembolism 3) wurde als randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Doppel-Dummy-Phase-III-Studie durchgeführt. ADVANCE-3 war als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert. Die Studie verglich die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin in der Thromboseprophylaxe bei 5407 Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 32–38 Tage. Nach Beendigung der Behandlung sollten die Patienten zwischen 55 und 65 Tage nachverfolgt werden.

6.1.2.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn bei ihnen eine elektive Hüftgelenkersatzoperation einschließlich einer Revision einer früher eingesetzten Hüftgelenksprothese geplant war.

Wichtigste Ausschlusskriterien waren aktive Blutung, Kontraindikation gegenüber einer antikoagulativen Prophylaxe, die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Antikoagulation, eine thrombozytenaggregationshemmende Behandlung, unkontrollierte Hypertonie, aktive Leber- oder Gallenerkrankung, stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Thrombozytopenie, Anämie, Heparinallergie oder Allergie gegen Röntgenkontrastmittel.

6.1.2.b.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt in der ADVANCE-3-Studie waren bestätigte symptomatische oder asymptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT), nicht tödliche Lungenembolien (LE) und Tod jeglicher Ursache innerhalb der geplanten Behandlungsperiode von 32–38 Tagen oder bis zum 2. Tag nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. Der Nachweis einer tiefen Venenthrombose oder ihr Ausschluss erfolgte nach Behandlungsende mit einer bilateralen Phlebographie.

Der primäre Endpunkt wird nachfolgend abgekürzt als „alle venösen Thromboembolien (VTE)/Tod jeglicher Ursache“.

Im Krankenhaus wurden alle Patienten täglich auf symptomatische TVT und LE, Blutungen und Wundkomplikationen untersucht.

Sekundärer Endpunkt: Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war „schwere VTE“, kombiniert aus bestätigter symptomatischer oder asymptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose (Thrombose von Vena poplitea, Vena femoralis oder Vena iliaca) und nicht tödlicher Lungenembolie sowie VTE-assoziiertes Tod.

Sicherheitsendpunkt: Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus Blutungen während der Behandlung oder bis 2 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis. Hierbei wurden die Schweregrade in folgende Kategorien unterteilt: schwere, klinisch relevante nicht schwere, geringfügige und die Kombination aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen.

Eine schwere Blutung musste akut und klinisch manifest sein und mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl innerhalb von 24 h
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation (z. B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial oder retroperitoneal)
- in das operierte Gelenk blutend, was eine Re-Operation oder einen anderen Eingriff notwendig macht
- intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom
- tödliche Blutung

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen umfassten akute klinisch manifeste Episoden wie z. B. Wundhämatome, Blutergüsse, Ekchymosen, gastrointestinale Blutungen, Hämaturien, Hämoptyse oder Epistaxis, die nicht die Kriterien für schwere Blutungen erfüllten.

Geringfügige Blutungen umfassten alle klinisch manifesten Blutungen, die nicht den Kriterien für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen genügten.

6.1.2.b.2.c Dosierungsschema

Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte zu Apixaban 2,5 mg zweimal täglich oral plus subkutaner Enoxaparin-Placebo-Injektion einmal täglich oder zu 40 mg Enoxaparin subkutan einmal täglich plus Apixaban-Placebo zweimal täglich oral für jeweils 32–38 Tage. Die erste subkutane Enoxaparin-Injektion (oder Enoxaparin-Placebo) erfolgte 12 Stunden (± 3 Stunden) vor der Operation. Postoperativ wurde die Enoxaparin-Behandlung entsprechend der lokalen Standards wiederaufgenommen. Die erste Apixaban-Dosis wurde 12–24 Stunden nach Verschluss der Operationswunde gegeben. Eine intrathekale oder epidurale Anästhesie war mindestens 5 Stunden vor der Apixaban-Gabe zu beenden.

6.1.2.b.3 Ergebnisse

6.1.2.b.3.A Patientencharakteristika

Es wurden 5407 Patienten aus 160 Zentren in 21 Ländern randomisiert. 2708 Patienten wurden in die Apixaban-Gruppe, 2699 Patienten in die Enoxaparin-Gruppe randomisiert. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar: Die Patienten waren durchschnittlich 61 Jahre alt, 53 % (Apixaban) bzw. 54 % (Enoxaparin) waren weiblich, das Gewicht lag bei 80 kg, und der Body-Mass-Index betrug etwa 28 kg/m². Die klinischen Charakteristika werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Klinische Patientencharakteristika bei Beginn der ADVANCE-3-Studie.

Ausgangscharakteristikum	Randomisierte Patienten		Primäre Wirksamkeitspopulation		p-Wert
	Apixaban (n = 2708) n (%)	Enoxaparin (n = 2699) n (%)	Apixaban (n = 1949) n (%)	Enoxaparin (n = 1917) n (%)	
VTE-Anamnese					
Tiefe Venenthrombose	41 (1,5 %)	47 (1,7 %)	26 (1,3 %)	33 (1,7 %)	0,33
Lungenembolie	17 (0,6 %)	11 (0,4 %)	14 (0,7 %)	9 (0,5 %)	0,31
Frühere orthopädische Operation					
Kniegelenksersatzoperation	124 (4,6 %)	116 (4,3 %)	85 (4,4 %)	73 (3,8 %)	0,39
Hüftgelenksersatzoperation	624 (23,0 %)	623 (23,1 %)	452 (23,2 %)	421 (22,0 %)	0,36
Knie- und Hüftfrakturoperation	194 (7,2 %)	195 (7,2 %)	124 (6,4 %)	139 (7,3 %)	0,27
Operationstyp des durchgeführten Hüftersatzes					0,22
Unilateral, rechts	1430/2673 (53,5 %)	1386/2659 (52,1 %)	1057/1949 (54,2 %)	1002/1917 (52,3 %)	–
Unilateral, links	1220/2673 (45,6 %)	1257/2659 (47,3 %)	892/1949 (45,8 %)	915/1917 (47,7 %)	–
Anästhesieverfahren					
Allgemeinnarkose	1052/2673 (39,4 %)	1073/2659 (40,4 %)	737/1949 (37,8 %)	752/1917 (39,2 %)	0,37
Spinal	1636/2673 (61,2 %)	1593/2659 (59,9 %)	1235/1949 (63,4 %)	1189/1917 (62,0 %)	0,39
Regional	186/2673 (7,0 %)	208/2659 (7,8 %)	141/1949 (7,2 %)	148/1917 (7,7 %)	0,57
Andere	204/2673 (7,6 %)	221/2659 (8,3 %)	154/1949 (7,9 %)	155/1917 (8,1 %)	0,83
Mittlere Operationsdauer (h; Interquartilsabstand)					
Tourniquet-Verwendung	0/2673	1/2659 (< 0,1 %)	0/1949	1/1917 (< 0,1 %)	0,50
Verwendung von Zement	734/2673 (27,5 %)	763/2659 (28,7 %)	528/1949 (27,1 %)	530/1917 (27,6 %)	0,70
Operationsindikation					
Osteoarthritis	1529/2673 (57,2 %)	1536/2659 (57,8 %)	1129/1949 (57,9 %)	1094/1917 (57,1 %)	0,59
Degenerative Gelenkerkrankung	633/2673 (23,7 %)	630/2659 (23,7 %)	454/1949 (23,3 %)	465/1917 (24,3 %)	0,48
Rheumatoide Arthritis	55/2673 (2,1 %)	45/2659 (1,7 %)	36/1949 (1,8 %)	30/1917 (1,6 %)	0,50
Andere	739/2673 (27,6 %)	726/2659 (27,3 %)	550/1949 (28,2 %)	521/1917 (27,2 %)	0,47

Ausgangscharakteristikum	Randomisierte Patienten		Primäre Wirksamkeitspopulation		p-Wert
	Apixaban (n = 2708) n (%)	Enoxaparin (n = 2699) n (%)	Apixaban (n = 1949) n (%)	Enoxaparin (n = 1917) n (%)	
Mittlere Dauer der Hospitalisierung (d; Interquartilsabstand)	9,3 (1,0–82,0)	9,2 (1,0–62,0)	9,2 (2,0–45,0)	9,1 (1,0–62,0)	0,72
Kreatinin-Clearance > 60 ml/min	2381 (87,9 %)	2376 (88,0 %)	1731 (88,8 %)	1716 (89,5 %)	0,48

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Lassen et al. 2010b

Die erste subkutane Enoxaparin-Injektion (oder Enoxaparin-Placebo) erfolgte in beiden Gruppen im Mittel 13,6 Stunden vor der Operation. Die erste Apixaban-Dosis (oder Apixaban-Placebo) wurde im Mittel 19,0 Stunden nach Verschluss der Operationswunde in der Apixaban-Gruppe und 18,9 Stunden danach in der Enoxaparin-Gruppe gegeben.

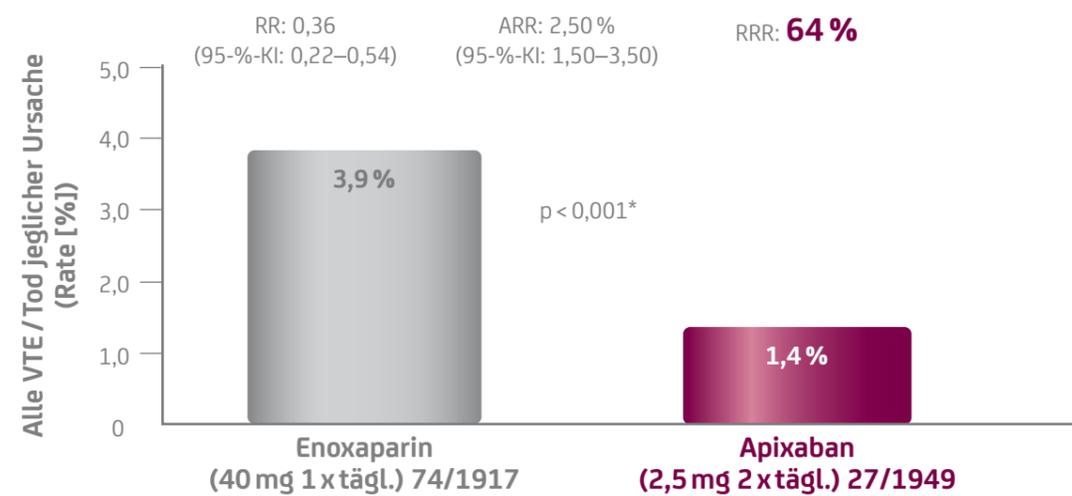
6.1.2.b.3.B Wirksamkeit

Die ADVANCE-3-Studie zeigte, dass Apixaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitseindpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ (tiefe Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien und Tod jeglicher Ursache) der Vergleichsbehandlung mit Enoxaparin signifikant überlegen war: In der Apixaban-Gruppe traten bei 27 von 1949 Patienten (1,4 %) Ereignisse auf, in der Enoxaparin-Gruppe bei 74 von 1917 Patienten (3,9 %) (Abbildung 6). Die relative Risikoreduktion betrug 64 % (RR: 0,36; 95%-KI: 0,22–0,54; $p < 0,001$ für Überlegenheit). Die absolute Risikoreduktion betrug 2,5 % (95%-KI: 1,5–3,5), was eine Anzahl von 40 Patienten ergibt, die behandelt werden müssen, um 1 Ereignis des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ zu verhindern.

Somit würden pro 1000 Patienten, die sich einer elektiven Hüftgelenksersatzoperation unterziehen und mit Apixaban behandelt werden, im Vergleich zu Enoxaparin 25 Ereignisse des primären Endpunkts „alle VTE/Tod jeglicher Ursache“ zusätzlich verhindert.

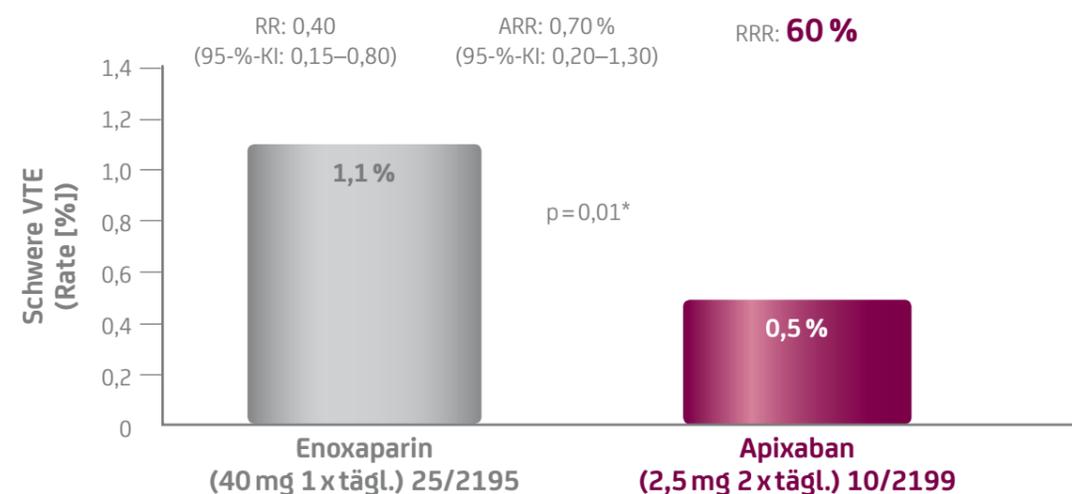
Apixaban war Enoxaparin hinsichtlich der Reduzierung der Rate des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ signifikant überlegen: Mit Apixaban traten bei 10 von 2199 Patienten (0,5 %) Ereignisse auf, mit Enoxaparin bei 25 von 2195 Patienten (1,1 %) (Abbildung 7). Die relative Risikoreduktion betrug 60 % (RR: 0,40; 95%-KI: 0,15–0,80; $p = 0,01$ für Überlegenheit). Die absolute Risikoreduktion betrug 0,7 % (95%-KI: 0,2–1,3).

In der ADVANCE-3-Studie war die Inzidenz des Endpunkts symptomatische VTE oder VTE-assoziiertes Tod unter Apixaban vergleichbar mit Enoxaparin (RR: 0,40; 95%-KI: 0,01–1,28; $p = 0,11$).



*p-Wert für einen einseitigen Test auf Überlegenheit für das relative Risiko

Abbildung 6: Raten des primären Endpunkts (alle VTE/Tod jeglicher Ursache) nach Hüftgelenkersatzoperationen und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.
 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion;
 VTE: venöse Thromboembolie
 Modifiziert nach Lassen et al. 2010b



*p-Wert für einen einseitigen Test auf Überlegenheit für das relative Risiko

Abbildung 7: Raten des sekundären Endpunkts „schwere VTE“ nach Hüftgelenkersatzoperationen mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin.
 ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion;
 VTE: venöse Thromboembolie
 Modifiziert nach Lassen et al. 2010b

Bei 4 von 2708 Patienten (0,1 %) in der Apixaban-Gruppe und 10 von 2699 Patienten (0,4 %) in der Enoxaparin-Gruppe traten symptomatische VTE oder VTE-assoziiierter Tod auf. Eine Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zeigt Tabelle 9.

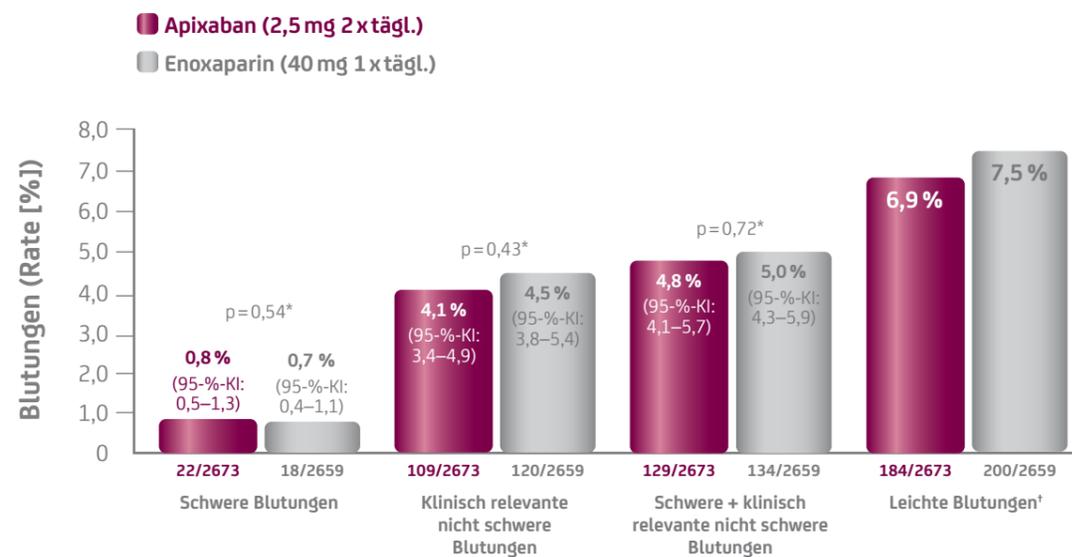
Tabelle 9: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse der ADVANCE-3-Studie.

Endpunkt	Patienten mit Ereignissen		Relatives Risiko (95%-KI)	Absolute Risiko-Differenz (95%-KI)	p-Wert
	Apixaban n/N (%)	Enoxaparin n/N (%)			
Während der geplanten Behandlung					
Alle VTE und Tod jeglicher Ursache	27/1949 (1,4 %)	74/1917 (3,9 %)	0,36 (0,22–0,54)	-2,5 (-3,5 bis -1,5)	< 0,001
Schwere VTE	10/2199 (0,5 %)	25/2195 (1,1 %)	0,40 (0,15–0,80)	0,7 (-1,3 bis -0,2)	0,01
Symptomatische VTE und VTE-assoziiierter Tod	4/2708 (0,1 %)	10/2699 (0,4 %)	0,40 (0,01–1,28)	-0,2 (-0,6 bis -0,06)	0,11
Symptomatische TVT	1/2708 (< 0,1 %)	5/2699 (0,2 %)			
Lungenembolie					
Nicht tödlich	2/2708 (< 0,1 %)	5/2699 (0,2 %)			
Tödlich	1/2708 (< 0,1 %)	0/2699			
Tiefe Venenthrombosen					
Alle	22/1944 (1,1 %)	68/1911 (3,6 %)			
Proximal	7/2196 (0,3 %)	20/2190 (0,9 %)			
Tod	3/2708 (0,1 %)	1/2699 (< 0,1 %)			
Während der geplanten Nachbeobachtung					
Symptomatische TVT	0/2598	3/2577 (0,1 %)			
Lungenembolie					
Nicht tödlich	0/2598	4/2577 (0,2 %)			
Tödlich	0/2598	0/2577			
Tod	2/2598 (< 0,1 %)	1/2577 (< 0,1 %)			

TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöse Thromboembolie
 Modifiziert nach Lassen et al. 2010a

6.1.2.b.3.c Verträglichkeit

Die Rate für schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen und für den zusammengesetzten Endpunkt aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin nicht signifikant (Abbildung 8). Der Endpunkt schwere Blutung ereignete sich während des Behandlungszeitraums bei 22 von 2673 Patienten mit Apixaban (0,8 %) und bei 18 von 2659 Patienten mit Enoxaparin (0,7 %; absolute Risikodifferenz: 0,1 %; 95%-KI: -0,3–0,6; p = 0,54). Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen ereignete sich bei 4,8 % der mit Apixaban behandelten und bei 5,0 % der mit Enoxaparin behandelten Patienten (absolute Risikodifferenz: 0,2 %; 95%-KI: -1,0–1,4; p = 0,72). Alle Blutungen schlossen Blutungen an der Operationsstelle mit ein.



*p-Wert zweiseitig
†Beinhaltet Patienten, bei denen nur eine leichte Blutung auftrat.

Abbildung 8: Blutungsraten nach Hüftgelenkersatz und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin. KI: Konfidenzintervall. Modifiziert nach Lassen et al. 2010b

Von den 22 schweren Blutungsereignissen in der Apixaban-Gruppe traten 13 (59 %) vor der ersten postoperativen Gabe der Studienmedikation auf (d. h. nach einer Placebo-Injektion, aber vor der ersten Apixaban-Dosis). Bei Patienten, die nach einer Hüftgelenkersatzoperation mit Apixaban behandelt wurden, waren die Blutungsraten an der Operationsstelle mit Enoxaparin vergleichbar (Abbildung 9).

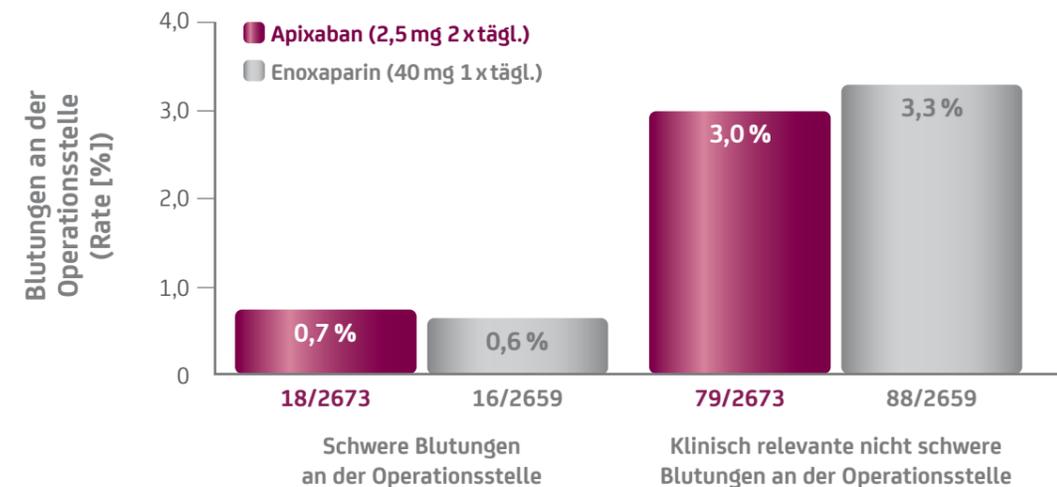


Abbildung 9: Blutungsraten an der Operationsstelle nach Hüftgelenkersatzoperation und Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin. Modifiziert nach Lassen et al. 2010b

Weitere Sicherheitsendpunkte und die unerwünschten bzw. schweren unerwünschten Ereignisse, die während des Behandlungs- bzw. des Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten waren, werden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Übersicht über die Sicherheitsendpunkte und unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten sind, unter einer Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin.

Sicherheitsendpunkt	Apixaban (n = 2673) n (%)	Enoxaparin (n = 2659) n (%)
ALT/AST > 3-Fache der oberen Normgrenze zum selben Zeitpunkt	37/2635 (1,4 %)	46/2620 (1,8 %)
Gesamtbilirubin > 2-Fache der oberen Normgrenze	27/2635 (1,0 %)	13/2620 (0,5 %)
ALT oder AST > 3-Fache der oberen Normgrenze + Gesamtbilirubin > 2-Fache der oberen Normgrenze zum selben Zeitpunkt	10/2635 (0,4 %)	4/2618 (0,2 %)
Thrombozytopenie	3/2673 (0,1 %)	5/2659 (0,2 %)
Myokardinfarkt	9/2673 (0,3 %)	4/2659 (0,2 %)
Schlaganfall	1/2673 (<0,1 %)	5/2659 (0,2 %)
Unerwünschte Ereignisse (ohne Studienendpunkte)		
Unerwünschte Ereignisse insgesamt	1752/2673 (65,5 %)	1811/2659 (68,1 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	184/2673 (6,9 %)	172/2659 (6,5 %)
Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	91/2673 (3,4 %)	111/2659 (4,2 %)

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase. Modifiziert nach Lassen et al. 2010b

6.1.3 Studien zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (ARISTOTLE, AVERROES, AXAFA, EMANATE, AUGUSTUS)

6.1.3.a ARISTOTLE

Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–992

6.1.3.a.1 Zusammenfassung

Die ARISTOTLE-Studie randomisierte 18 201 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und wenigstens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei der Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien zu untersuchen.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern war Apixaban in der Prävention von Schlaganfällen oder systemischen Embolien Warfarin überlegen (HR: 0,79; $p = 0,01$), senkte die Gesamtmortalitätsrate (HR: 0,89; $p = 0,047$) und verursachte weniger schwere Blutungen (HR: 0,69; $p < 0,001$).

6.1.3.a.2 Design der Studie

Die multizentrische, aktiv kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) untersuchte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall. Als minimale Behandlungsdauer war 1 Jahr vorgesehen, die maximale erwartete Behandlungsdauer betrug 4 Jahre (Lopes et al. 2010).

6.1.3.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre. Die Patienten verfügten über ein EKG-dokumentiertes, nicht reversibles nicht-valvuläres Vorhofflimmern/-flattern bei Einschluss oder an zwei oder mehr Zeitpunkten mit 2 oder mehr Wochen Abstand während der 12 Monate vor Einschluss in die Studie. Die Patienten mussten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall aufweisen. Zusätzliche Risikofaktoren waren wie folgt definiert:

- Alter ≥ 75 Jahre
- Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolie in der Anamnese
- symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA [New York Heart Association]-Stadium \geq II) in den 3 Monaten vor Studieneinschluss oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 %
- Diabetes mellitus
- behandlungsbedürftiger Bluthochdruck

Die Patienten konnten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vorbehandelt sein; im Falle einer VKA-Einnahme war diese vor Randomisierung einzustellen. Die Einnahme von mehr als 165 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag war ein Ausschlusskriterium.

Patienten mit Vorhofflimmern aufgrund reversibler Ursachen, mittlerer oder schwerer Mitralstenose, Antikoagulation aus anderen Indikationen als Vorhofflimmern/-flattern (z. B. künstliche Herzklappen), Schlaganfällen während der letzten 7 Tage, Einnahme von Acetylsalicylsäure von > 165 mg pro Tag, dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel plus ASS) und mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dl oder berechnete Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) wurden ausgeschlossen.

6.1.3.a.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt waren Schlaganfall oder systemische Embolie.

Sekundäre Endpunkte: Wichtiger sekundärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Weitere sekundäre Endpunkte waren u. a. der zusammengesetzte Endpunkt aus Schlaganfällen, systemischen Embolien oder Gesamtmortalität sowie der Endpunkt Myokardinfarkte.

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie war die Rate der schweren Blutungen gemäß den Kriterien der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH-Blutungen). ISTH-Blutungen waren definiert als klinisch manifeste Blutung, die mit einem Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl einherging oder die Gabe von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten erforderte oder an einer kritischen Stelle auftrat oder zum Tode führte.

Sekundärer kombinierter Sicherheitsendpunkt waren schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen, d. h. Blutungen, die zwar nicht die Kriterien für schwere Blutungen erfüllten, aber zur Krankenhauseinweisung führten, eine ärztliche medizinische oder chirurgische Therapie erforderten oder eine Veränderung der antithrombotischen Behandlung zur Folge hatten.

6.1.3.a.2.C Dosierungsschema

Die Studienbehandlung wurde mit einer Doppel-Dummy-Technik durchgeführt, um die Verblindung der Behandlungsordnung zu gewährleisten. Die Patienten erhielten randomisiert 5 mg Apixaban zweimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Patienten, die zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllten (≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl), bekamen 2,5 mg Apixaban zweimal täglich oder ein entsprechendes Placebo.

Warfarin oder das entsprechende Placebo wurden als 2-mg-Tabletten appliziert und entsprechend einer Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0–3,0 dosiert. Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten-Vorbehandlung unterbrachen ihre Behandlung 3 Tage vor der Randomisierung und begannen mit der Studienbehandlung, wenn die INR unter 2,0 abgefallen war.

Das Monitoring der INR erfolgte an Tag 1, Woche 1, Woche 2 und danach monatlich (bei VKA-naiven Patienten und bei Bedarf auch häufiger) mithilfe geblindeter Messungen. Die Dosierungsempfehlungen für das Warfarin/Placebo wurden zentral abgerufen und Scheintitrationen in der Apixaban-Gruppe simuliert: Das INR-Messgerät lieferte ein kodiertes Ergebnis, das der Prüfarzt an ein zentrales Response-System elektronisch oder telefonisch weiterleitete. Dieses System lieferte dem Prüfarzt entweder den echten INR-Wert (bei Warfarin-Patienten) oder einen Scheinwert (bei Apixaban-Patienten).

6.1.3.a.3 Ergebnisse

6.1.3.a.3.A Patienten

Insgesamt wurden 18 201 Patienten eingeschlossen und randomisiert, 9120 in die mit Apixaban behandelte Gruppe und 9081 in die mit Warfarin behandelte Gruppe. Die demographischen Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar: Das mediane Alter betrug jeweils 70 Jahre, 35,5 % (Apixaban) bzw. 35,0 % (Warfarin) der Patienten waren weiblich, der mediane systolische Blutdruck war mit 130 mmHg ebenso ähnlich wie das mediane Gewicht (82 kg). Etwa 25 % der Patienten beider Gruppen stammten aus Nordamerika, etwa 40 % aus Europa. Die klinischen Charakteristika und die für die Studienteilnahme qualifizierenden Risikofaktoren sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Medizinische Ausgangscharakteristika und für die Studienteilnahme qualifizierende Risikofaktoren.

Ausgangscharakteristikum	Apixaban (n = 9120) n (%)	Warfarin (n = 9083) n (%)
Myokardinfarkt in der Anamnese	1319 (14,5 %)	1266 (13,9 %)
Klinisch relevante oder spontane Blutung in der Anamnese	1525 (16,7 %)	1515 (16,7 %)
Sturz im vorausgegangenen Jahr	386 (4,2 %)	367 (4,0 %)
Paroxysmales Vorhofflimmern	1374 (15,1 %)	1412 (15,5 %)
Persistentes oder permanentes Vorhofflimmern	7744 (84,9 %)	7668 (84,4 %)
Vorausgegangene VKA-Behandlung (> 30 aufeinanderfolgende Tage)	5208 (57,1 %)	5193 (57,2 %)
Qualifizierende Risikofaktoren		
≥ 75 Jahre	2850 (31,2 %)	2828 (31,1 %)
Schlaganfall/TIA oder systemische Embolie in der Anamnese	1748 (19,2 %)	1790 (19,7 %)
Herzinsuffizienz oder reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung	3235 (35,5 %)	3216 (35,4 %)
Diabetes	2284 (25,0 %)	2263 (24,9 %)
Behandlungsbedürftige Hypertonie	7962 (87,3 %)	7954 (87,6 %)
CHADS ₂ -Score, Mittelwert	2,1 ± 1,1	2,1 ± 1,1
CHADS ₂ = 1	3100 (34,0 %)	3083 (34,0 %)
CHADS ₂ = 2	3262 (35,8 %)	3254 (35,8 %)
CHADS ₂ ≥ 3	2758 (30,2 %)	2744 (30,2 %)

Ausgangscharakteristikum	Apixaban (n = 9120) n (%)	Warfarin (n = 9083) n (%)
Medikation zum Zeitpunkt der Randomisierung		
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist	6464 (70,9 %)	6368 (70,1 %)
Amiodaron	1009 (11,1 %)	1042 (11,5 %)
Betablocker	5797 (63,6 %)	5685 (62,6 %)
Acetylsalicylsäure	2859 (31,3 %)	2773 (30,5 %)
Clopidogrel	170 (1,9 %)	168 (1,9 %)
Digoxin	2916 (32,0 %)	2912 (32,1 %)
Calciumantagonist	2744 (30,1 %)	2823 (31,1 %)
Statin	4104 (45,0 %)	4095 (45,1 %)
Nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR)	752 (8,2 %)	768 (8,5 %)
Magensäurehemmende Medikation	1683 (18,5 %)	1667 (18,4 %)
Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance)		
Normal (> 80 ml/min)	3761 (41,2 %)	3757 (41,4 %)
Leicht eingeschränkt (> 50–80 ml/min)	3817 (41,9 %)	3770 (41,5 %)
Moderat eingeschränkt (> 30–50 ml/min)	1365 (15,0 %)	1382 (15,2 %)
Schwer eingeschränkt (≤ 30 ml/min)	137 (1,5 %)	133 (1,5 %)
Nicht berichtet	40 (0,4 %)	39 (0,4 %)

TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AT₁: Angiotensin-1-Rezeptor; Modifiziert nach Granger et al. 2011

428 (4,7 %) der Apixaban- und 403 (4,4 %) der Warfarin-Patienten erhielten eine reduzierte Apixaban- bzw. Apixaban-Placebo-Dosis (2,5 mg zweimal täglich). Die Studienbehandlung brachen signifikant weniger Apixaban- als Warfarin-Patienten vorzeitig ab (25,3 % vs. 27,5 %; p = 0,001).

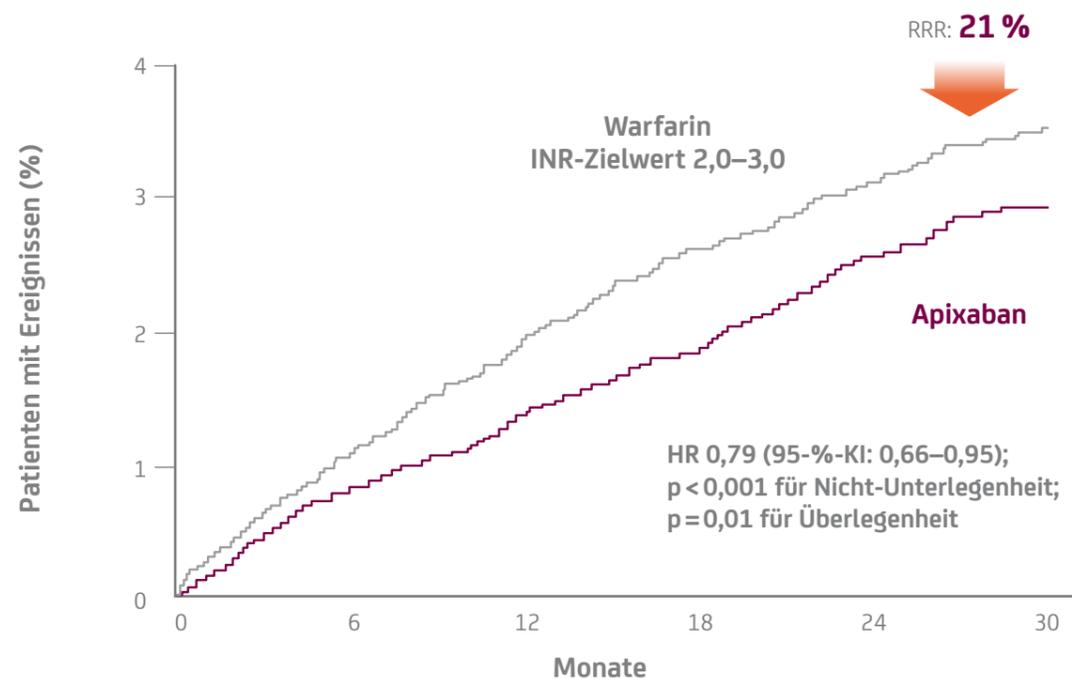
Der INR von Warfarin-Patienten lag während der Studie median zu 66,0 % (Durchschnitt: 62,2 %) im therapeutischen Bereich (2,0–3,0). Dabei wurden die ersten 7 Tage nach Studienbeginn oder nach Unterbrechungen der Studienmedikation ausgeschlossen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 1,8 Jahre.

6.1.3.a.3.B Wirksamkeit

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) trat bei 212 (1,27 %/Jahr) der Apixaban- und 265 (1,60 %/Jahr) der Warfarin-Patienten ein (HR: 0,79; 95%-KI: 0,66–0,95; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit von Apixaban; $p = 0,01$ für Überlegenheit von Apixaban) (Abbildung 10). Die Rate hämorrhagischer Schlaganfälle war unter Apixaban um 49 % geringer als unter Warfarin (HR: 0,51; 95%-KI: 0,35–0,75; $p < 0,001$), ischämische oder unklare Schlaganfälle traten vergleichbar häufig auf (HR: 0,92; 95%-KI: 0,74–1,13; $p = 0,42$). Unter Apixaban entwickelten 84 (0,50 %/Jahr) Patienten tödliche oder zu Behinderungen führende Schlaganfälle, unter Warfarin waren es 117 (0,71 %/Jahr) Patienten (HR: 0,71; 95%-KI: 0,54–0,94).

Die Reduktion der Rate des primären Endpunkts mit Apixaban gegenüber Warfarin war in wichtigen vordefinierten Subgruppen (z. B. Geschlecht, Alter, Gewicht, Schlaganfall-/TIA-Anamnese, Herzinsuffizienz, CHADS₂-Score, Niereninsuffizienz, geographische Region, ASS-Einnahme bei Randomisierung) konsistent. In Kapitel 6.1.3.a.3.D werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesondert betrachtet.



Gefährdete Patienten (n)	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Abbildung 10: Häufigkeit des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.
HR: Hazard Ratio; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; RRR: relative Risikoreduktion
Modifiziert nach Granger et al. 2011

Sekundäre Endpunkte: Apixaban war mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert als Warfarin (3,52 %/Jahr bzw. 3,94 %/Jahr; HR: 0,89; 95%-KI: 0,80–0,998; $p = 0,047$). Einen Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse gibt Tabelle 12.

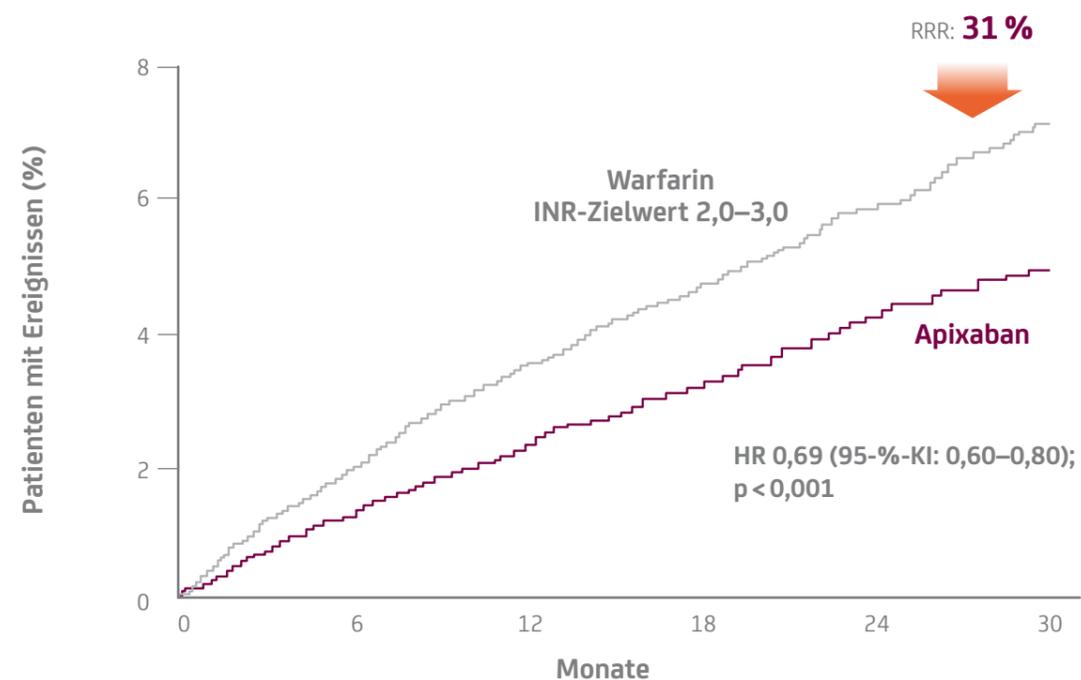
Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

Endpunkt	Apixaban (n = 9120)		Warfarin (n = 9083)		Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Patienten mit Ereignis	Ereignis-rate (%/Jahr)	Patienten mit Ereignis	Ereignis-rate (%/Jahr)		
Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	212	1,27	265	1,60	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Schlaganfall	199	1,19	250	1,51	0,79 (0,65–0,95)	0,01
Ischämischer oder unklarer Schlaganfall	162	0,97	175	1,05	0,92 (0,74–1,13)	0,42
Hämorrhagischer Schlaganfall	40	0,24	78	0,47	0,51 (0,35–0,75)	<0,001
Systemische Embolie	15	0,09	17	0,10	0,87 (0,44–1,75)	0,70
Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität	603	3,52	669	3,94	0,89 (0,80–0,998)	0,047
Weitere sekundäre Endpunkte						
Schlaganfall, systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache	752	4,49	837	5,04	0,89 (0,81–0,98)	0,02
Myokardinfarkt	90	0,53	102	0,61	0,88 (0,66–1,17)	0,37
Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Ursache	810	4,85	906	5,49	0,88 (0,80–0,97)	0,01
Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose	7	0,04	9	0,05	0,78 (0,29–2,10)	0,63

KI: Konfidenzintervall
Modifiziert nach Granger et al. 2011

6.1.3.a.3.c Verträglichkeit

Der wichtige sekundäre Endpunkt schwere Blutungen wurde bei 327 (2,13 %/Jahr) der Apixaban- und 462 (3,09 %/Jahr) der Warfarin-Patienten beobachtet (HR: 0,69; 95%-KI: 0,60–0,80; $p < 0,001$) (Abbildung 11). Die geringere Rate schwerer Blutungen mit Apixaban gegenüber Warfarin war in wichtigen vordefinierten Subgruppen (z. B. Geschlecht, Alter, Gewicht, Schlaganfall-/TIA-Anamnese, Herzinsuffizienz, CHADS₂-Score, Niereninsuffizienz, geographische Region, ASS-Einnahme bei Randomisierung) konsistent. In Kapitel 6.1.3.a.3.D werden weitere Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesondert betrachtet.



Gefährdete Patienten (n)						
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Abbildung 11: Häufigkeit des wichtigen sekundären Endpunkts (schwere Blutungen) mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

HR: Hazard Ratio; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall
Modifiziert nach Granger et al. 2011

Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen betrug 0,33 %/Jahr mit Apixaban im Vergleich zu 0,80 %/Jahr mit Warfarin (HR: 0,42; 95%-KI: 0,30–0,58; $p < 0,001$). Dies entspricht einer Reduktion von 58 % gegenüber Warfarin. Die Rate aller Blutungen betrug mit Apixaban 18,1 %/Jahr und mit Warfarin 25,8 %/Jahr (HR: 0,71; 95%-KI: 0,68–0,75; $p < 0,001$).

Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren mit Apixaban ebenfalls seltener als mit Warfarin (4,07 %/Jahr vs. 6,01 %/Jahr; HR: 0,68; 95%-KI: 0,61–0,75; $p < 0,001$). Die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen unterschied sich nicht signifikant (0,76 %/Jahr vs. 0,86 %/Jahr; HR: 0,89; 95%-KI: 0,70–1,15; $p = 0,37$). Eine Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse wird in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Sicherheitsendpunkte und klinische Netto-Ergebnisse von Apixaban versus Warfarin.

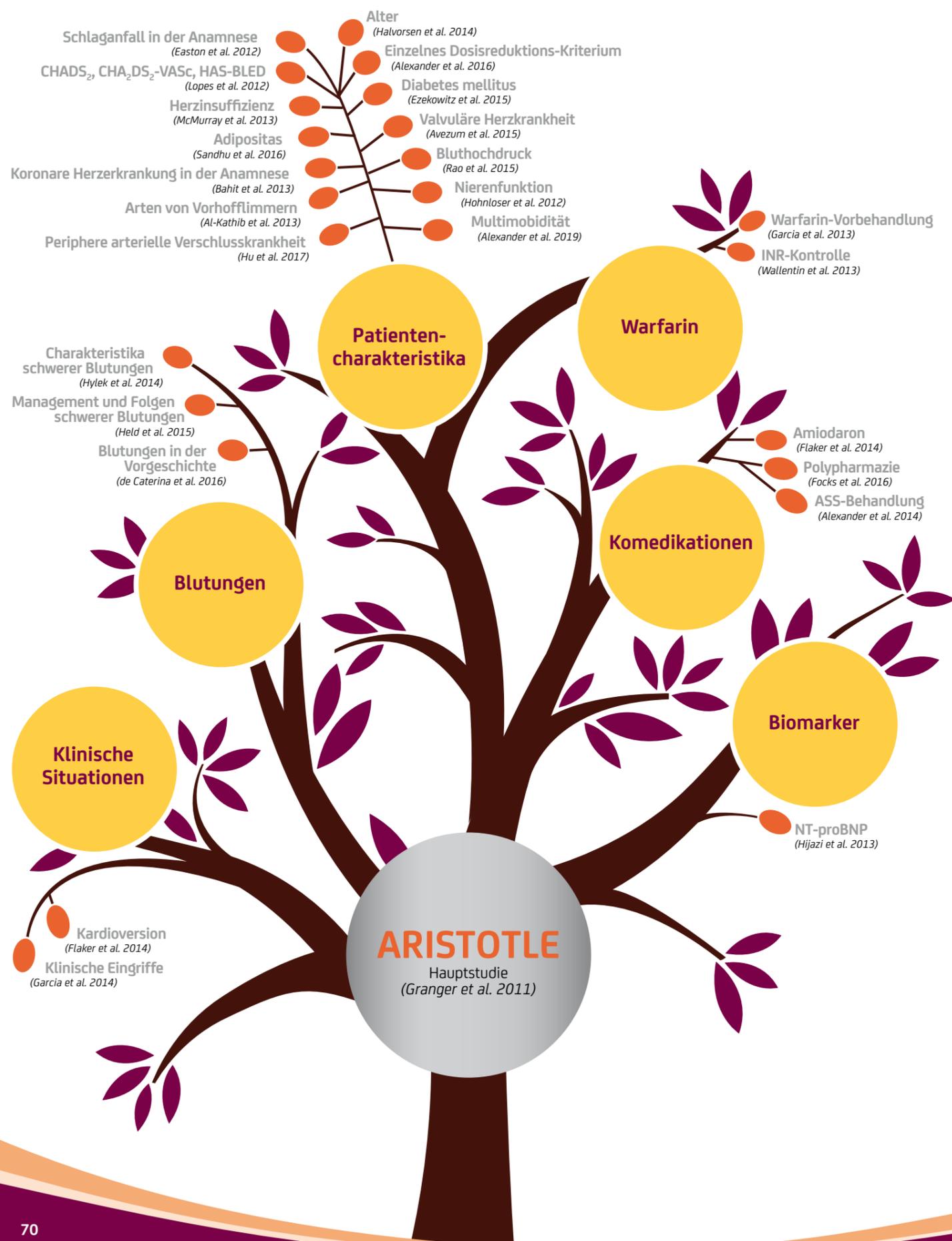
Parameter	Apixaban (n = 9088)		Warfarin (n = 9052)		Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Patienten mit Ereignis	Ereignis-rate (%/Jahr)	Patienten mit Ereignis	Ereignis-rate (%/Jahr)		
Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere ISTH-Blutung	327	2,13	462	3,09	0,69 (0,60–0,80)	<0,001
Intrakraniell	52	0,33	122	0,80	0,42 (0,30–0,58)	<0,001
Andere Lokalisation	275	1,79	340	2,27	0,79 (0,68–0,93)	0,004
Gastrointestinal	105	0,76	119	0,86	0,89 (0,70–1,15)	0,37
Schwere oder klinisch relevante (nicht schwere) Blutung	613	4,07	877	6,01	0,68 (0,61–0,75)	<0,001
Schwere GUSTO-Blutung	80	0,52	172	1,13	0,46 (0,35–0,60)	<0,001
Mittlere oder schwere GUSTO-Blutung	199	1,29	328	2,18	0,60 (0,50–0,71)	<0,001
Schwere TIMI-Blutung	148	0,96	256	1,69	0,57 (0,46–0,70)	<0,001
Mittlere oder schwere TIMI-Blutung	239	1,55	370	2,46	0,63 (0,54–0,75)	<0,001
Alle Blutungen	2356	18,1	3060	25,8	0,71 (0,68–0,75)	<0,001
Klinisches Netto-Ergebnis						
Schlaganfall, systemische Embolie oder schwere Blutung	521	3,17	666	4,11	0,77 (0,69–0,86)	<0,001
Schlaganfall, systemische Embolie, schwere Blutung (ISTH) oder Tod jeglicher Ursache	1009	6,13	1168	7,20	0,85 (0,78–0,92)	<0,001

GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis; KI: Konfidenzintervall; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Modifiziert nach Granger et al. 2011

Der prozentuale Anteil der Patienten mit unerwünschten sowie schweren unerwünschten Ereignissen war in den Behandlungsgruppen mit Apixaban und mit Warfarin vergleichbar (81,5 % vs. 83,1 % bzw. 35,0 % vs. 36,5 %).

6.1.3.a.3.D Subgruppenanalysen



6.1.3.a.3.D.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Halvorsen S et al. Eur Heart J 2014;35(28):1864–1872

Zusammenfassung

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steigt bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit dem Alter. In dieser geplanten Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, schweren Blutungen und Todesfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF konsistent, unabhängig vom Alter.

Methodik

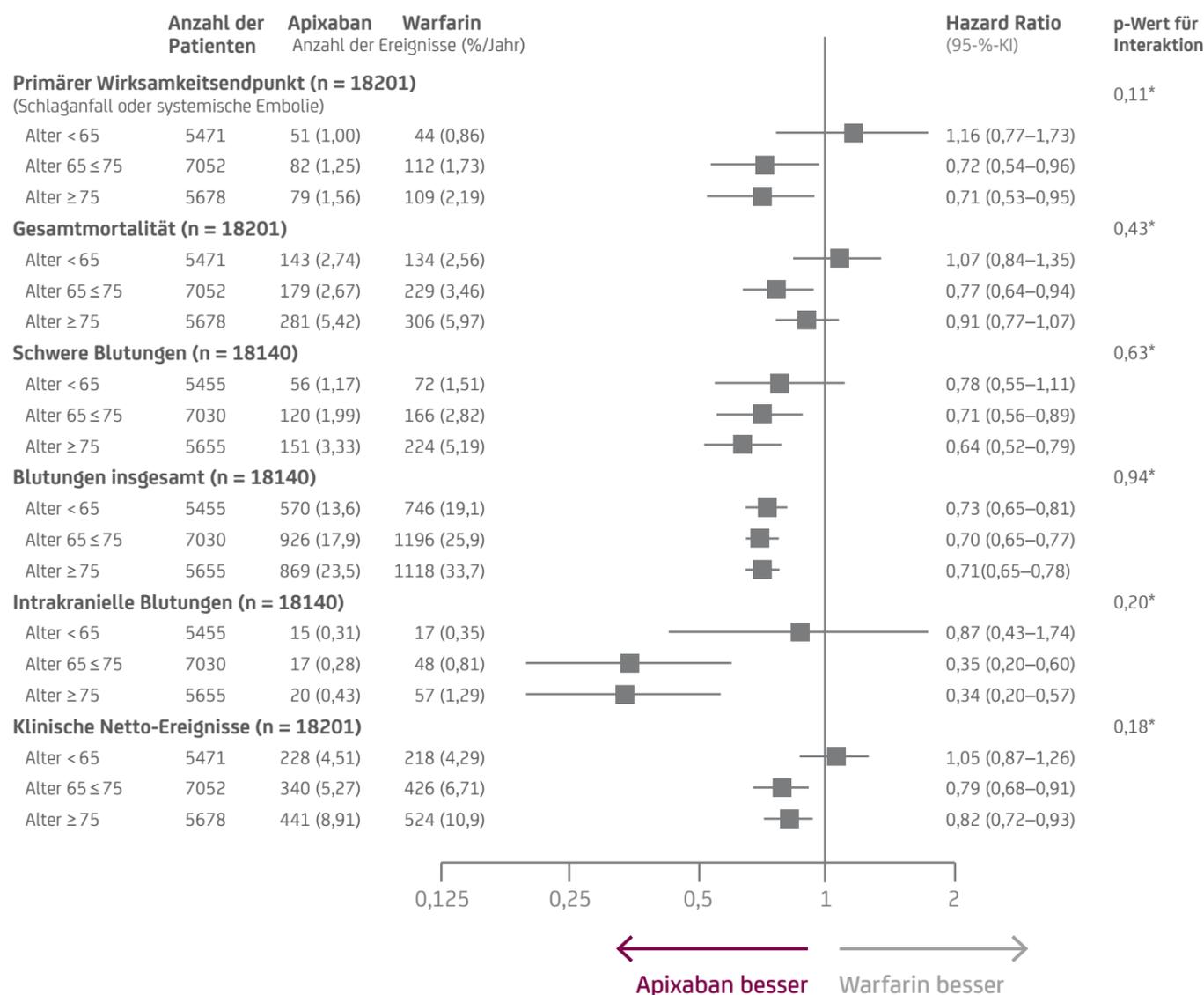
In dieser Subgruppenanalyse wurde der Einfluss des Alters auf wichtige klinische Endpunkte untersucht. Dazu wurden im Rahmen der median 1,8-jährigen Verlaufsbeobachtung die Ereignisraten unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit vom Alter der Patienten mithilfe von Cox-Modellen verglichen.

Ergebnisse

Die 18 201 Patienten der ARISTOTLE-Studie verteilten sich auf die verschiedenen Altersgruppen wie folgt: < 65 Jahre: 30 %, 65 bis < 75 Jahre: 39 %, ≥ 75 Jahre: 31 %. 13 % der Patienten (n = 2436) waren ≥ 80 Jahre alt. Allgemein bestand zwischen den meisten Patientencharakteristika und den drei Altersgruppen eine starke, statistisch signifikante Interaktion, u. a. zwischen zunehmendem Alter und verringerter Nierenfunktion (p < 0,0001).

Zu Studienbeginn hatten Patienten mit zunehmendem Alter ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle und Blutungen, ermittelt anhand der CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores (p < 0,0001). Im Verlauf der Studie hatten ältere Patienten tendenziell höhere jährliche Ereignisraten für den Endpunkt Schlaganfälle oder systemische Embolien (p < 0,0001 [unkorrigiert]; p = 0,10 [korrigiert für Patientencharakteristika]) und für schwere Blutungen (p < 0,0001 [unkorrigiert]; p < 0,0001 [korrigiert für Patientencharakteristika]).

Die Behandlung mit Apixaban verringerte im Vergleich zu Warfarin unabhängig vom Alter konsistent die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien, schweren Blutungen und Todesfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF (Abbildung 12).



* p-Wert der Interaktion basiert auf dem Alter als kontinuierliche Variable.

Abbildung 12: Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit des Alters bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.
 KI: Konfidenzintervall
 Modifiziert nach Halvorsen et al. 2014

6.1.3.a.3.d.2 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Nierenfunktion
 Hohnloser SH et al. Eur Heart J 2012;33(22):2821–2830

Zusammenfassung

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und einer Nierenfunktionseinschränkung haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien. In der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, Todesfällen und schweren Blutungen unabhängig von der in der Studie untersuchten Nierenfunktion. Tendenziell wurde beobachtet, dass die relative Risikoreduktion für schwere Blutungen mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion größer wurde.

Methodik

In dieser geplanten Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf wichtige klinische Endpunkte unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin untersucht. Es wurden drei Methoden zur Berechnung der eGFR verwendet: die Cockcroft-Gault-Formel, die Methode der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) und die Cystatin-C-Methode. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2,5 mg/dl [$> 221 \mu\text{mol/l}$]) oder einer berechneten Kreatinin-Clearance < 25 ml/min waren von der ARISTOTLE-Studie ausgeschlossen.

Ergebnisse

Allgemein zeigten die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\leq 80 \text{ ml/min}$) eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen und Blutungen. Zum Beispiel lag die Rate der Schlaganfälle/Jahr bei Patienten mit einer eGFR > 80 ml/min bei 1,05 %, bei Patienten mit einer eGFR > 50–80 ml/min bei 1,46 % und bei Patienten mit einer eGFR $\leq 50 \text{ ml/min}$ bei 2,39 % (Berechnung der eGFR nach der Cockcroft-Gault-Formel).

Die Rate der ischämischen Schlaganfälle/Jahr war bei Patienten mit einer eGFR $\leq 50 \text{ ml/min}$ im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch (1,70 % vs. 0,76 %). Die Gesamtmortalität war bei Patienten mit einer eGFR $\leq 50 \text{ ml/min}$ dreimal höher als bei Patienten mit einer eGFR > 80 ml/min (7,71 % vs. 2,52 %). Die Inzidenz schwerer Blutungen erhöhte sich mit zunehmender Niereninsuffizienz signifikant (4,80 % vs. 1,65 %).

Die Rate für Schlaganfälle oder systemische Embolien war mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig vom Grad der untersuchten Nierenfunktionseinschränkung (Abbildung 13, oben). Zudem war Apixaban im Vergleich zu Warfarin mit einer geringeren Anzahl an schweren Blutungen assoziiert (Abbildung 13, unten). Bei Patienten mit einer eGFR $\leq 50 \text{ ml/min}$ (Berechnung der eGFR nach der Cockcroft-Gault-Formel) wurde tendenziell eine größere Reduktion der Rate für schwere Blutungen beobachtet.

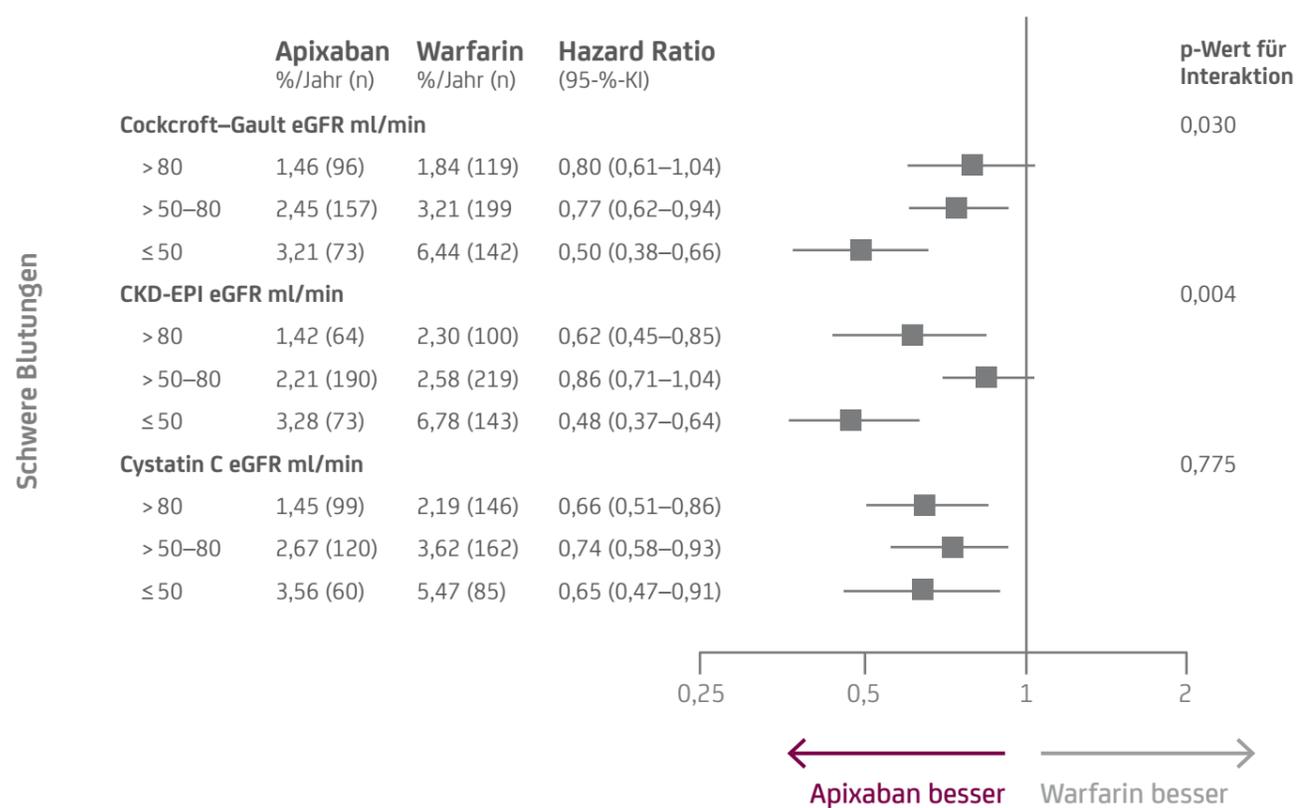
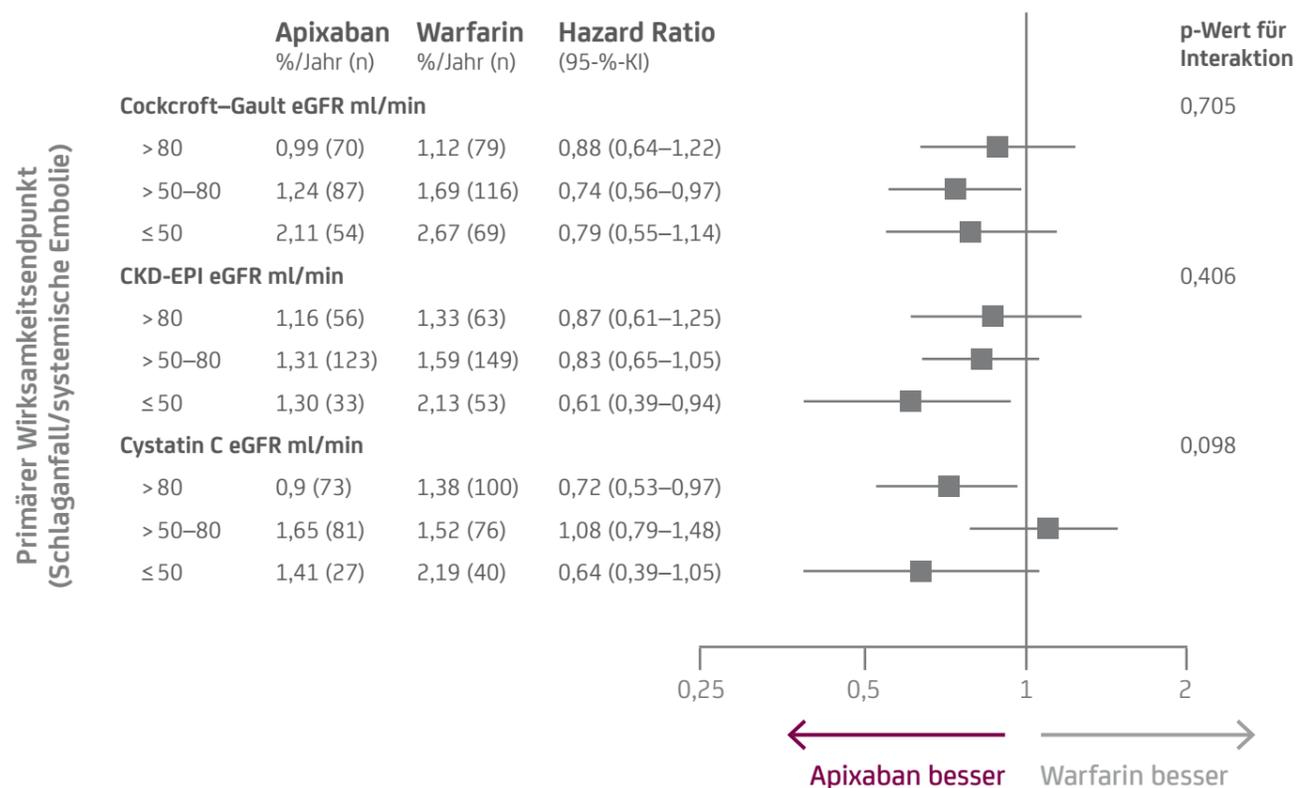


Abbildung 13: Primärer Endpunkt Schlaganfälle oder systemische Embolien (Graphik oben) sowie schwere Blutungen (Graphik unten) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall
Modifiziert nach Hohnloser et al. 2012

6.1.3.a.3.d.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit eines Bluthochdrucks Rao MP J Am Heart Assoc 2015;4(12):e002015

Zusammenfassung

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und Bluthochdruck haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle.

Die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien, für schwere Blutungen sowie die Gesamtmortalität waren bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger – unabhängig davon, ob die Patienten vor Einschluss in die Studie Bluthochdruck hatten, einen erhöhten Blutdruck zu Beginn oder im Verlauf der Studie aufwiesen.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Blutdruck zu mehreren Zeitpunkten der Studie bestimmt: Während des Patientenscreenings, vor der ersten Dosis an Tag 1 der Studie und danach ca. alle 6 Monate. Die Patienten wurden im Median 1,8 Jahre nachverfolgt. Die Kontrolle des Blutdrucks wurde wie folgt evaluiert:

- Erfassung von behandlungsbedürftigem Bluthochdruck in der Vorgeschichte des Patienten
- erhöhter Blutdruck zu Studienbeginn (systolischer Blutdruck [SBP] \geq 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck [DBP] \geq 90 mmHg)
- erhöhter Blutdruck zu einem beliebigen Zeitpunkt im Studienverlauf (definiert als Mittelwert der letzten zwei Messungen, wenn SBP \geq 140 mmHg und/oder DBP \geq 90 mmHg).

Ergebnisse

In der ARISTOTLE-Studie hatten 88 % der Patienten einen behandlungsbedürftigen Bluthochdruck in der Vorgeschichte und 45 % einen erhöhten Blutdruck zu Studienbeginn. Das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien war bei Patienten mit Bluthochdruck in der Vorgeschichte höher im Vergleich zu jenen mit normalem Blutdruck (HR: 1,33; 95%-KI: 1,00–1,76). Dies galt auch für Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten zu Studienbeginn verglichen mit jenen, die normale Blutdruckwerte aufwiesen (HR: 1,24; 95%-KI: 1,03–1,49).

Die Raten an schweren Blutungen, definiert gemäß der Kriterien der International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), waren hingegen in den Gruppen mit Bluthochdruck im Vergleich zu Patienten mit normalem Blutdruck ähnlich (Patienten mit Bluthochdruck in der Vorgeschichte: HR: 0,82; 95%-KI: 0,67–1,01; Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten zu Studienbeginn: HR: 0,97; 95%-KI: 0,83–1,12).

Die Vorteile von Apixaban im Vergleich zu Warfarin im Hinblick auf Schlaganfälle oder systemische Embolien waren konsistent, unabhängig davon, ob ein behandlungsbedürftiger Bluthochdruck in der Vorgeschichte vorlag oder nicht (p-Wert für Interaktion = 0,27) (Tabelle 14) oder die Patienten einen erhöhten Blutdruck zu Beginn (p-Wert für Interaktion = 0,43) oder im Verlauf der Studie aufwiesen (p-Wert für Interaktion = 0,97). Auch die Raten für schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien waren unter Apixaban unabhängig von einem Bluthochdruck in der Vorgeschichte niedriger als unter Warfarin.

Tabelle 14: Raten für Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit eines Bluthochdrucks in der Vorgeschichte bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

	Bluthochdruck in der Anamnese			Kein Bluthochdruck in der Anamnese			p-Wert für Interaktion
	Rate unter Apixaban* (n)	Rate unter Warfarin* (n)	HR (95%-KI)	Rate unter Apixaban* (n)	Rate unter Warfarin* (n)	HR (95%-KI)	
Wirksamkeitsendpunkte							
Schlaganfall oder systemische Embolie	1,31 (191)	1,59 (231)	0,82 (0,68–0,10)	0,99 (21)	1,67 (34)	0,60 (0,35–1,02)	0,27
Ischämischer Schlaganfall/ Schlaganfall mit unklarer Ursache	1,00 (146)	1,04 (151)	0,96 (0,77–1,21)	0,75 (16)	1,17 (24)	0,64 (0,34–1,21)	0,24
Hämorrhagischer Schlaganfall	0,24 (36)	0,48 (70)	0,51 (0,34–0,76)	0,19 (4)	0,39 (8)	0,49 (0,15–1,61)	0,93
Tod jeglicher Ursache	3,38 (505)	3,77 (562)	0,90 (0,79–1,01)	4,53 (98)	5,09 (107)	0,89 (0,67–1,17)	0,96
Tod kardiovaskulärer Ursache	1,75 (262)	1,91 (285)	0,92 (0,77–1,08)	2,13 (46)	2,81 (59)	0,76 (0,51–1,11)	0,38
Myokardinfarkt	0,51 (75)	0,66 (96)	0,78 (0,57–1,05)	0,71 (15)	0,29 (6)	2,44 (0,95–6,28)	0,02
Sicherheitsendpunkte							
Schwere Blutungen (nach ISTH-Kriterien)	2,07 (277)	3,00 (394)	0,69 (0,59–0,80)	2,60 (50)	3,73 (68)	0,70 (0,48–1,00)	0,96
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	4,00 (527)	5,94 (761)	0,68 (0,61–0,76)	4,54 (86)	6,50 (116)	0,70 (0,53–0,93)	0,82
Alle Blutungen	17,91 (2042)	25,76 (2680)	0,71 (0,67–0,75)	19,29 (314)	26,31 (380)	0,75 (0,64–0,87)	0,55

* pro 100 Patientenjahre

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis
Modifiziert nach Rao et al. 2015

6.1.3.a.3.d.4 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese

Easton JD et al. *Lancet Neurol* 2012;11(6):503–511

Zusammenfassung

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, insbesondere wenn sie bereits einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten.

Die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien, für schwere Blutungen und für die Mortalität waren bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig von einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese.

Methodik

In dieser geplanten Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurden Cox-Modelle verwendet, um die Ereignisraten für Schlaganfälle oder systemische Embolien und für schwere Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einem Schlaganfall oder TIA in der Anamnese zu untersuchen.

Ergebnisse

Neunzehn Prozent (n = 3436) der Studienpopulation hatten einen Schlaganfall oder eine TIA in der Anamnese. Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese hatten ein höheres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien im Studienverlauf als Patienten ohne eine entsprechende Anamnese (HR: 2,52; 95%-KI: 2,09–3,04). Auch die Gesamtmortalität war erhöht (HR: 1,27; 95%-KI: 1,11–1,45). Die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien, für schwere Blutungen und für die Mortalität waren bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig von einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese (Abbildung 14).

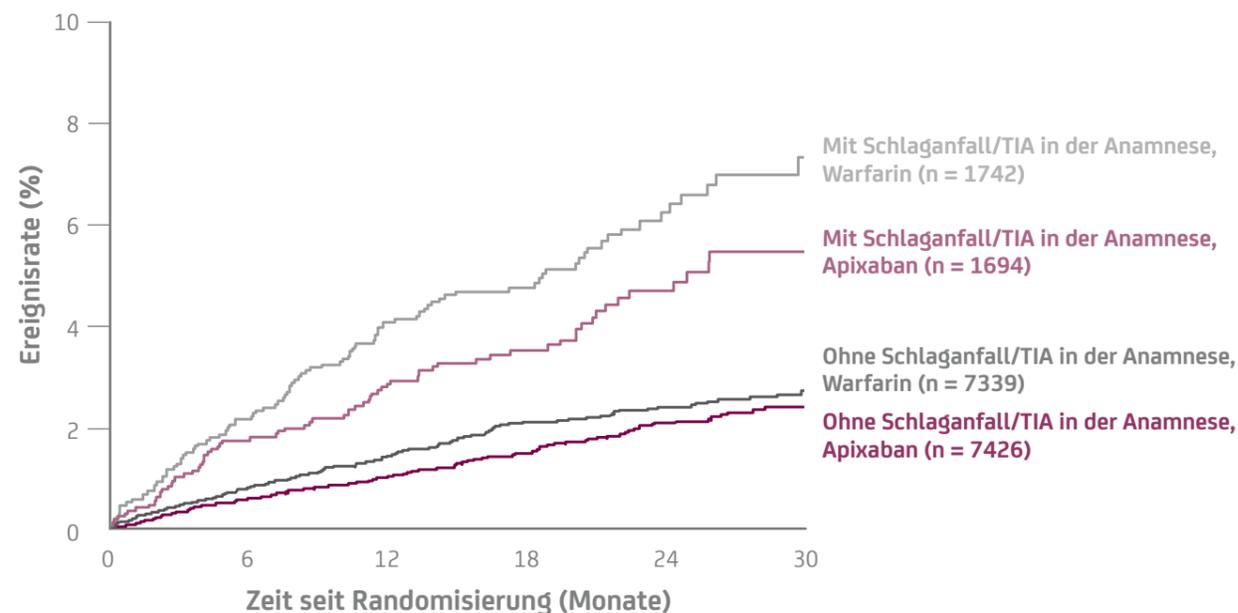
Für den primären Endpunkt ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Patienten mit Schlaganfall/TIA-Anamnese: Schlaganfälle oder systemische Embolien traten bei 73 Patienten mit Apixaban (2,46 %/Jahr) bzw. bei 98 Patienten mit Warfarin (3,24 %/Jahr) auf (HR: 0,76; 95%-KI: 0,56–1,03).
- Patienten ohne Schlaganfall/TIA-Anamnese: Schlaganfälle oder systemische Embolien traten bei 139 Patienten mit Apixaban (1,01 %/Jahr) bzw. bei 167 Patienten mit Warfarin (1,23 %/Jahr) auf (HR: 0,82; 95%-KI: 0,65–1,03).
- p-Wert für Interaktion = 0,71

Für den sekundären Endpunkt schwere Blutungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Patienten mit Schlaganfall/TIA-Anamnese: Schwere Blutungen (entsprechend den ISTH-Kriterien) traten bei 77 Patienten mit Apixaban (2,84 %/Jahr) bzw. bei 106 Patienten mit Warfarin (3,91 %/Jahr) auf (HR: 0,73; 95%-KI: 0,55–0,98).
- Patienten ohne Schlaganfall/TIA-Anamnese: Schwere Blutungen traten bei 250 Patienten mit Apixaban (1,98 %/Jahr) bzw. bei 356 Patienten mit Warfarin (2,91 %/Jahr) auf (HR: 0,68; 95%-KI: 0,58–0,80).
- p-Wert für Interaktion = 0,69

Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie



Sekundärer Endpunkt: Schwere Blutungen

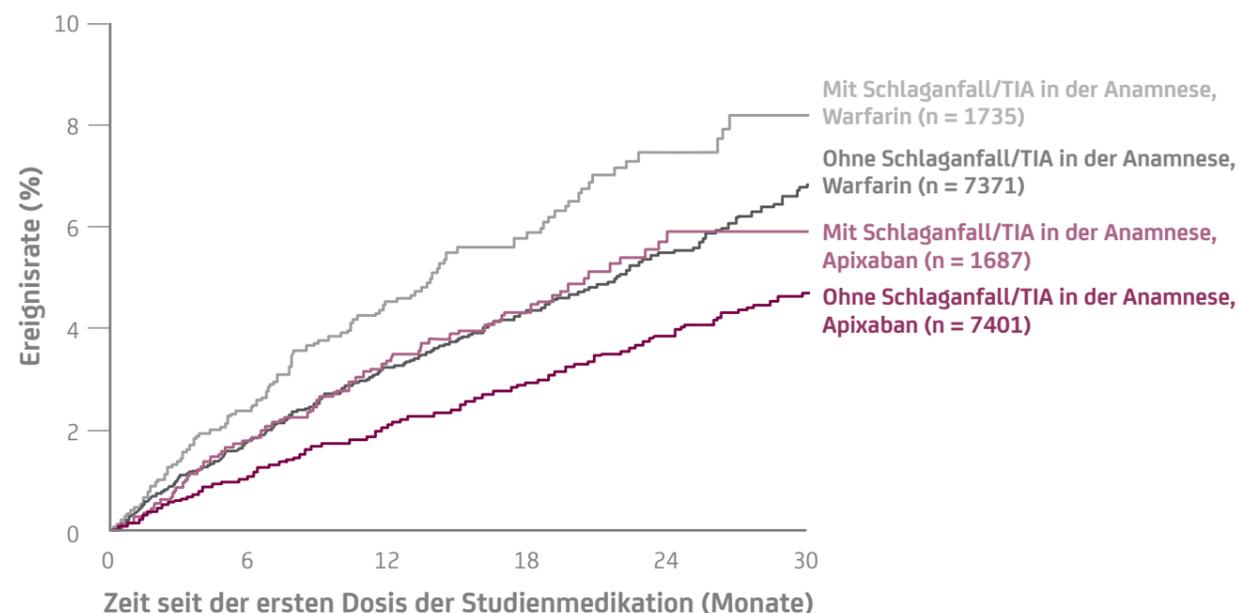


Abbildung 14: Zeit bis zum Schlaganfall oder zur systemischen Embolie (Graphik oben) und bis zur schweren Blutung (Graphik unten) bei Patienten mit oder ohne Schlaganfall/TIA in der Anamnese bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

TIA: transitorische ischämische Attacke
Modifiziert nach Easton et al. 2012

6.1.3.a.3.D.5 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Anamnese

Bahit MC et al. *Int J Cardiol* 2013;170(2):215–220

Zusammenfassung

Viele Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) leiden auch an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und tragen daher ein erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF verhinderte Apixaban häufiger Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie Todesfälle und verursachte im Vergleich zu Warfarin weniger schwere Blutungen, unabhängig von einer KHK-Anamnese.

Methodik

Diese Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie untersuchte den Einfluss einer KHK in der Vorgeschichte eines VHF-Patienten auf wichtige klinische Endpunkte. In der ARISTOTLE-Studie war eine KHK-Anamnese als dokumentierte KHK, früherer Myokardinfarkt (MI) und/oder eine anamnestisch bekannte koronare Revaskularisation definiert. Die Patientencharakteristika und die klinischen Ergebnisse von Patienten mit und ohne KHK-Anamnese wurden analysiert und die klinischen Endpunkte in Abhängigkeit von der randomisiert zugeteilten Behandlung anhand von Cox-Modellen verglichen. Eine explorative Analyse untersuchte zudem, ob die Effekte von Apixaban – einschließlich der Auswirkung auf die Rate der Myokardinfarkte – bei KHK-Patienten im Vergleich zu Warfarin von einer begleitenden Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Studieneinschluss beeinflusst wurden.

Ergebnisse

18 201 Patienten wurden in die ARISTOTLE-Studie aufgenommen, darunter 6639 (36,5 %) mit anamnestisch bekannter KHK und folgender Vorgeschichte: 2585 (38,9 %) mit MI, 1206 (18,2 %) mit Koronararterien-Bypass (CABG) und 1651 (24,9 %) mit perkutaner Koronarintervention (PCI). Im Allgemeinen hatten Patienten mit anamnestisch bekannter KHK höhere CHADS₂-Scores (36,7 % mit einem Score von 3 oder mehr verglichen mit 26,5 % bei Patienten ohne anamnestisch bekannte KHK). Patienten mit einer KHK-Vorgeschichte zeigten im Verlauf der Studie eine höhere MI-Rate (0,97 % vs. 0,34 % pro 100 Patientenjahre; $p < 0,0001$) und eine höhere Gesamtmortalität (4,30 % vs. 3,39 % pro 100 Patientenjahre, $p < 0,0001$); die Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien und an schweren Blutungen waren jedoch vergleichbar. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 42,2 % der Patienten mit einer KHK-Vorgeschichte und 24,5 % ohne KHK-Vorgeschichte ASS.

In der ARISTOTLE-Studie war der Nutzen einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf Schlaganfälle/systemische Embolien, die Gesamtmortalität, schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen konsistent und unabhängig von einer KHK in der Anamnese (Abbildung 15). Die Rate der MI war unter Apixaban-Behandlung und Warfarin-Behandlung vergleichbar, unabhängig von einer KHK in der Vorgeschichte. Zudem waren die Effekte von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bzgl. der MI-Rate mit oder ohne KHK konsistent und unabhängig davon, ob die Patienten bei Studienbeginn ASS erhielten (p -Wert für Interaktion = 0,86).

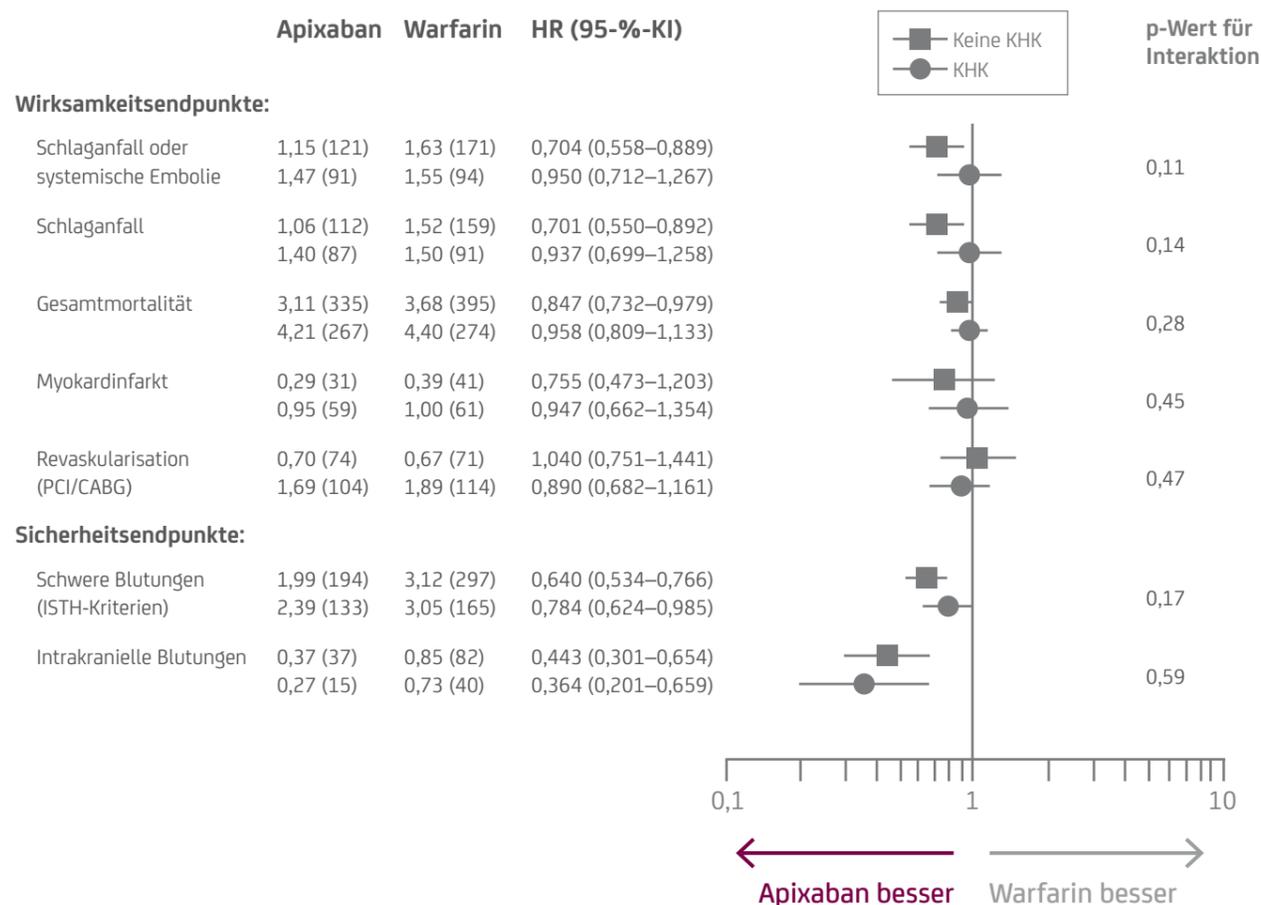


Abbildung 15: Raten der Ereignisse pro Jahr in Abhängigkeit einer KHK-Anamnese bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

CABG: koronare Bypassoperation; HR: Hazard Ratio; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; PCI: perkutane Koronarintervention
Modifiziert nach Bahit et al. 2013

6.1.3.a.3.d.6 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Art und Dauer des Vorhofflimmerns

Al-Khatib SM et al. *Eur Heart J* 2013;34(31):2464–2471

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss der Art und der Dauer des nicht-valvulären Vorhofflimmerns (VHF) auf wichtige klinische Endpunkte untersucht. Im Allgemeinen hatten Patienten mit paroxysmalem VHF ein niedrigeres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien als Patienten mit persistierendem oder permanentem VHF.

Mit Apixaban waren im Vergleich zu Warfarin die Raten der Schlaganfälle oder systemischen Embolien, der Mortalität und der schweren Blutungen konsistent niedriger, unabhängig von Art und Dauer des nicht-valvulären VHF.

6.1.3.a.3.d.7 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Status der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären systolischen Funktion

McMurray JJ et al. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):451–460

In dieser Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz und/oder einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion untersucht. Kombinierte Endpunkte hierbei waren (1) Schlaganfälle oder systemische Embolien (SSE) oder Tod und (2) SSE, schwere Blutungen oder Tod (ohne Korrektur für Patientencharakteristika). Für diese Endpunkte hatten Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit oder ohne symptomatische Herzinsuffizienz die höchsten Raten (SSE oder Tod: 8,06 pro 100 Patientenjahre; SSE, schwere Blutungen oder Tod: 10,46 pro 100 Patientenjahre), Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion mittlere Raten (5,32 bzw. 7,24 pro 100 Patientenjahre) und Patienten ohne Herzinsuffizienz oder eingeschränkte linksventrikuläre Funktion die niedrigsten Raten (1,54 bzw. 5,27 pro 100 Patientenjahre); mit $p < 0,0001$ für alle Vergleiche. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen für die beiden kombinierten Endpunkte wurden in erster Linie durch Unterschiede in dem Endpunkt Tod getrieben. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hingegen für die Endpunkte Schlaganfälle oder systemische Embolien und für schwere Blutungen beobachtet. Die Raten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien und von schweren Blutungen waren mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig davon, ob eine Herzinsuffizienz und/oder eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion vorlag.

6.1.3.a.3.d.8 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei valvulärer Herzkrankheit

Avezum A et al. *Circulation* 2015;132(8):624–632

Zusammenfassung

Apixaban ist zugelassen für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren. In der ARISTOTLE-Studie waren Patienten mit einer mittleren bis schweren Stenose der Mitralklappe und mechanischen Herzklappen ausgeschlossen, dennoch wiesen 26 % der Patienten eine valvuläre Herzerkrankung auf. Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF verhinderte Apixaban häufiger Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie Todesfälle jeglicher Ursache und verursachte im Vergleich zu Warfarin weniger schwere Blutungen, unabhängig von einer begleitenden valvulären Herzerkrankung.

Methodik

In die ARISTOTLE-Studie konnten Patienten mit valvulärer Herzerkrankung inklusive einer Aortenstenose, einer Aorteninsuffizienz, einer milden Stenose der Mitralklappe, einer Mitralklappeninsuffizienz, einer Stenose der Trikuspidalklappe, einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, einer Klappenreparatur oder Ersatz durch eine biologische Herzklappe eingeschlossen werden. Patienten wurde eine valvuläre Herzerkrankung zugeschrieben, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: mindestens eine moderate valvuläre Erkrankung in der Anamnese, Nachweis einer mindestens moderaten valvulären Herzkrankheit durch Echokardiographie bei Studieneinschluss oder eine dokumentierte Klappenoperation. Die vorliegende Analyse untersuchte mit Cox-Modellen, ob die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden valvulären Herzkrankheit unterschiedlich ausfielen.

Ergebnisse

Insgesamt 4808 (26,4 %) Patienten der ARISTOTLE-Studie wiesen eine moderate oder schwere valvuläre Herzerkrankung auf. Am häufigsten waren eine Insuffizienz oder Verengung der Mitralklappe (74,4 %), der Trikuspidalklappe (44,2 %) oder der Aortenklappe (23,9 %) und eine Klappenoperation (5,2 %), wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

Patienten mit valvulären Herzerkrankungen hatten höhere Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (HR: 1,34; 95-%-KI: 1,10–1,62; p = 0,003) und eine höhere Gesamtmortalität (HR: 1,48; 95-%-KI: 1,32–1,67; p < 0,001) im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Erkrankung. Bei den schweren Blutungen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit valvulären Herzerkrankungen im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankungen (HR: 1,11; 95-%-KI: 0,95–1,29; p = 0,21).

Der Nutzen einer Apixaban-Behandlung in Bezug auf die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin war konsistent und unabhängig vom Vorliegen einer valvulären Herzerkrankung (p-Wert für Interaktion = 0,38; Abbildung 16). Ebenso war der Nutzen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei den schweren Blutungen konsistent und unabhängig von einer valvulären Herzerkrankung (p-Wert für Interaktion = 0,23; Abbildung 16). Zudem war der Nutzen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin unabhängig von der Lokalisation der valvulären Herzerkrankung.

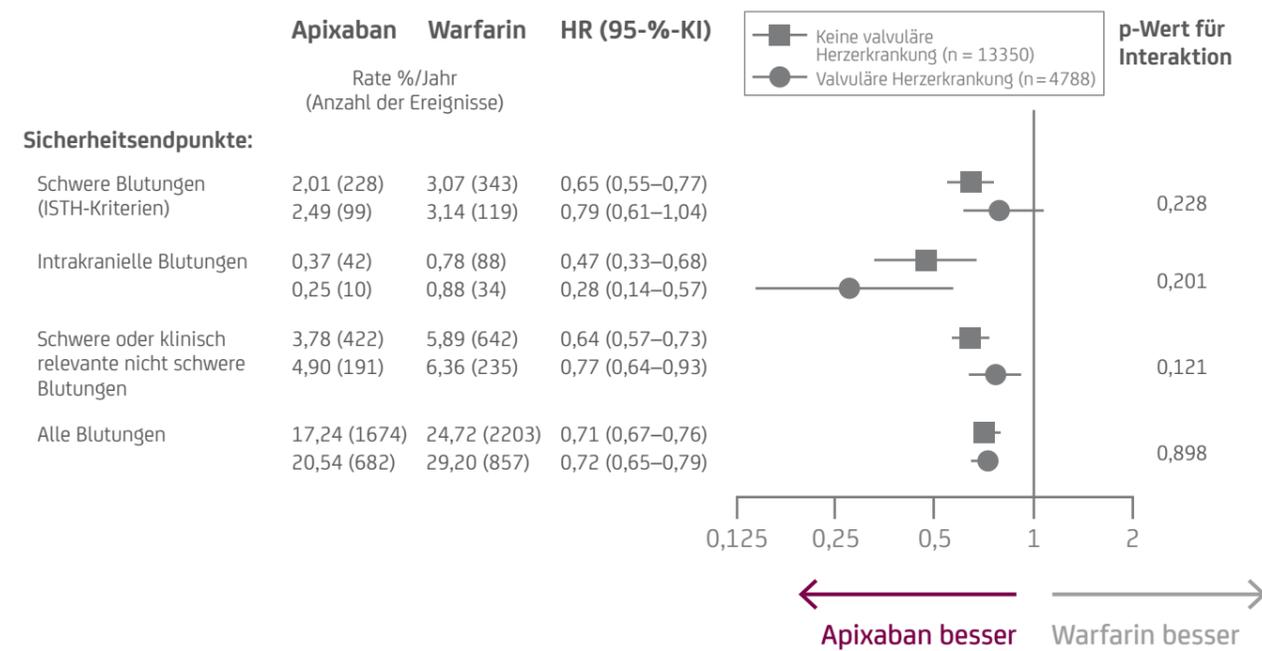
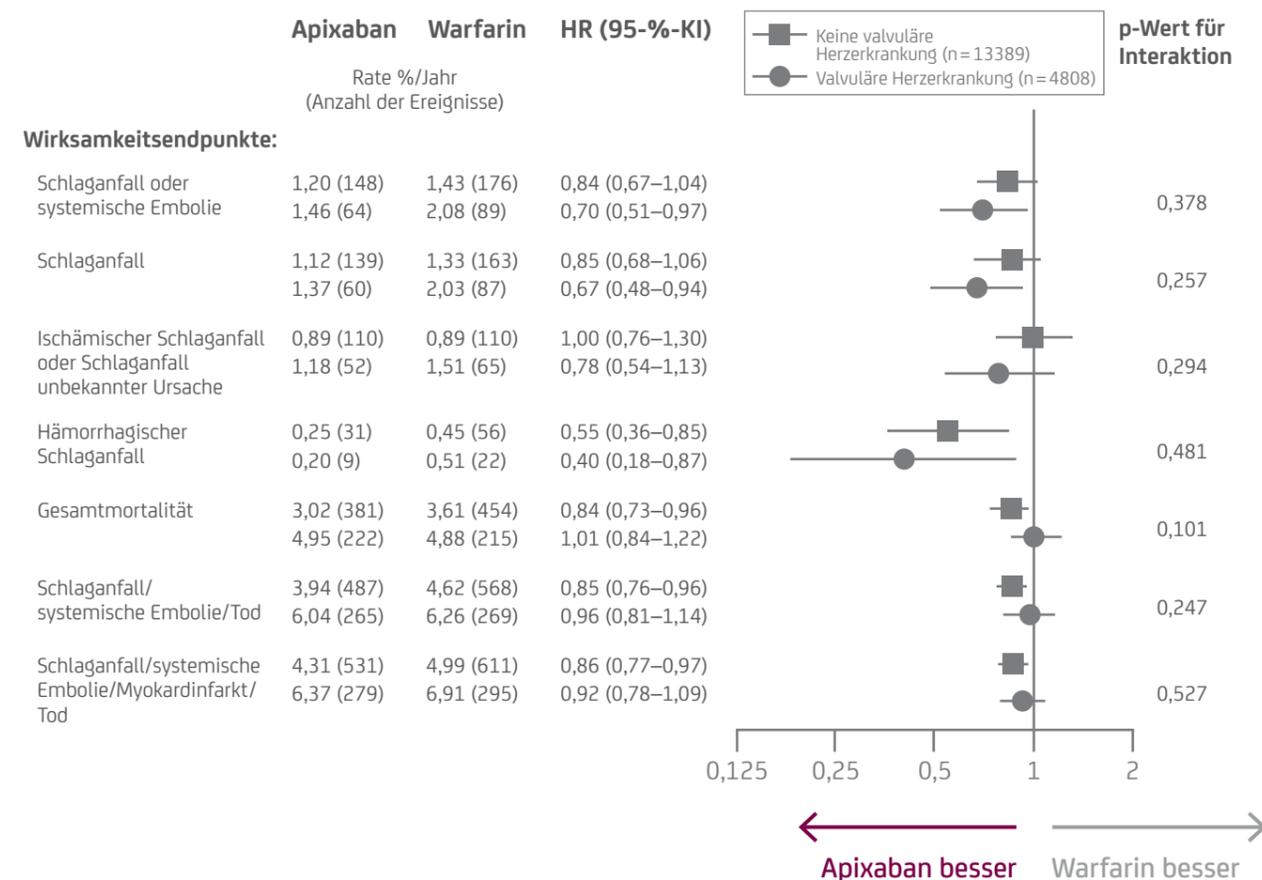


Abbildung 16: Ereignisraten für relevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden Herzerkrankung.
 HR: Hazard Ratio; ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis; KI: Konfidenzintervall
 Modifiziert nach Avezum et al. 2015

6.1.3.a.3.D.9 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung

Ezekowitz JA et al. *Eur Heart J Pharmacother* 2015;1(2):86–94

Zusammenfassung

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) das Risiko für Schlaganfälle und wird daher z. B. im CHA₂DS₂-VASc-Score bei der Schätzung des Schlaganfallrisikos berücksichtigt. Zusätzlich haben Diabetiker ein erhöhtes Risiko für andere kardiovaskuläre Ereignisse und weisen häufig Komorbiditäten wie erhöhten Blutdruck auf. Die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien und für Tod jeglicher Ursache waren bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung. Bei Patienten ohne Diabetes war die Rate schwerer Blutungen gemäß der ISTH-Kriterien (International Society on Thrombosis and Haemostasis) unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin signifikant geringer, bei den Diabetikern waren die Raten hingegen vergleichbar. Bei Anwendung anderer Definitionen für schwere Blutungen wie TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) und GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) wurde hingegen keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Vorliegen einer Diabeteserkrankung für diesen Endpunkt beobachtet.

Methodik

Diese Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie untersuchte die Ereignisraten von klinischen Endpunkten bei einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Diabeteserkrankung. Blutungen wurden nach ISTH, GUSTO und TIMI eingestuft.

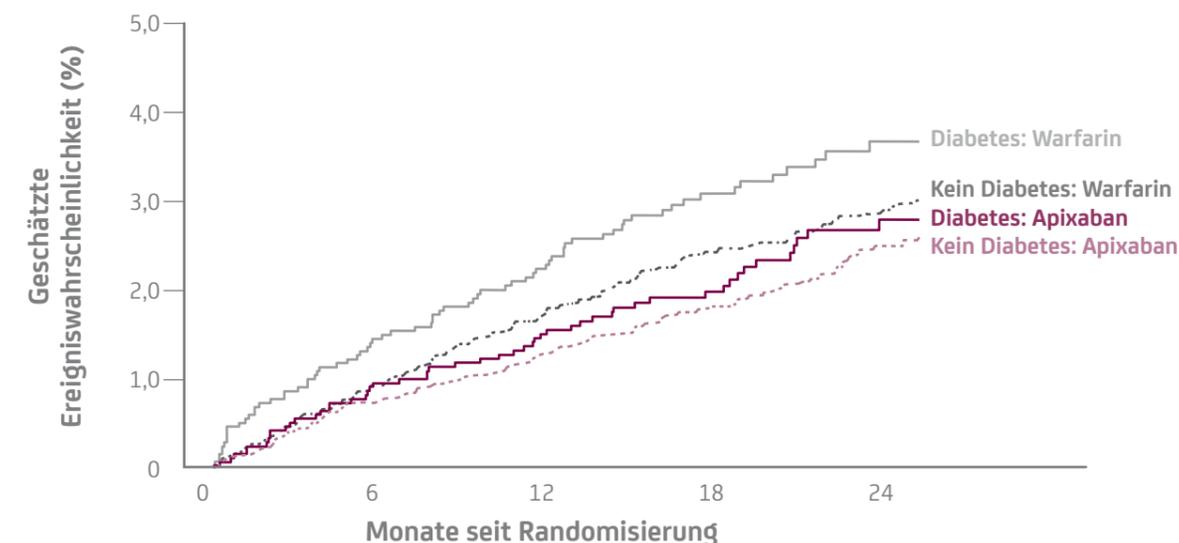
Ergebnisse

In der ARISTOTLE-Studie wiesen insgesamt 4547 (24,9 %) Patienten einen Diabetes mellitus auf. Patienten mit Diabetes waren im Durchschnitt jünger (69 vs. 70 Jahre), hatten häufiger eine koronare Herzkrankheit (39 % vs. 31 %), seltener eine eingeschränkte Nierenfunktion (52 % vs. 61 %; eGFR ≤ 80 ml/min) und höhere CHADS₂- (2,9 vs. 1,9) und HAS-BLED-Scores (1,9 vs. 1,7) (alle p-Werte < 0,0001). Bei Diabetikern lag die mediane Glucosekonzentration im Blut bei 141 mg/dl und bei Nicht-Diabetikern bei 101 mg/dl.

Die Apixaban-Gruppe zeigte im Vergleich zur Warfarin-Gruppe konsistent und unabhängig von dem Vorliegen eines Diabetes mellitus niedrigere Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (Abbildung 17), intrakraniellen Blutungen und der Gesamt mortalität.

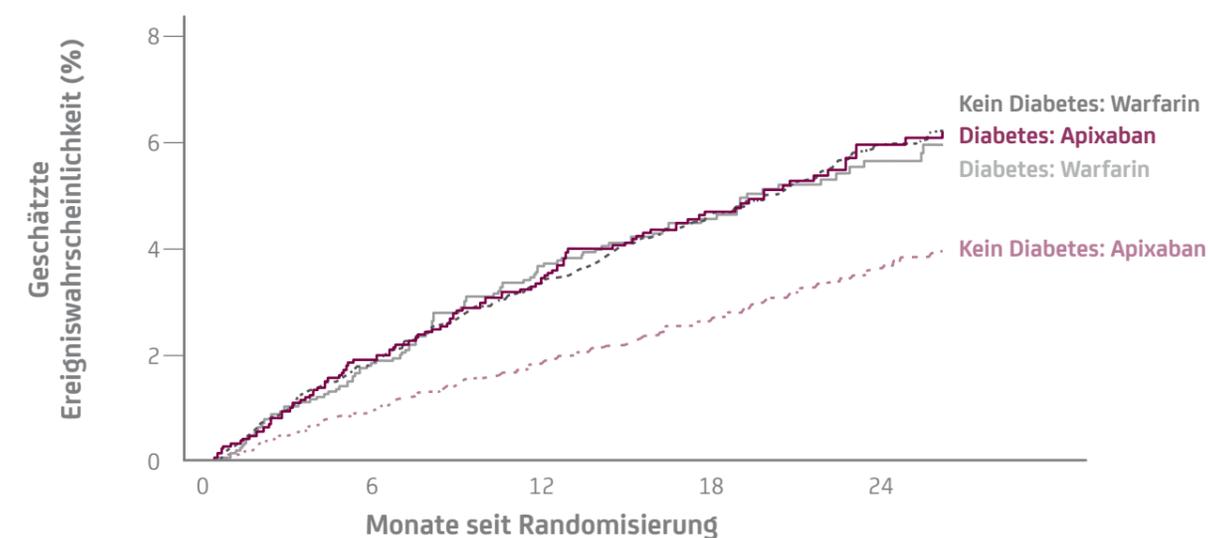
In der gesamten Studienpopulation traten signifikant weniger schwere Blutungen definiert nach ISTH-Kriterien unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin auf. Für Patienten mit Diabetes war diese Reduktion nicht signifikant (3,01 vs. 3,13 schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre; HR: 0,96; 95%-KI: 0,74–1,25). Für Patienten ohne Diabetes ergab sich eine signifikante Reduktion (1,85 vs. 3,08 pro 100 Patientenjahre; HR: 0,60; 95%-KI: 0,51–0,72) (Abbildung 17). Aufgrund der geringeren Reduktion der schweren Blutungen nach ISTH-Kriterien bei den Diabetikern war der p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Diabetesstatus signifikant (p = 0,0034). Bei Anwendung anderer Definitionen für schwere Blutungen (TIMI und GUSTO) wurde hingegen keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Vorliegen einer Diabeteserkrankung für diesen Endpunkt beobachtet (p-Wert für Interaktion = 0,1119 und 0,7103).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie



Diabetes: Apixaban	2284	2170	2086	1457	789
Diabetes: Warfarin	2263	2142	2048	1435	801
Kein Diabetes: Apixaban	6836	6556	6354	4594	2675
Kein Diabetes: Warfarin	6818	6478	6253	4537	2604

Wichtiger sekundärer Endpunkt: schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien



Diabetes: Apixaban	2276	2022	1869	1284	681
Diabetes: Warfarin	2250	1975	1813	1255	694
Kein Diabetes: Apixaban	6812	6081	5695	4081	2367
Kein Diabetes: Warfarin	6802	5935	5522	3941	2262

Abbildung 17: Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Endpunkt) und ISTH schwere Blutungen (wichtiger sekundärer Endpunkt) in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung unter der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin. ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2015

6.1.3.a.3.d.10 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index

Sandhu RK et al. Eur Heart J 2016;37(38):2869–2878

Zusammenfassung

Ein hoher Body-Mass-Index (BMI) ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern. Paradoxe Weise waren in vielen Studien Übergewicht und Adipositas mit einer günstigeren Prognose bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.

In einer Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie waren die die Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien unter Apixaban konsistent niedriger als in der Warfarin-Gruppe, unabhängig vom BMI. Hingegen gab es Hinweise auf eine Interaktion des BMI und des Risikos für schwere Blutungen unter Apixaban versus Warfarin. Für den Taillenumfang als Maß für abdominale Adipositas wurde eine Interaktion mit dem Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien beobachtet. Unabhängig vom Taillenumfang war unter Apixaban das Risiko für schwere Blutungen niedriger als unter Warfarin, dies galt auch für die Gesamtmortalität.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von unterschiedlichen Messmethoden für Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] bzw. Taillenumfang) untersucht. Der BMI wurde als kontinuierliche Variable untersucht sowie aufgeteilt in Gruppen nach den Kriterien der World Health Organization (normal: 18,5–< 25 kg/m², übergewichtig: 25–< 30 kg/m² und adipös: ≥ 30 kg/m²). Abdominale Adipositas wurde über den Taillenumfang definiert und entsprach einem Taillenumfang von > 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen.

Ergebnisse

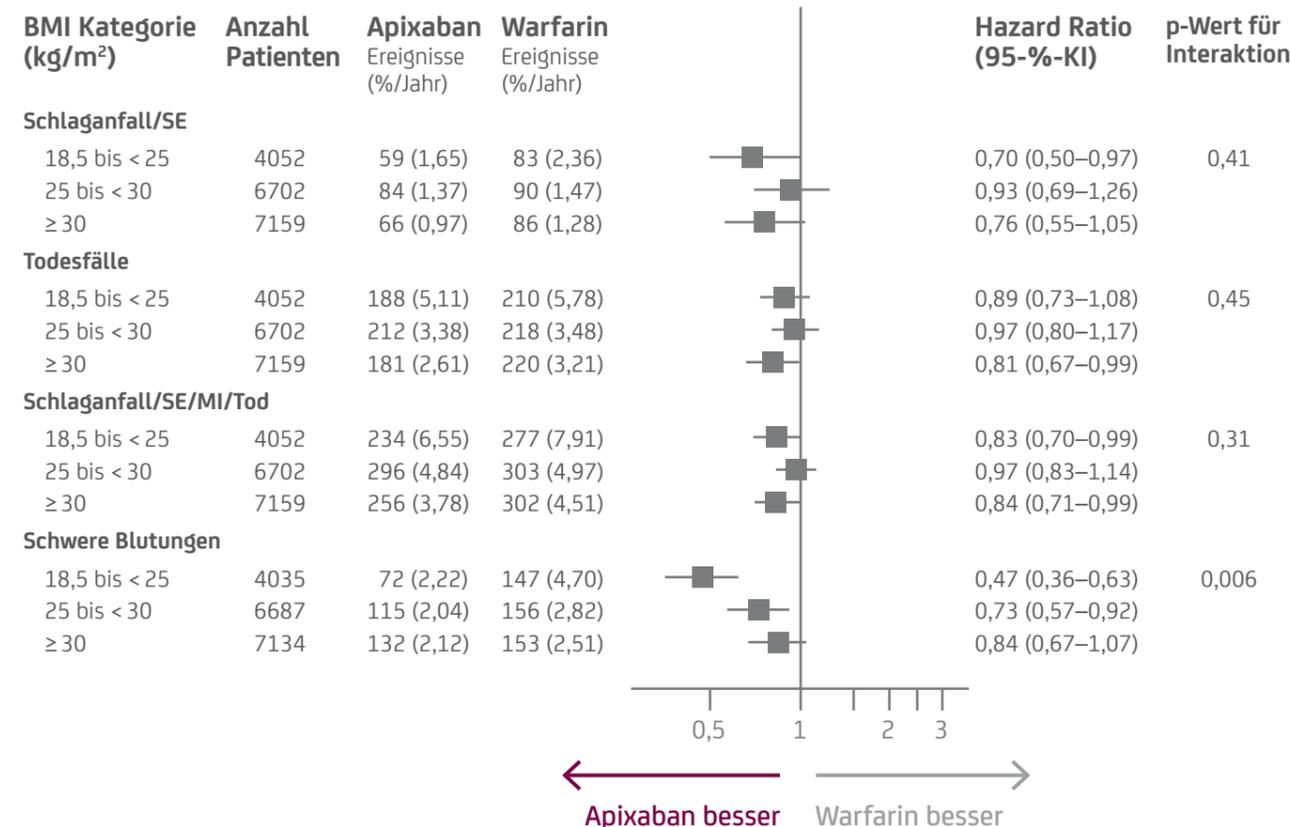
Insgesamt hatten 4052 (22,6 %) Patienten der ARISTOTLE-Studie einen normalen BMI (18,5–< 25 kg/m²), 6702 (37,4 %) waren übergewichtig (25–< 30 kg/m²) und 7159 (40,0 %) waren adipös (≥ 30 kg/m²). Nach Adjustierung für klinische und demographische Faktoren zeigte sich, dass der BMI keinen Einfluss auf die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (p-Wert für Interaktion = 0,18) bzw. die Rate schwerer Blutungen (p-Wert für Interaktion = 0,11) hatte. Ein höherer BMI (≥ 25 kg/m²) war jedoch mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert (übergewichtig: HR: 0,67; 95%-KI: 0,59–0,78; adipös: HR: 0,63; 95%-KI: 0,54–0,74; p-Wert für Interaktion < 0,0001).

Nur bei Frauen zeigte sich ein Einfluss des Taillenumfangs auf verschiedene Endpunkte. Das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie für die Gesamtmortalität war um relativ 28 % (p = 0,048) bzw. 31 % (p = 0,001) reduziert bei Frauen mit einem Taillenumfang > 88 cm versus jenen mit normalem Taillenumfang. Bei Männern wurden diese Unterschiede nicht beobachtet. Der Taillenumfang hatte bei beiden Geschlechtern keinen Einfluss auf die Rate der schweren Blutungen.

Der Einsatz von Apixaban war gegenüber Warfarin mit weniger Schlaganfällen oder systemischen Embolien sowie einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert, unabhängig vom BMI (Abbildung 18). Es gab aber eine signifikante Interaktion des BMI und des Effekts von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bezüglich schwerer Blutungen (p-Wert für Interaktion = 0,006). Bei normal- und übergewichtigen Patienten war die Rate an schweren Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin signifikant geringer, bei den adipösen Patienten war die Rate hingegen vergleichbar. Wenn der BMI als kontinuierliche Variable betrachtet wurde, war diese Interaktion statistisch nicht signifikant (p-Wert für Interaktion = 0,08).

Der Einsatz von Apixaban war gegenüber Warfarin mit einer niedrigeren Gesamtmortalität und weniger schweren Blutungen assoziiert, unabhängig vom Taillenumfang (Abbildung 18).

Body-Mass-Index



Hoher Taillenumfang (Nein/Ja)

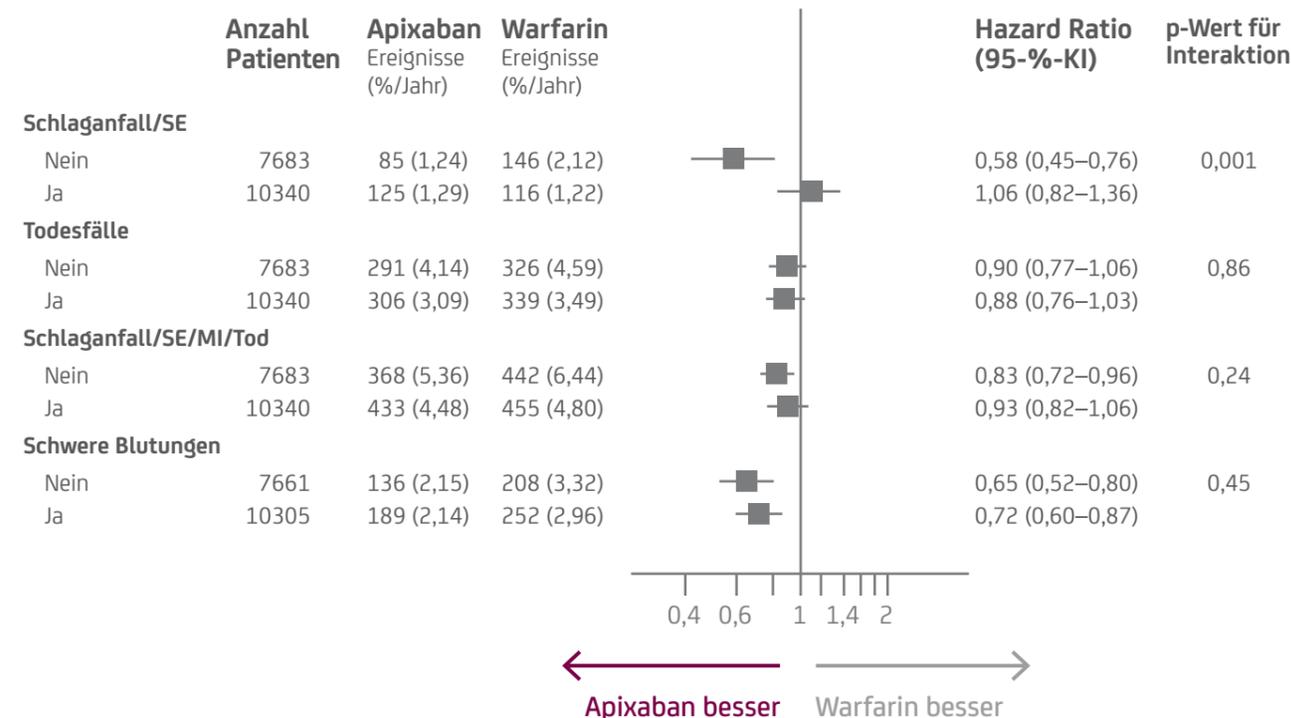


Abbildung 18: Ereignisraten für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte unter Apixaban versus Warfarin in Abhängigkeit vom BMI (oben) bzw. Taillenumfang (unten). Normaler BMI: 18,5 bis < 25 kg/m²; übergewichtiger BMI: 25 bis < 30 kg/m²; adipöser BMI: ≥ 30 kg/m²; Taillenumfang als Maß für abdominale Adipositas definiert als Umfang > 88 cm für Frauen bzw. > 102 cm für Männer.

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; SE: systemische Embolien
Modifiziert nach Sandhu et al. 2016

Der Taillenumfang interagiert aber mit dem Effekt von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf den Endpunkt Schlaganfälle oder systemische Embolien (p-Wert für Interaktion = 0,001). Bei normalem Taillenumfang war die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin signifikant geringer, bei Patienten, die als abdominal adipös galten, war die Rate hingegen vergleichbar. Wenn der Taillenumfang als kontinuierliche Variable betrachtet wurde, war diese Interaktion ebenfalls statistisch signifikant (p-Wert für Interaktion = 0,009).

6.1.3.a.3.d.11 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei multimorbiden Patienten

Alexander KP et al. *Am Heart J* 2019;208:123–131

Zusammenfassung

Patienten mit Vorhofflimmern sind überwiegend jenseits des 70. Lebensjahrs und leiden häufig unter weiteren, meist chronischen Begleiterkrankungen. Diese multimorbiden Patienten nehmen oftmals zahlreiche Medikamente gleichzeitig ein, was mit einem erhöhten Risiko für Neben- und Arzneimittelwechselwirkungen assoziiert ist und die Wirkung der Antikoagulation beeinflussen kann. Zusätzliche Bedenken hinsichtlich des Einsatzes einer Antikoagulationstherapie bei älteren und gebrechlichen Patienten bestehen aufgrund der generell erhöhten Sturz- und Blutungsgefahr.

In einer Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie litten fast zwei Drittel aller Patienten über 55 Jahren unter drei oder mehr Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Diabetes. Rund 13 % der Patienten hatten mindestens sechs Komorbiditäten. Von diesen Patienten mit hoher Multimorbidität wurden nahezu alle mit mindestens fünf Medikamenten gleichzeitig behandelt. Die Raten an Schlaganfällen, systemischen Embolien, Todesfällen und schweren Blutungen stiegen mit der Anzahl der Begleiterkrankungen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban blieben jedoch von der Anzahl der Begleiterkrankungen unberührt und waren auch bei Patienten mit mindestens sechs Begleiterkrankungen weiterhin gegeben, wobei Apixaban Warfarin bezüglich des Auftretens schwerer Blutungen signifikant überlegen war.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Begleiterkrankungen und klinischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien und schweren Blutungen unter verschiedenen Koagulationstherapien besteht. 16 800 Patienten ab einem Alter von 55 Jahren wurden entsprechend ihrer Begleiterkrankungen in eine der drei folgenden Gruppen kategorisiert: keine Multimorbidität (0–2 Begleiterkrankungen), moderate Multimorbidität (3–5 Begleiterkrankungen) und hohe Multimorbidität (≥ 6 Begleiterkrankungen).

Ergebnisse

Insgesamt waren 64 % der Patienten der ARISTOTLE-Studie multimorbid (≥ 3 Begleiterkrankungen). 13 % (n=2.222) litten unter ≥ 6 Begleiterkrankungen, 51 % (n=8.491) litten unter 3–5 Begleiterkrankungen und 36 % (n=6.087) litten unter 0–2 Begleiterkrankungen. Die häufigsten Entitäten waren Bluthochdruck (86,9 % aller Patienten), koronare Herzkrankheit (37,2 %), Herzinsuffizienz (27,3 %) und Diabetes (24,9 %). Die Patienten in der Gruppe mit hoher Multimorbidität waren mit 74 Jahren im Median älter als jene der beiden anderen Gruppen (71 Jahre [moderate] bzw. 69 Jahre

[keine Multimorbidität]), häufiger weiblich und hatten sowohl ein höheres Schlaganfall- als auch Blutungsrisiko gemäß CHA₂DS₂-VASC- bzw. HAS-BLED-Score (4,9 vs. 3,8 vs. 2,7 [CHA₂DS₂-VASC] und 2,4 vs. 1,9 vs. 1,6 [HAS-BLED]). Stürze (11,3 %), kognitive/mentale Beeinträchtigungen (30,0 %), niedriger BMI < 22 (8,1 %) und Polypharmazie (95,2 %) waren in der Gruppe mit hoher Multimorbidität ebenfalls signifikant häufiger.

Im Vergleich zu Patienten ohne Multimorbidität hatten Patienten mit ≥ 3 Begleiterkrankungen ein höheres Risiko, einen (ischämischen) Schlaganfall/eine systemische Embolie oder Blutungen zu erleiden. Bei Patienten mit ≥ 6 Begleiterkrankungen war das Myokardinfarkt- und Sterberisiko sogar um das 3-fache erhöht.

Die Apixaban-behandelten Patienten zeigten in allen Multimorbiditäts-Kategorien im Vergleich zu Warfarin-behandelten Patienten eine tendenziell niedrigere Mortalitätsrate sowie niedrigere Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien und schweren Blutungen (Abbildung 19). Das Risiko für schwere Blutungen stieg mit jeder zusätzlichen Begleiterkrankung um ca. 15 %, wobei das Risiko unter Apixaban stets niedriger war als unter Warfarin (z. B. exakt eine Begleiterkrankung: HR 0,58; 95%-KI 0,45–0,75; exakt 3 Begleiterkrankungen: HR 0,66; 95%-KI 0,56–0,77; exakt 6 Begleiterkrankungen: HR 0,78; 95%-KI 0,64–0,97).

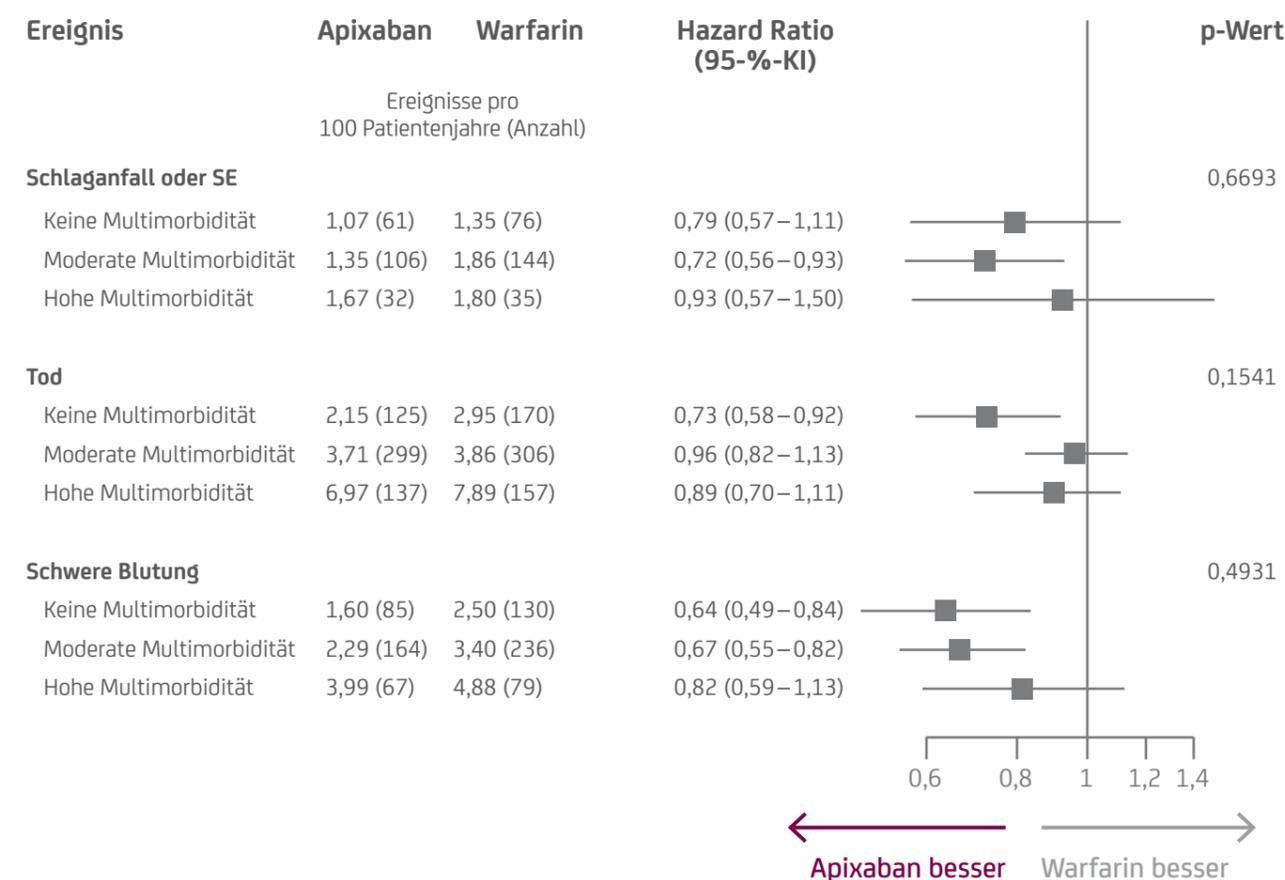


Abbildung 19: Ereignisraten für Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Wirksamkeitsendpunkt), Tod (sekundärer Sicherheitsendpunkt) und schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) in den verschiedenen Multimorbiditätskategorien unter Apixaban versus Warfarin.

KI: Konfidenzintervall; SE: systemische Embolien
Modifiziert nach Alexander et al. 2019

6.1.3.a.3.D.12 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Hu PT et al. J Am Heart Assoc 2017;6(1):e004699

Zusammenfassung

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erhöht bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko für Schlaganfälle und wird daher z. B. im CHA₂DS₂-VASc-Score bei der Schätzung des Schlaganfallrisikos berücksichtigt. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und begleitender pAVK werden immer häufiger mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt, jedoch liegen erst wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientengruppe vor.

In einer Subgruppenanalyse aller Patienten der ARISTOTLE-Studie mit bekanntem pAVK-Status litten 4,9% der Patienten an einer pAVK. Die Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien sowie an schweren Blutungen waren in der Apixaban-Gruppe konsistent niedriger als in der Warfarin-Gruppe.

Methodik

In dieser nicht präspezifizierten Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen pAVK und klinischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien und schweren Blutungen unter verschiedenen Antikoagulationstherapien besteht. Von den insgesamt 18 201 Patienten der ARISTOTLE-Studie wurden die 17 980 Patienten mit bekanntem pAVK-Status in diese Subgruppenanalyse eingeschlossen.

Ergebnisse

Von den 17 980 Patienten der ARISTOTLE-Studie mit bekanntem pAVK-Status litten 884 (4,9%) an einer pAVK. Die Patienten mit pAVK waren mit 73 Jahren im Median älter als die Patienten ohne pAVK (70 Jahre) und häufiger männlich. Sie hatten ein höheres Schlaganfallrisiko gemäß CHADS₂-Score und hatten in der Patientenvorgeschichte häufiger Diabetes, eine koronare Herzkrankheit, einen Myokardinfarkt, eine Karotisstenose oder einen moderaten bis schweren Herzklappenfehler sowie ein höheres Risiko für frühere Blutungen oder Stürze innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn. Patienten mit pAVK hatten zudem vor Studienbeginn häufiger eine Behandlung mit Warfarin erhalten und erhielten während der Studie häufiger eine gleichzeitige Behandlung mit ASS oder einem P2Y12-Inhibitor.

Nach Adjustierung für Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pAVK in Bezug auf die Patientencharakteristika war die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (HR: 1,32; 95%-KI: 0,93–1,88; p=0,12) sowie die Rate an schweren Blutungen nach ISTH-Definition (HR: 1,03; 95%-KI: 0,76–1,40; p=0,83) bei Patienten mit pAVK gegenüber Patienten ohne pAVK nicht signifikant erhöht, jedoch bestand bei Patienten mit pAVK eine signifikant höhere Gesamtmortalität (HR: 1,36; 95%-KI: 1,11–1,67; p=0,003) und kardiovaskulär bedingte Mortalität (HR: 1,44; 95%-KI: 1,08–1,90; p=0,01).

Die Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien waren in der Apixaban-Gruppe konsistent niedriger als in der Warfarin-Gruppe, sowohl bei Patienten mit pAVK (HR: 0,63; 95%-KI: 0,32–1,25) als auch bei Patienten ohne pAVK (HR: 0,80; 95%-KI: 0,66–0,96; p=0,52 für Interaktion). Gleiches galt für die Rate an schweren Blutungen bei Patienten mit pAVK (HR: 0,81; 95%-KI: 0,46–1,44) und bei Patienten ohne pAVK (HR: 0,68; 95%-KI: 0,59–0,79; p=0,58 für Interaktion). Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe konsistent niedriger als in der Warfarin-Gruppe, sowohl bei Patienten mit pAVK (HR: 1,03; 95%-KI: 0,71–1,51) als auch bei Patienten ohne pAVK (HR: 0,88; 95%-KI: 0,78–0,99; p=0,42 für Interaktion) (Abbildung 20).

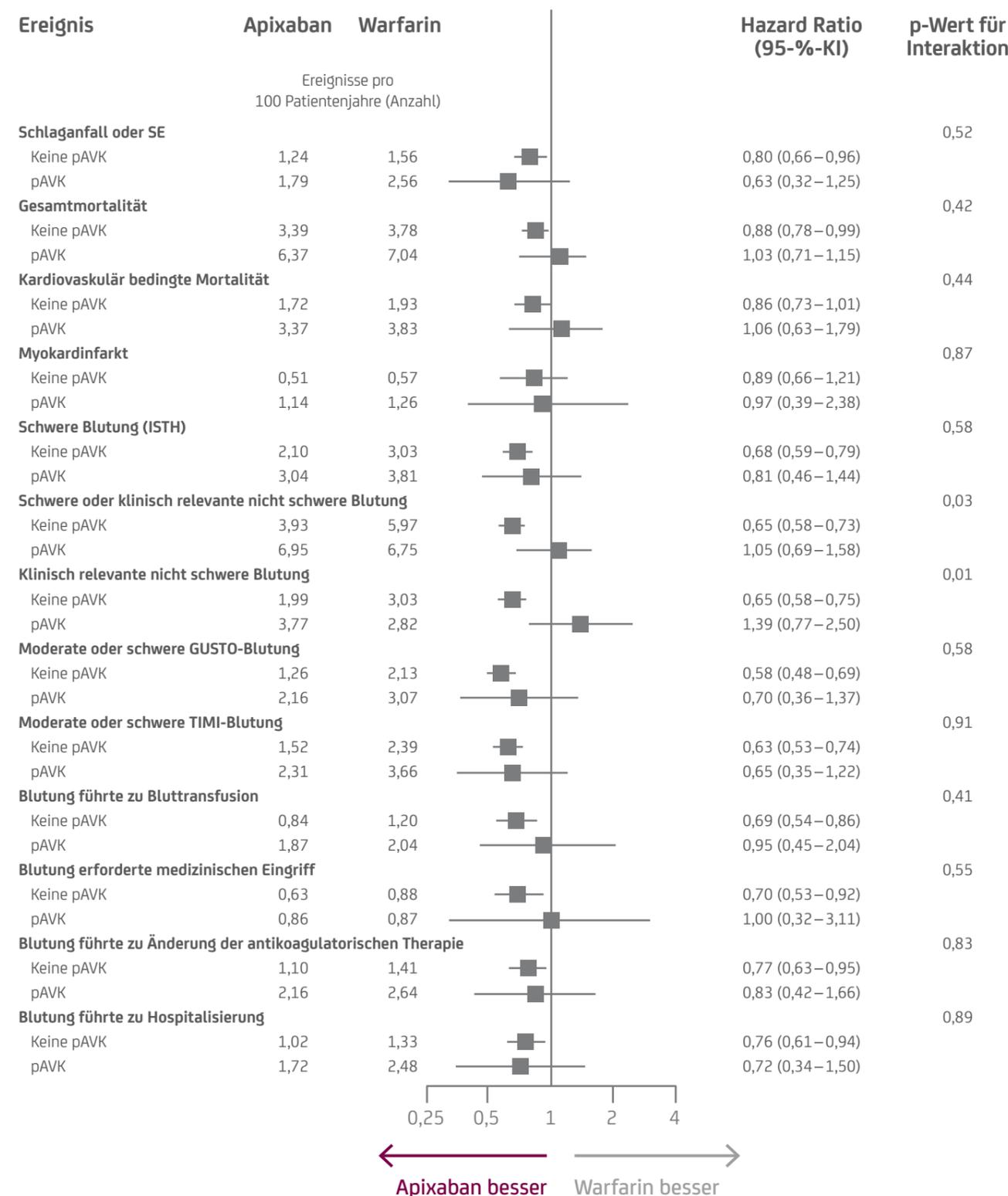


Abbildung 20: Ereignisraten der klinischen Endpunkte bei Patienten mit pAVK und ohne pAVK unter Apixaban versus Warfarin. Angegeben ist die Rate je 100 Patientenjahre.
 GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; KI: Konfidenzintervall; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SE: systemische Embolien; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction
 Modifiziert nach Hu PT et al. 2017

6.1.3.a.3.D.13 Lokalisation, Prädiktoren und Folgen schwerer Blutungen

Hylek EM et al. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(20):2141–2147

Zusammenfassung

Bei einer antithrombotischen Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko, eine schwere Blutung zu erleiden. In der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) das Risiko für schwere Blutungen.

Apixaban war im Vergleich zu Warfarin mit weniger intrakraniellen Blutungen assoziiert. Außerdem führten extrakranielle Blutungen in der mit Apixaban behandelten Gruppe weniger oft zu medizinischem Handlungsbedarf (z. B. Krankenhauseinweisung) und die Rate von schweren Blutungen mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen war um 50 % geringer.

Methodik

Diese Analyse der ARISTOTLE-Studie untersuchte die Lokalisation, die Prädiktoren und die Folgen schwerer Blutungen. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (n = 18 140). Dabei wurden die Lokalisation der schweren Blutung und der Schweregrad erfasst. Die Definition schwerer Blutungen erfolgte gemäß den ISTH-Kriterien.

Ergebnisse

Insgesamt wurden schwere Blutungen bei 789 Patienten (4,3 %) beobachtet. Allgemein waren Patienten mit schweren Blutungen älter (74 vs. 70 Jahre) und leichter, hatten häufiger eine Niereninsuffizienz und in der Anamnese einen Herzinfarkt, eine Blutung und einen Sturz. Zudem hatten Patienten mit schweren Blutungen häufiger Bluthochdruck, Diabetes, einen Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA)/systemische Embolie in der Anamnese.

Gastrointestinale Blutungen waren die am häufigsten auftretende Form der schweren Blutungen (n = 248; 31 %; zwei Drittel im oberen Gastrointestinaltrakt), gefolgt von intrakraniellen Blutungen (n = 171; 22 %) und Weichteilblutungen (n = 75; 10 %).

Schwere Blutungen wurden bei 327 (2,13 %/Jahr) Patienten der Apixaban- und 462 (3,09 %) der Warfarin-Gruppe beobachtet (HR: 0,69; 95%-KI: 0,60–0,80; p < 0,001). Die Behandlung mit Apixaban war im Vergleich zu Warfarin mit weniger schweren Weichteilblutungen (HR: 0,46; 95%-KI: 0,29–0,74; p = 0,0015), weniger Trauma-assoziierten schweren Blutungen (HR: 0,60; 95%-KI: 0,40–0,91; p = 0,015) und weniger schweren intrakraniellen Blutungen (HR: 0,42; 95%-KI: 0,30–0,58; p < 0,001) verbunden.

Medizinischer Handlungsbedarf bei einer schweren extrakraniellen Blutung wurde in der Apixaban-Gruppe seltener beobachtet als in der Warfarin-Gruppe, u. a. beinhaltete dies:

- Krankenhauseinweisungen: HR: 0,75; 95%-KI: 0,61–0,92 (p = 0,0052)
- Internistische oder chirurgische Interventionen, um Blutungen zu stoppen: HR: 0,72; 95%-KI: 0,56–0,93 (p = 0,012)
- Transfusionen: HR: 0,71; 95%-KI: 0,57–0,89 (p = 0,0025)

Eine schwere Blutung mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen ereignete sich in der Apixaban-Gruppe halb so oft wie in der Warfarin-Gruppe (36 vs. 71 Ereignisse; HR: 0,50; 95%-KI: 0,33–0,74; p < 0,001) (Abbildung 21).

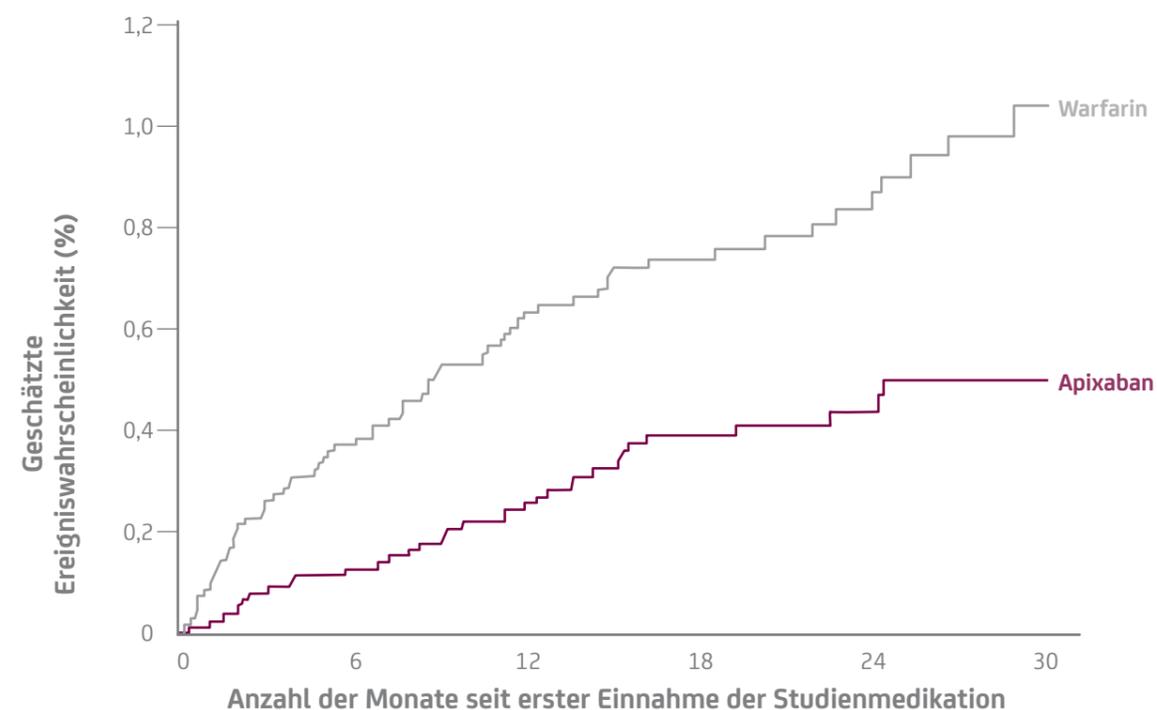


Abbildung 21: Schwere Blutungen mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.
Modifiziert nach Hylek et al. 2014

6.1.3.a.3.d.14 Management von schweren Blutungen und assoziierte Folgen

Held C et al. *Eur Heart J* 2015;36(20):1264–1272

Zusammenfassung

Blutungskomplikationen sind eine häufige Nebenwirkung von Antikoagulanzen. Diese führen oft zu einem Abbruch der antithrombotischen Behandlung des Patienten, wodurch anschließend wiederum das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigt.

In der ARISTOTLE-Studie reduzierte Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern signifikant das Risiko für schwere Blutungen. Wenn jedoch eine schwere Blutung auftrat, war das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall, einen Myokardinfarkt und Tod bei allen Patienten deutlich erhöht. Die Ereignisraten nach einer schweren Blutung waren zwischen Apixaban und Warfarin vergleichbar. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig es ist, Blutungskomplikationen bei antikoagulierten Patienten zu vermeiden.

Methodik

Diese Subanalyse der ARISTOTLE-Studie untersuchte die Ereignisraten von Endpunkten bei Patienten, bei denen eine schwere Blutung aufgetreten war. Hierzu wurden die Ereignisraten innerhalb von 30 Tagen nach einer schweren Blutung in Abhängigkeit von einer Behandlung mit Warfarin und Apixaban analysiert. Es erfolgte eine Korrektur auf vorab festgelegte klinische und demographische Faktoren. Die Definition schwerer Blutungen erfolgte gemäß den ISTH-Kriterien.

Ergebnisse

Es traten im Verlauf der ARISTOTLE-Studie insgesamt bei 848 Patienten schwere Blutungen auf, an denen 126 der Patienten (14,9 %) verstarben. Patienten mit schweren Blutungen waren generell älter, hatten ein geringeres Körpergewicht, häufiger Schlaganfall/TIA/systemische Embolien oder Blutungen in der Anamnese oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (alle p-Werte < 0,01). Zudem waren der CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc- und der HAS-BLED-Score höher (alle p-Werte < 0,001) und sie nahmen häufiger gleichzeitig Medikamente, die die Hämostase beeinflussen, wie z. B. Clopidogrel oder ASS (p < 0,001).

Die Raten der Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach einer schweren Blutung waren zwischen Apixaban und Warfarin vergleichbar (HR: 0,77; 95%-KI: 0,54–1,10) (Abbildung 22). Intrakranielle Blutungen traten bei 176 Patienten auf; von diesen verstarben 76 (43,2 %) innerhalb von 30 Tagen (Apixaban: 24 [45,3 %]; Warfarin: 52 [42,3 %]). Extrakranielle Blutungen traten bei 695 Patienten auf; von diesen verstarben 64 (9,2 %) innerhalb von 30 Tagen (Apixaban: 28 [8,9 %]; Warfarin: 36 [9,5 %]).

Das Auftreten einer schweren Blutung führte bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu einer Änderung der antithrombotischen Behandlung – ohne offenbare Unterschiede zwischen Apixaban und Warfarin. Bei intrakraniellen Blutungen war die Rate an Unterbrechungen am höchsten und die mediane Zeit zur Wiederaufnahme der Antikoagulation am längsten.

Mehr Patienten mit einer schweren Blutung erhielten im Warfarin-Arm im Vergleich zum Apixaban-Arm Vitamin K, Gerinnungsfaktoren oder rekombinanten Faktor VIIa (15,2 % vs. 3,9 %) und gefrorenes Frischplasma (18,7 % vs. 8,0 %). Bluttransfusionen wurden bei 37 % aller schweren Blutungen verabreicht, wobei sich kein Unterschied zwischen dem Apixaban- und dem Warfarin-Arm ergab.

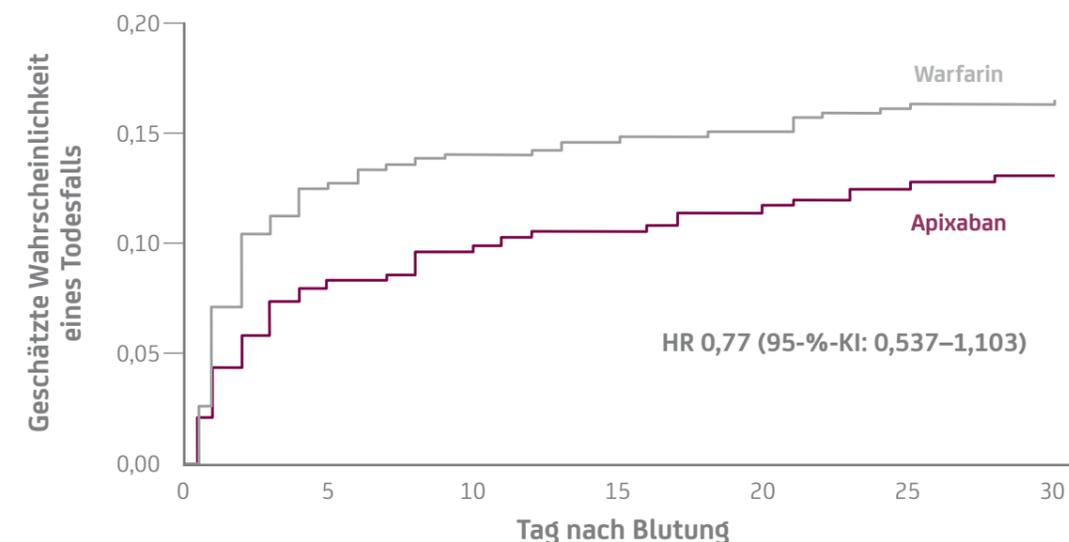


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach einer schweren Blutung bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin. Modifiziert nach Held et al. 2015

6.1.3.a.3.d.15 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Blutungsvorgeschichte

De Caterina R et al. *Am Heart J* 2016;175:175–183

Zusammenfassung

Blutungen in der Vorgeschichte eines Patienten sind ein wichtiger Faktor zur Bewertung des Blutungsrisikos unter einer antikoagulatorischen Behandlung. In der ARISTOTLE-Studie traten schwere Blutungen bei Patienten mit Blutungen in der Vorgeschichte häufiger auf als bei Patienten ohne vorherige Blutungen. Die Vorteile von Apixaban gegenüber Warfarin in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, Tod jeglicher Ursache sowie schweren Blutungen waren konsistent und unabhängig von der Blutungsvorgeschichte der Patienten.

Methodik

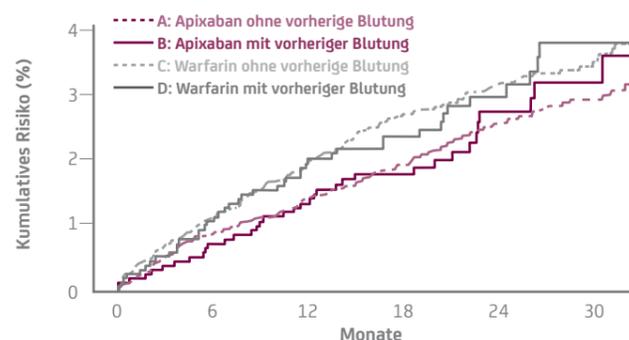
In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss von klinisch relevanten oder spontanen Blutungen in der Patientenvorgeschichte auf wichtige klinische Endpunkte unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin untersucht. Im Zuge des Patientenscreenings wurde das Vorkommen, das zeitliche Auftreten und die Lokalisation der Blutungsereignisse in der Vorgeschichte erfasst.

Ergebnisse

Von den 18137 Patienten aus der „On treatment“-Analyse hatten 3033 (16,7 %) klinisch relevante oder spontane Blutungen in der Vorgeschichte. Klinisch relevante oder spontane Blutungen in der Vergangenheit waren mit einem um 35 % erhöhten Risiko für schwere Blutungen verbunden (adjustierte HR: 1,35; 95%-KI: 1,14–1,61). Im Gegensatz dazu war das Risiko für intrakranielle Blutungen, Schlaganfälle oder systemische Embolien oder hämorrhagische Schlaganfälle in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Vorteile von Apixaban gegenüber Warfarin in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, schweren Blutungen und Todesfällen jeglicher Ursache waren konsistent und unabhängig von der Blutungsvorgeschichte der Patienten (p-Werte für Interaktion > 0,05; Abbildung 23).

Schlaganfall oder systemische Embolie



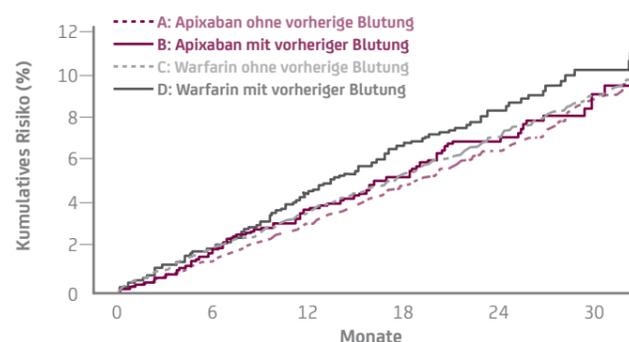
Anzahl mit Risiko		0	6	12	18	24	30
A	7594	7262	7025	5078	2954	1518	
B	1525	1463	1417	972	509	241	
C	7562	7175	6921	5015	2870	1495	
D	1515	1442	1379	954	535	279	

Hämorrhagischer Schlaganfall



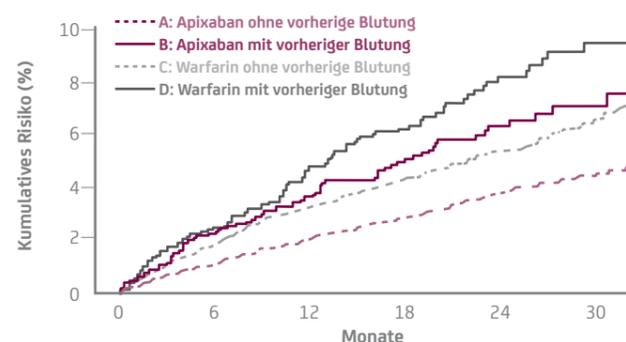
Anzahl mit Risiko		0	6	12	18	24	30
A	7594	7303	7087	5134	2994	1547	
B	1525	1468	1425	981	517	244	
C	7562	7212	6991	5085	2917	1524	
D	1515	1450	1391	967	542	280	

Tod jeglicher Ursache



Anzahl mit Risiko		0	6	12	18	24	30
A	7594	7403	7186	5223	3046	1571	
B	1525	1487	1445	992	526	254	
C	7562	7312	7102	5175	2974	1559	
D	1515	1467	1413	983	558	283	

Schwere Blutungen



Anzahl mit Risiko		0	6	12	18	24	30
A	7563	6760	6322	4548	2625	1324	
B	1524	1343	1244	817	437	193	
C	7541	6592	6134	4391	2519	1257	
D	1509	1316	1202	803	450	234	

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven kumulierter Ereignisse über die Zeit zu verschiedenen Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten. Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Blutungsereignis in der Vorgeschichte. Modifiziert nach De Caterina et al. 2016

6.1.3.a.3.d.16 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit einzelner Dosisreduktions-Kriterien Alexander JH et al. JAMA Cardiol 2016;1(6):673–681

Zusammenfassung

Bei z. B. älteren Patienten mit geringem Körpergewicht oder eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung von Medikamenten aufgrund einer erhöhten Wirkstoffexposition erforderlich werden. In der ARISTOTLE-Studie betrug die Standarddosis von Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) 5 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion auf 2,5 mg zweimal täglich wurde in der Studie durchgeführt, wenn mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien für eine erhöhte Exposition erfüllt wurden: hohes Alter (≥ 80 Jahre), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg) oder eine Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl). Patienten mit nur einem isolierten Kriterium erhielten dagegen die Standarddosis.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF verhinderte Apixaban in der Standarddosis (5 mg zweimal täglich) häufiger Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie Todesfälle jeglicher Ursache und verursachte im Vergleich zu Warfarin weniger schwere Blutungen, unabhängig davon, ob der Patient ein isoliertes Kriterium für eine erhöhte Exposition (Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) aufwies oder nicht.

Methodik

In der ARISTOTLE-Studie wurden Patienten mit nicht-valvulärem VHF in zwei Behandlungsarme randomisiert. Im Apixaban-Arm erhielten die Patienten als Standarddosis 5 mg Apixaban zweimal täglich. Beim Vorliegen von zwei von drei Dosisreduktions-Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) wurde die Apixaban-Dosis auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert. Im Rahmen der Subanalyse wurden die Ereignisraten von klinischen Endpunkten unter Apixaban 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit davon untersucht, ob die Patienten ein isoliertes oder keines der Dosisreduktions-Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) aufwiesen.

Ergebnisse

In der ARISTOTLE-Studie erhielten insgesamt 17370 (95,4 %) Patienten Apixaban in der Standarddosis von 5 mg zweimal täglich oder Warfarin. Bei 76,9 % von ihnen lagen keine Dosisreduktions-Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) vor, und 22,8 % wiesen ein isoliertes Dosisreduktions-Kriterium auf. Von den Patienten, die nur eines der Dosisreduktions-Kriterien aufwiesen, waren 41,3 % 80 Jahre oder älter, 36,0 % wogen 60 kg oder weniger und 22,8 % hatten einen Serumkreatinin-Wert von 1,5 mg/dl oder höher. Sie waren zudem häufiger weiblich, hatten einen höheren CHADS₂- und HAS-BLED-Score. Die Patienten im Apixaban- und Warfarin-Arm mit nur einem isolierten Dosisreduktions-Kriterium hatten im Vergleich zu Patienten ohne Vorliegen jeglicher Dosisreduktions-Kriterien u. a. ein höheres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien (HR: 1,47; 95%-KI: 1,20–1,81), für schwere Blutungen (HR: 1,89; 95%-KI: 1,62–2,20) sowie eine höhere Gesamtmortalität (HR: 2,01; 95%-KI: 1,78–2,28).

Apixaban reduzierte das Risiko für schwere Blutungen gegenüber Warfarin unabhängig davon, ob ein oder kein Dosisreduktions-Kriterium vorlag (p-Wert für Interaktion = 0,71) (Abbildung 24, Tabelle 15). Der Effekt blieb auch unabhängig von der Art des Dosisreduktions-Kriteriums (Alter, Gewicht, Serumkreatinin) erhalten (Abbildung 22). Auf das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien (p-Wert für Interaktion = 0,36) und die Gesamtmortalität (p-Wert für Interaktion = 0,054) hatte das Vorliegen eines einzelnen Dosisreduktions-Kriteriums keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 15).

Schwere Blutungen

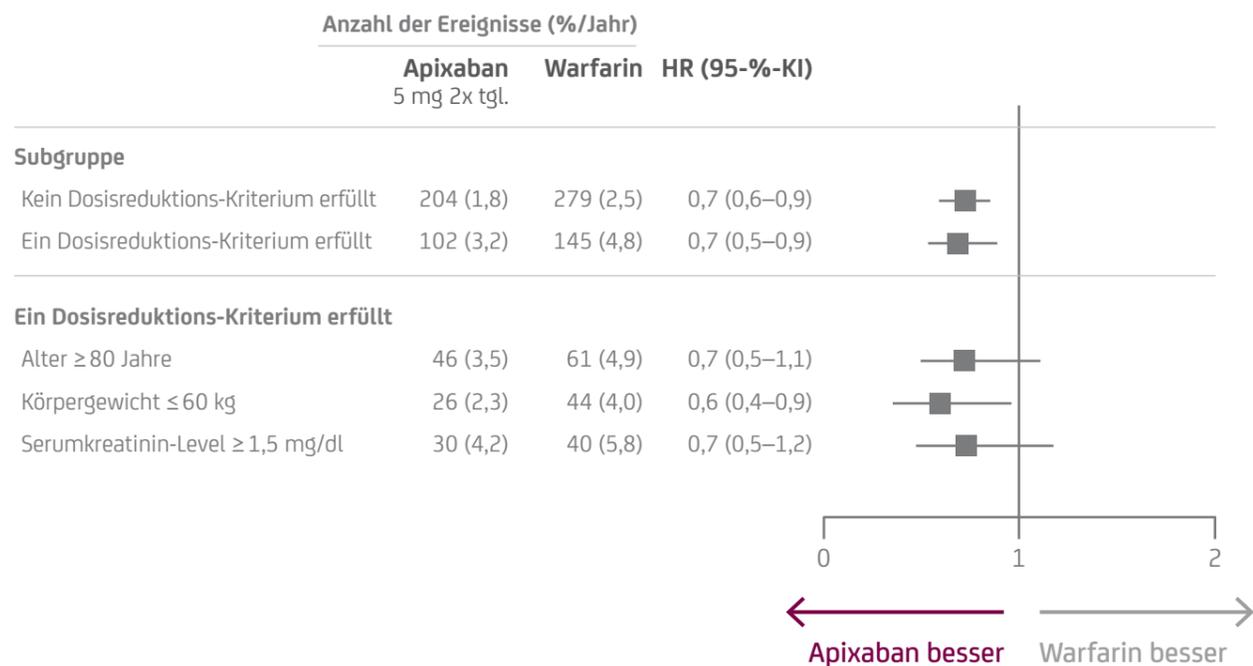


Abbildung 24: Jährliche Ereignisraten schwerer Blutungen definiert gemäß der Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Verglichen wurden Patienten unter Apixaban 5 mg zweimal täglich vs. Warfarin mit einem isolierten oder keinem Dosisreduktions-Kriterium. Modifiziert nach Alexander et al. 2016

Tabelle 15: Ereignisraten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, Blutungen, Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Todesfälle in Abhängigkeit vom Vorliegen eines isolierten bzw. keines Dosisreduktions-Kriteriums unter Apixaban 5 mg zweimal täglich vs. Warfarin.

Ereignis in Abhängigkeit der Anzahl an Dosisreduktions-Kriterien	Anzahl an Ereignissen (pro Jahr in %)		Apixaban vs. Warfarin HR (95%-KI)	p-Wert für Interaktion
	Apixaban (n = 8665)	Warfarin (n = 8657)		
Schlaganfall oder systemische Embolie				
1	63 (1,80)	67 (1,93)	0,94 (0,66–1,32)	0,36
Keines	137 (1,10)	176 (1,42)	0,77 (0,62–0,97)	
Ischämischer oder unspezifizierter Schlaganfall				
1	52 (1,49)	43 (1,23)	1,21 (0,81–1,81)	0,14
Keines	100 (0,80)	118 (0,95)	0,84 (0,65–1,10)	
Tod jeglicher Ursache				
1	205 (5,74)	197 (5,50)	1,04 (0,86–1,27)	0,054
Keines	322 (2,52)	390 (3,07)	0,82 (0,71–0,95)	
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle				
1	101 (2,83)	97 (2,71)	1,04 (0,79–1,38)	0,26
Keines	173 (1,35)	201 (1,58)	0,86 (0,70–1,05)	
Schwere Blutungen				
1	102 (3,24)	145 (4,79)	0,68 (0,53–0,87)	0,71
Keines	204 (1,77)	279 (2,46)	0,72 (0,60–0,86)	
Intrakranielle Blutungen				
1	13 (0,41)	39 (1,26)	0,32 (0,17–0,60)	0,26
Keines	37 (0,32)	74 (0,64)	0,49 (0,33–0,73)	

Modifiziert nach Alexander et al. 2016

6.1.3.a.3.D.17 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Begleitmedikation (Polypharmazie)

Focks JJ et al. *BMJ* 2016;353:i2868

Zusammenfassung

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), die eine größere Anzahl von Medikamenten (Polypharmazie) gleichzeitig einnehmen müssen, haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und weisen vermehrt Blutungskomplikationen auf. In der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien und für Todesfälle jeglicher Ursache unabhängig von der Anzahl der Begleitmedikamente. Hingegen interagierte die Anzahl der zusätzlichen Medikamente mit dem Effekt von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf schwere Blutungen: Während Patienten mit 0–8 Begleitmedikamenten unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin niedrigere Raten für schwere Blutungen aufwiesen, hatten Patienten mit 9 und mehr Begleitmedikamenten unter Apixaban und Warfarin vergleichbare Raten an schweren Blutungen.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss der Anzahl der Begleitmedikamente auf wichtige klinische Endpunkte unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin untersucht. Für die Auswertung wurden die Patienten entsprechend der zum Zeitpunkt der Randomisierung zusätzlich eingenommenen Medikamente in Gruppen eingeteilt (0–5, 6–8 und ≥ 9 Medikamente). Als Polypharmazie wurde die gleichzeitige Einnahme von mehr als 5 Begleitmedikamenten zusätzlich zu Apixaban bzw. Warfarin definiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban vs. Warfarin erfolgte in allen drei Gruppen nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und Herkunft der Patienten.

Ergebnisse

Im Median nahm jeder Patient 6 Medikamente zusätzlich ein. Der Anteil an Patienten mit 5 oder mehr Begleitmedikamenten (Polypharmazie) betrug 76,5 %. In den Polypharmazie-Gruppen waren die Patienten im Durchschnitt älter, hatten einen höheren CHADS₂- und HAS-BLED-Score und mehr Komorbiditäten.

Allgemein hatten die Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Begleitmedikation ein höheres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien und eine höhere Gesamtmortalität. So betrug die Rate an Schlaganfällen pro Jahr bei Patienten mit < 5 Medikamenten 1,29 pro 100 Patientenjahre und erhöhte sich bei Patienten mit ≥ 9 Medikamenten signifikant auf 1,57 pro 100 Patientenjahre (adjustierte HRs gegenüber der Gruppe mit < 5 Medikamenten für 6–8 Medikamente: 1,48, für ≥ 9 Medikamente: 1,54; p = 0,004). Das Risiko für schwere Blutungen war ebenfalls erhöht, wenn 6–8 oder ≥ 9 Medikamente gleichzeitig verwendet wurden (adjustierte HRs gegenüber der Gruppe mit < 5 Medikamenten: 1,24 bzw. 1,72; p < 0,001). Ebenso verhielt es sich für die Gesamtmortalität (adjustierte HRs gegenüber der Gruppe mit < 5 Medikamenten für 6-8 Medikamente: 1,41, für ≥ 9 Medikamente: 2,03; p < 0,001).

In der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien und für Todesfälle jeglicher Ursache unabhängig von der Anzahl der Begleitmedikamente (p-Wert für Interaktion > 0,05) (Abbildung 25).

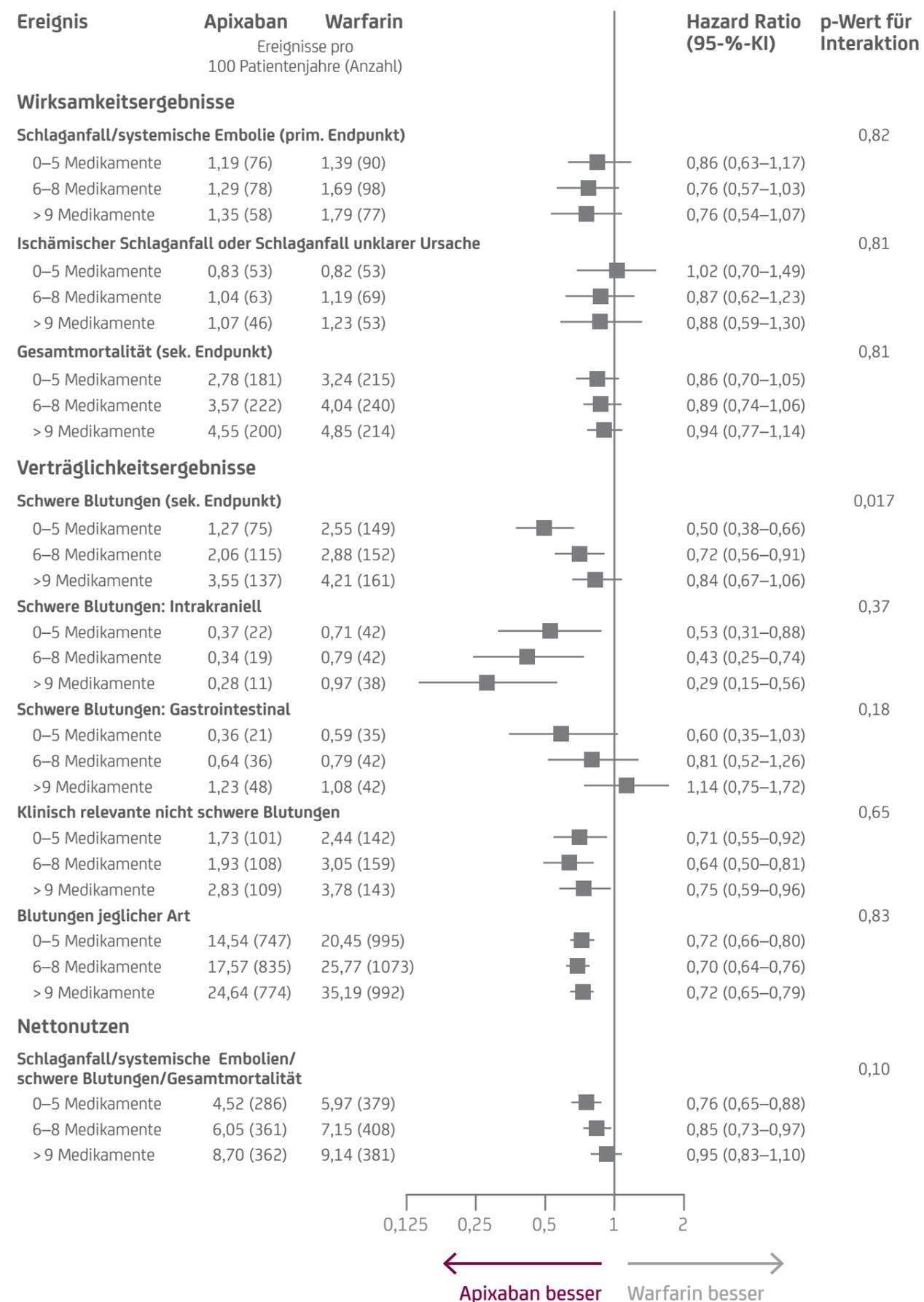


Abbildung 25: Vergleich von Apixaban und Warfarin in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleitmedikamente bei Baseline bzgl. verschiedener Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.
Modifiziert nach Focks et al. 2016

Hingegen interagierte die Anzahl der zusätzlichen Medikamente mit dem Effekt von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf schwere Blutungen (p-Wert für Interaktion = 0,017): Während Patienten mit 0–8 Begleitmedikamenten unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin niedrigere Raten für schwere Blutungen aufwiesen, hatten Patienten mit ≥ 9 Begleitmedikamenten unter Apixaban und Warfarin vergleichbare Raten an schweren Blutungen (Abbildung 23).

6.1.3.a.3.d.18 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer ASS-Begleitbehandlung
Alexander JH et al. *Eur Heart J* 2014;35(4):224–232

Zusammenfassung

In randomisierten klinischen Studien und Beobachtungsstudien wurden bei einer gleichzeitigen Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhöhte Blutungsraten beobachtet.

Auch in der ARISTOTLE-Studie war die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen und ASS mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden. Dennoch zeigten Patienten in der Apixaban-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Warfarin-Behandlungsgruppe ein konsistent niedrigeres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie für schwere Blutungen, unabhängig von einer begleitenden ASS-Behandlung.

Methodik

In dieser geplanten Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss einer begleitenden ASS-Behandlung oder einer arteriellen Gefäßerkrankung auf die Behandlung mit Apixaban versus Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) in wichtigen klinischen Endpunkten untersucht.

Die Anwendung und die Dosis von ASS während der Studie lagen im Ermessen des behandelnden Arztes. Als ASS-Anwender wurden alle Patienten gewertet, die am Tag 1 der Studie ASS einnahmen. Es waren jedoch Patienten mit ASS-Dosierungen > 165 mg/Tag oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Ergebnisse

Von den 18 201 Patienten, die in die ARISTOTLE-Studie aufgenommen worden waren, nahmen 4434 (24 %) am Tag 1 der Studie ASS ein. Die am häufigsten eingenommenen täglichen ASS-Dosen waren: 75 mg (15 % dieser Patienten), 81 mg (30 %) bzw. 100 mg (44 %). Der Gebrauch von ASS war in der Subgruppe der Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen nahezu doppelt so hoch wie bei Patienten ohne Gefäßerkrankungen.

Im Vergleich zu Warfarin führte die Behandlung mit Apixaban im Hinblick auf den primären Endpunkt (Schlaganfall/systemische Embolie) und den sekundären Endpunkt schwere Blutungen zur konsistenten Reduktion des Risikos – sowohl bei Patienten mit als auch ohne ASS-Behandlung. Auch im Hinblick auf Myokardinfarkte, Tod und ischämische Schlaganfälle waren die Ergebnisse dieser Subgruppen mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie konsistent (Tabelle 16).

Tabelle 16: Adjustierte Hazard Ratios des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) und wichtiger sekundärer Endpunkte mit/ohne gleichzeitige Gabe von ASS bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich mit Warfarin.

Endpunkt	Apixaban Ereignisse (%/Jahr)	Warfarin Ereignisse (%/Jahr)	HR (95%-KI)	p-Wert für Interaktion
Schlaganfall oder systemische Embolie				
ASS	1,12	1,91	0,58 (0,39–0,85)	0,10
Ohne ASS	1,11	1,32	0,48 (0,66–1,07)	
Ischämischer Schlaganfall				
ASS	0,79	1,14	0,69 (0,43–1,11)	0,19
Ohne ASS	0,83	0,83	1,00 (0,75–1,33)	
Myokardinfarkt				
ASS	0,90	0,74	1,20 (0,71–2,00)	0,19
Ohne ASS	0,40	0,51	0,78 (0,53–1,14)	
Tod				
ASS	1,93	1,82	1,05 (0,75–1,47)	0,23
Ohne ASS	1,64	1,97	0,83 (0,68–1,00)	
Schwere Blutungen				
ASS	3,10	3,92	0,77 (0,60–0,99)	0,29
Ohne ASS	1,82	2,78	0,65 (0,55–0,78)	
Hämorrhagischer Schlaganfall				
ASS	0,27	0,68	0,40 (0,19–0,83)	0,52
Ohne ASS	0,22	0,42	0,53 (0,33–0,86)	
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen				
ASS	5,54	7,18	0,76 (0,63–0,92)	0,15
Ohne ASS	3,59	5,58	0,65 (0,57–0,73)	
Alle Blutungen				
ASS	22,64	32,84	0,70 (0,63–0,77)	0,70
Ohne ASS	16,61	23,72	0,71 (0,67–0,76)	

ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MI: Myokardinfarkt
Modifiziert nach Alexander et al. 2014

6.1.3.a.3.D.19 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer begleitenden Behandlung mit Amiodaron

Flaker G et al. *J Am Coll Cardiol* 2014a;64(15):1541–1550

Zusammenfassung

Amiodaron stellt ein effektives Antiarrhythmikum zur Prävention von Vorhofflimmerepisoden (VHF) dar und wird bei Patienten mit wiederkehrendem symptomatischen VHF insbesondere bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung empfohlen. Amiodaron interagiert über CYP2C9 mit der Metabolisierung von Warfarin, wodurch es schwieriger wird, den INR (International Normalized Ratio) im therapeutischen Bereich zu halten. Apixaban reduzierte im Vergleich zu Warfarin konsistent das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien, schwere Blutungen sowie die Gesamtmortalität, unabhängig von einer begleitenden Behandlung mit Amiodaron.

Methodik

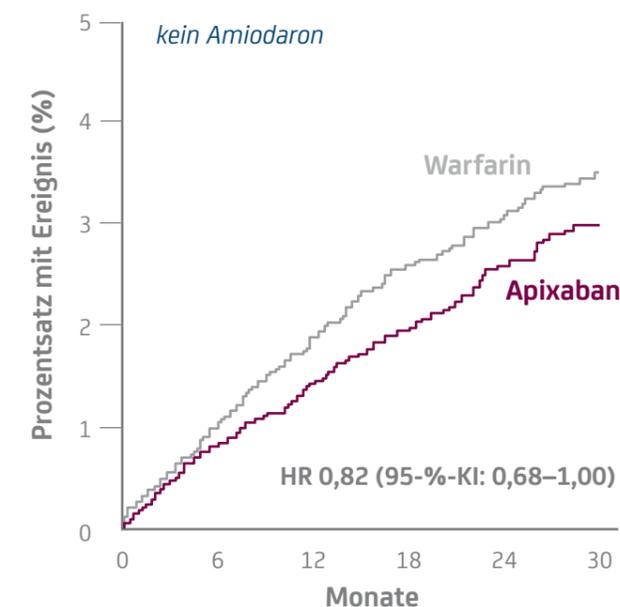
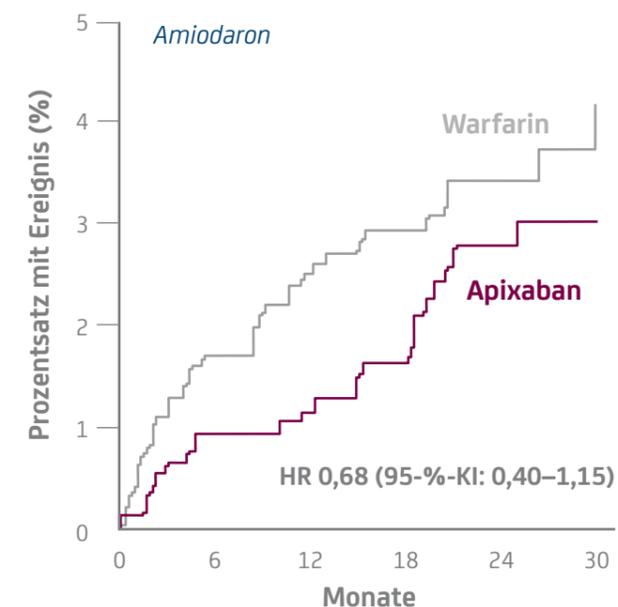
In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurden die Patienten im Hinblick auf eine begleitende Amiodaron-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die vorliegende Analyse untersuchte mit Cox-Modellen, ob die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden Amiodaron-Behandlung unterschiedlich ausfielen. Das sogenannte „Propensity Score Matching“, welches Patienten aus beiden Behandlungsgruppen paarweise in die Betrachtung einschließt, die von ihren Charakteristika möglichst ähnlich sind, wurde für den Vergleich von Patienten mit oder ohne Amiodaron genutzt.

Ergebnisse

In der ARISTOTLE-Studie erhielten insgesamt 2051 (11 %) der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung Amiodaron. Patienten, welche Amiodaron erhielten, waren im Schnitt jünger (medianes Alter: 68 vs. 70 Jahre), hatten eher Herzinsuffizienz oder eine reduzierte linksventrikuläre Auswurf-fraction (44,4 % vs. 34,4 %), hatten weniger oft Diabetes mellitus (21,8 % vs. 25,6 %) und hatten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall, TIA oder systemische Embolien in der Anamnese (15,7 % vs. 19,9 %) (alle p-Werte < 0,001). Für Patienten mit Amiodaron war der CHADS₂-Score niedriger (2,0 vs. 2,1), der Anteil an paroxysmale VHF höher (34,2 vs. 12,8) und die mittlere Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) von Warfarin niedriger (56,5 % vs. 63,0 %) (alle p-Werte < 0,001).

Patienten mit einer begleitenden Amiodaron-Behandlung wiesen im Verlauf der Studie eine signifikant erhöhte Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (adjustierte HR: 1,47; 95%-KI: 1,03–2,10; p = 0,03) auf. Für die Gesamtmortalität und die Rate schwerer Blutungen ergaben sich hingegen keine Unterschiede. Apixaban reduzierte im Vergleich zu Warfarin konsistent sowohl bei Patienten mit als auch ohne begleitende Amiodaron-Behandlung das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien, Todesfälle jeglicher Ursache und schwere Blutungen (p-Wert für Interaktion > 0,05; Abbildung 26).

Schlaganfälle oder systemische Embolien



Schwere Blutungen

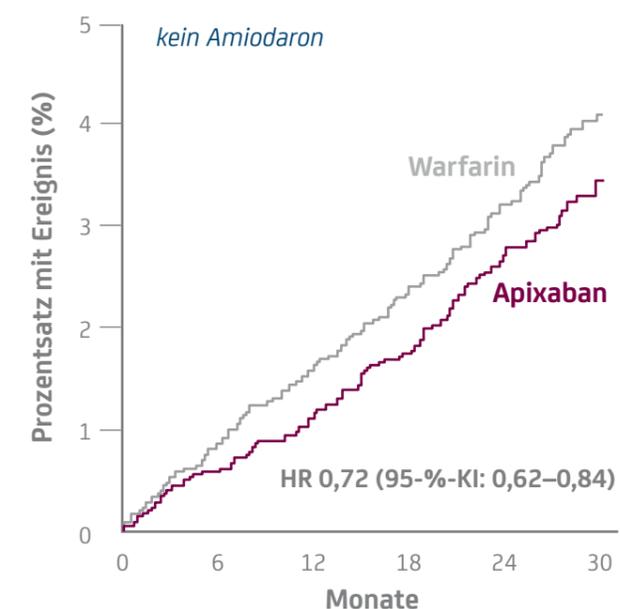
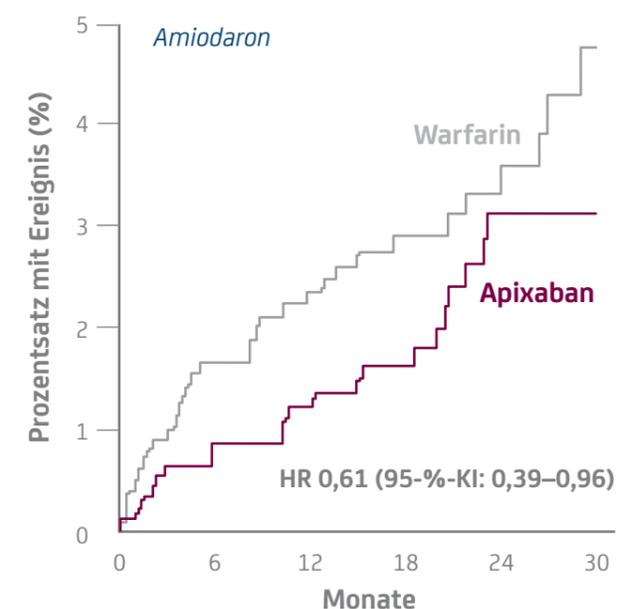


Abbildung 26: Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Endpunkt) und schwere Blutungen (wichtiger sekundärer Endpunkt) unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit von einer begleitenden Amiodaron-Behandlung.
Modifiziert nach Flaker et al. 2014a

6.1.3.a.3.d.20 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei VKA-naiven versus VKA-vorbehandelten Patienten

Garcia DA et al. Am Heart J 2013;166(3):549–558

Zusammenfassung

Es ist möglich, dass VKA-naive Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) nach Beginn einer oralen Antikoagulation ein höheres Risiko für Thromboembolien und/oder Blutungen haben als VKA-erfahrene Patienten.

In der ARISTOTLE-Studie verringerte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien und für schwere Blutungen konsistent, unabhängig von einer Vorbehandlung mit VKA.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurden die Patienten im Hinblick auf eine VKA-Vorbehandlung stratifiziert. Der Prüfplan definierte als VKA-naiv solche Patienten, die vor der Aufnahme in die Studie weniger als 30 Tage lang mit VKA behandelt worden waren. Die vorliegende Analyse untersuchte, ob die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei VKA-naiven und VKA-erfahrenen Patienten unterschiedlich ausfielen.

Ergebnisse

Von den 18201 Patienten mit nicht-valvulärem VHF waren 7800 (42,9 %) VKA-naiv und 10401 VKA-erfahren. In beiden Gruppen unterschieden sich die Patienten im Hinblick auf den mittleren Schlaganfall-Risiko-Score (CHADS₂) nicht (2,1 vs. 2,1; $p = 0,7519$). Bei den folgenden erfassten Patientencharakteristika unterschieden sich jedoch z. B. die beiden Gruppen: VKA-naive Patienten hatten seltener einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke oder eine systemische Embolie (17,8 % vs. 20,7 %; $p < 0,0001$) oder klinisch relevante Blutungen (10,1 % vs. 21,7 %; $p < 0,0001$) in der Anamnese. Es wurden regional unterschiedlich viele VKA-naive Patienten eingeschlossen. Der Anteil der VKA-naiven Patienten variierte von 25 % in Nordamerika bis zu 53 % in Asien.

Unter den Patienten mit Warfarin-Behandlung wiesen VKA-naive Patienten niedrigere Medianwerte für die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) auf als VKA-erfahrene Patienten (VKA-naive: 61,4 %; VKA-erfahrene: 69,1 %; $p < 0,001$).

Die Behandlung mit Apixaban verringerte im Vergleich zu Warfarin die Rate des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) und des wichtigen sekundären Endpunkts schwere Blutung bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF konsistent, unabhängig von einer Vorbehandlung mit VKA (p -Wert für Interaktion = 0,39 und 0,50) (Abbildung 27).

Für Schlaganfälle oder systemische Embolien ergaben sich folgende Ergebnisse:

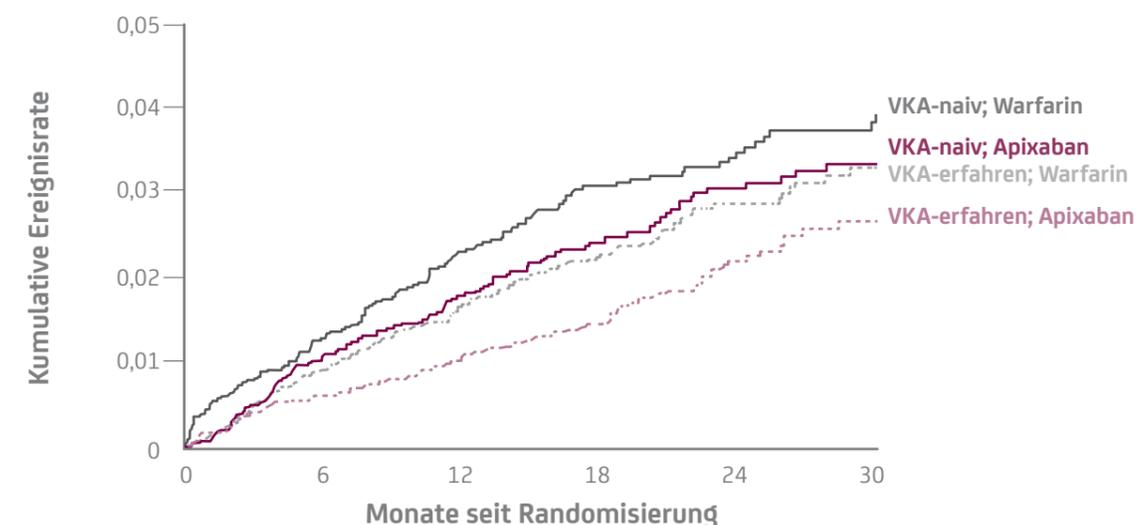
- HR zwischen Apixaban und Warfarin für VKA-naive Patienten = 0,86 (95%-KI: 0,67–1,11)
- HR zwischen Apixaban und Warfarin für VKA-erfahrene Patienten = 0,73 (95%-KI: 0,57–0,95)

Für schwere Blutungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

- HR zwischen Apixaban und Warfarin für VKA-naive Patienten = 0,73 (95%-KI: 0,59–0,91)
- HR zwischen Apixaban und Warfarin für VKA-erfahrene Patienten = 0,66 (95%-KI: 0,55–0,80)

Bei Patienten mit Apixaban-Behandlung wurden im Vergleich zu Patienten mit Warfarin-Behandlung zahlenmäßig weniger permanente Behandlungsabbrüche beobachtet, unabhängig davon, ob sie VKA-naiv (HR für Abbruch: 0,87; 95%-KI: 0,79–0,95) oder VKA-erfahren waren (HR für Abbruch: 0,93; 95%-KI: 0,85–1,02; p -Wert für Interaktion = 0,26).

Schlaganfälle oder systemische Embolien



Schwere Blutungen

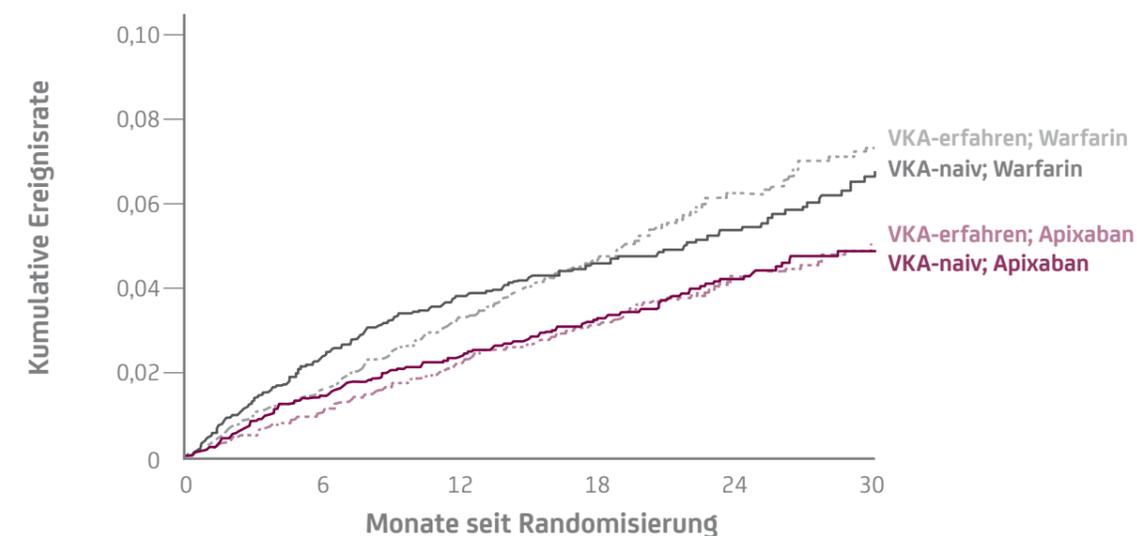


Abbildung 27 : Kumulative Ereignisraten für Schlaganfälle oder systemische Embolien (oben) und schwere Blutungen (unten) bei VKA-naiven und VKA-erfahrenen Patienten, die mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin behandelt wurden.

VKA: Vitamin-K-Antagonisten
Modifiziert nach Garcia et al. 2013

6.1.3.a.3.D.21 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Kontrolle Wallentin L et al. *Circulation* 2013;127(22):2166–2176

Zusammenfassung

In klinischen Studien könnte die Güte der INR (International Normalized Ratio)-Einstellung von Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als Vergleichssubstanz behandelt werden, das Studienergebnis beeinflussen. In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie jedoch waren die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien, für schwere Blutungen und für die Mortalität bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, unabhängig von der Qualität der INR-Kontrolle.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurde der Einfluss der INR-Einstellung an den einzelnen Prüfzentren und der individuellen INR-Einstellung der Patienten im Hinblick auf wichtige klinische Endpunkte untersucht. Für diese Analyse wurde die TTR (Zeit im therapeutischen Bereich) betrachtet. Die TTR definiert den Zeitraum, in dem ein VKA-Patient einen INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 hat. Die Analyse beinhaltete sowohl den Zentrums-TTR-Wert (cTTR) als auch den individuellen TTR-Wert (iTTR). Für jeden Patienten wurde ein durchschnittlicher Zentrums-TTR-Wert durch ein Modell berechnet. Dabei wurden ein landesspezifischer Faktor und ein Faktor für das jeweilige Prüfzentrum berücksichtigt. Zudem wurden anhand eines zweiten Modells, das die Patientenmerkmale für alle Patienten einbezieht, individuelle TTR-Werte berechnet.

Ergebnisse

Eine breite Verteilung der durchschnittlichen Zentrums-TTR-Werte wurde in der Warfarin-Gruppe beobachtet. Der Medianwert lag bei 66,4 %.

Die Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien, schwere Blutungen und für die Mortalität waren mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin konsistent niedriger, und zwar unabhängig von den Zentrums-TTR-Werten (Abbildung 28) und den individuellen TTR-Werten (p-Wert für Interaktion = 0,06; 0,078 und 0,07). Bei der Kombination aller wichtigen Endpunkte als klinischer Netto-Nutzen (Schlaganfall, systemische Embolie, Gesamtmortalität und schwere Blutung) wurde ein konsistenter Nutzen mit Apixaban beobachtet, und zwar über den gesamten Bereich der Zentrums-TTR-Quartile hinweg (Abbildung 26).

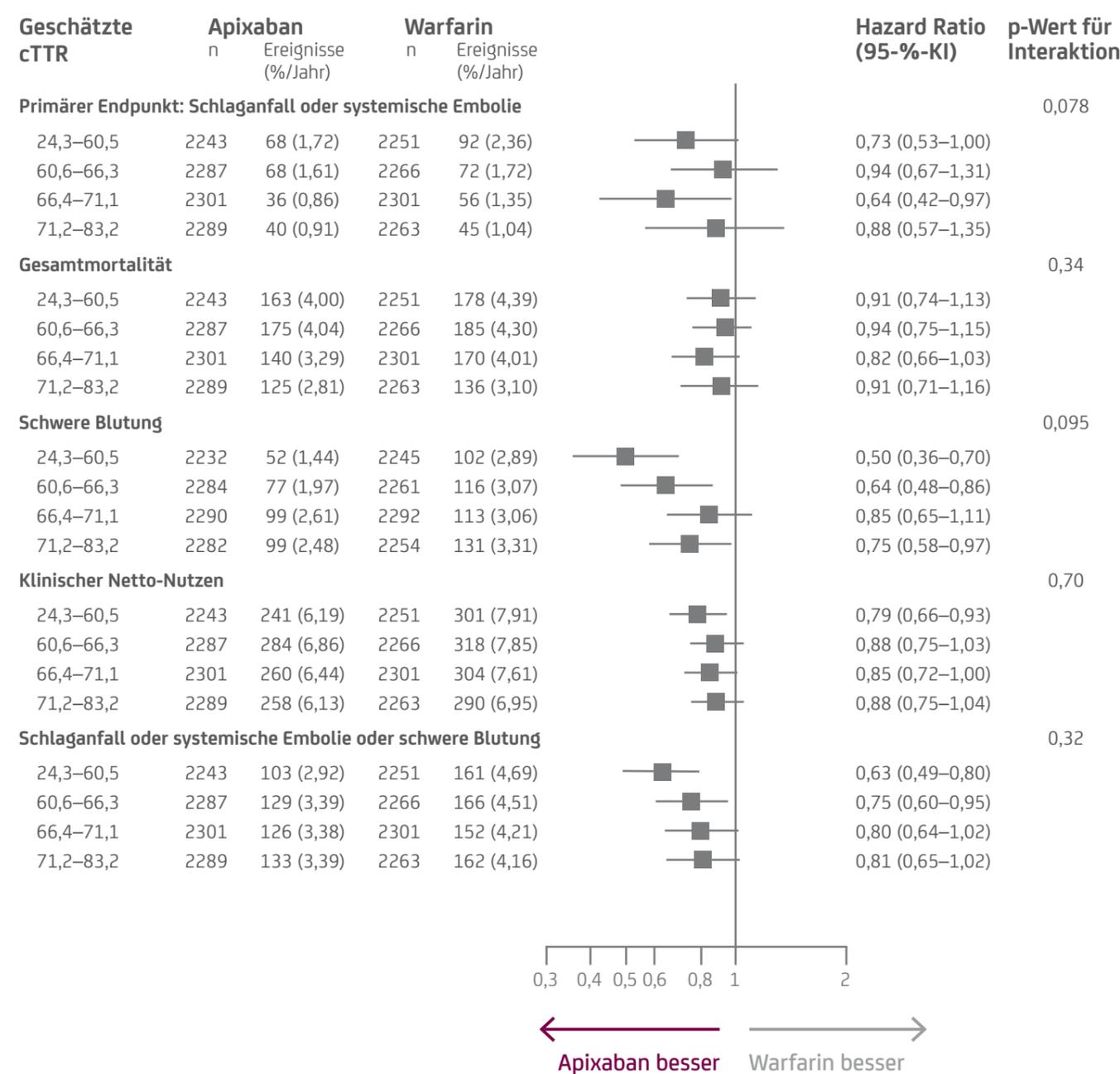


Abbildung 28: Wichtige Endpunkte für die Quartile der geschätzten Zentrums-TTR-Werte bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin. TTR: Zeit im therapeutischen Bereich
Modifiziert nach Wallentin et al. 2013

6.1.3.a.3.D.22 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen Flaker G et al. *J Am Coll Cardiol* 2014b;63(11):1082–1087

Zusammenfassung

Für Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) besteht ein Risiko für thromboembolische Ereignisse nach einer Kardioversion. Dieses Risiko lässt sich z. B. durch eine Behandlung mit Warfarin reduzieren.

Größere kardiovaskuläre Ereignisse nach Kardioversion wegen VHF waren in der ARISTOTLE-Studie selten und traten unter Apixaban und Warfarin vergleichbar häufig auf.

Methodik

Diese Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie untersuchte die Wirksamkeit und die Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten, welche sich einer Kardioversion unterzogen. Dafür wurden alle Ereignisse der ersten 30 Tage nach der Kardioversion dokumentiert und verglichen.

Insgesamt wurden 743 Kardioversionen bei 540 Patienten durchgeführt. 75 % der Kardioversionen erfolgten im 1. Behandlungsjahr (nach durchschnittlich 243 Tagen in der Warfarin- und 251 Tagen in der Apixaban-Gruppe).

Bei keinem Patienten wurde während der ersten 30 Tage nach Kardioversion ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie beobachtet. Myokardinfarkte traten in dieser Zeitspanne bei je einem Patienten in beiden Gruppen auf (Tabelle 17). Jeweils ein Patient in beiden Gruppen entwickelte eine schwere Blutung in dieser Zeit. Je zwei Patienten in beiden Behandlungsgruppen verstarben während der ersten 30 Tage nach der Kardioversion.

Tabelle 17: Klinische Ereignisse während der ersten 30 Tage nach Kardioversion (mehrere Kardioversionen eines Patienten waren möglich) bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.

Outcome	Warfarin (n = 412)	Apixaban (n = 331)	Gesamt (n = 743)
	Patienten mit Ereignis	Patienten mit Ereignis	Patienten mit Ereignis
Schlaganfall oder systemische Embolie	0	0	0
Myokardinfarkt	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	2 (0,2 %)
Schwere Blutung	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	2 (0,2 %)
Tod jeglicher Ursache	2 (0,5 %)	2 (0,6 %)	4 (0,5 %)

Modifiziert nach Flaker et al. 2014b

6.1.3.a.3.d.23 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei klinischen Eingriffen

Garcia D et al. *Blood* 2014;124(25):3692–3698

Zusammenfassung

Bei einem operativen Eingriff bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, ist eine Entscheidung erforderlich, ob und wann die antithrombotische Behandlung unterbrochen werden sollte. Wichtige Kriterien hierbei sind das Risiko für Blutungen und das Risiko für thromboembolische Ereignisse während und nach dem Eingriff. Im Vergleich zu Warfarin hat Apixaban eine deutlich kürzere Zeit bis zum maximalen Wirkeintritt, eine kürzere Halbwertszeit und ein Bridging mit z. B. niedermolekularem Heparin ist nicht erforderlich. In den 30 Tagen nach einem Eingriff waren bei den Patienten die Raten an Schlaganfällen oder systemischen Embolien, Tod jeglicher Ursache und schweren Blutungen unter Apixaban und Warfarin niedrig und vergleichbar, unabhängig davon, ob die Antikoagulation unterbrochen wurde oder nicht.

Methodik

Es wurden alle Patienten in die Analyse miteinbezogen, die sich im Laufe der ARISTOTLE-Studie einem Eingriff unterzogen und bei denen daher die Option bestand, die Antikoagulation zu unterbrechen. Es wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die Verblindung aufgehoben worden war. Es wurden relevante klinische Endpunkte erfasst und untersucht, ob und, wenn ja, wie lange die Antikoagulation unterbrochen wurde. Des Weiteren wurde analysiert, ob mit parenteralen Antikoagulanzen ein Bridging durchgeführt wurde.

Im Hinblick auf die Unterbrechung der Studienmedikation gab das Studienprotokoll der ARISTOTLE-Studie dem Prüfarzt Empfehlungen für den Fall eines nicht Notfallmäßigen Eingriffs. Generell sollte der Eingriff bei Patienten mit einem niedrigen thrombotischen Risiko ohne Bridging durchgeführt werden, hingegen war Bridging mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko empfohlen. Dies war aufgrund der Verblindung trotz des unterschiedlichen Vorgehens bei einem Vitamin-K-Antagonisten und Apixaban notwendig. Die Empfehlungen des Studienprotokolls weichen daher von den Empfehlungen der aktuellen Eliquis® Fachinformation ab.

Ergebnisse

Im Verlauf der ARISTOTLE-Studie wurden insgesamt 10 674 Eingriffe bei 5924 Patienten durchgeführt. In die Analyse wurden 9260 Eingriffe miteinbezogen; davon waren 266 (2,9 %) Notfälle, 943 (10,2 %) schwere Eingriffe (unter Vollnarkose) und 8317 (89,8 %) nicht schwere Eingriffe. Bei 62,5 % der Patienten wurde die Antikoagulation unterbrochen, bei 37,5 % war dies nicht der Fall. Zwischen den Studienarmen ergab sich kein Unterschied bei der Rate oder der Dauer der Unterbrechungen.

Tabelle 18: Ereignisraten innerhalb von 30 Tagen nach einem operativen Eingriff für relevante klinische Endpunkte für den Apixaban- und den Warfarin-Studienarm.

Ereignis	Apixaban	Warfarin	OR (95%-KI)
	Ereignis*/Eingriff (%) [n]	Ereignis*/Eingriff (%) [n]	
Schlaganfall/ systemische Embolie	16/4624 (0,35)	26/4530 (0,57)	0,601 (0,322–1,120)
Myokardinfarkt	12/4624 (0,26)	18/4530 (0,40)	0,652 (0,312–1,356)
Tod jeglicher Ursache	54/4624 (1,17)	49/4530 (1,08)	1,082 (0,733–1,598)
Schwere Blutungen	74/4560 (1,62) [8]	86/4454 (1,93) [11]	0,846 (0,614–1,166)
Schwere/klinisch relevante Blutungen	133/4560 (2,92) [8]	154/4454 (3,46) [12]	0,854 (0,670–1,089)

*Erstes einmaliges Ereignis pro Eingriff

OR: Odds Ratio; [n]: Anzahl an Blutungen mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen
Modifiziert nach Garcia et al. 2014

Innerhalb von 30 Tagen nach einem Eingriff traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 16 (0,35 %) der mit Apixaban und bei 26 (0,57 %) der mit Warfarin behandelten Patienten auf (Odds Ratio: 0,60; 95%-KI: 0,32–1,12). Schwere Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff traten bei 74 (1,62 %) der mit Apixaban und bei 86 (1,93 %) der mit Warfarin behandelten Patienten auf (Odds Ratio: 0,85; 95%-KI: 0,61–1,17). Ebenso war die Rate von Todesfällen jeglicher Ursache zwischen Apixaban und Warfarin nach einem Eingriff vergleichbar (Tabelle 18)

6.1.3.a.3.d.24 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von den Risiko-Scores für Schlaganfall und Blutungen (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED)

Lopes RD et al. Lancet 2012;380(9855):1749–1758

Zusammenfassung

Das Risiko für Thromboembolien bei Vorhofflimmern (VHF) kann mithilfe des CHADS₂-Scores und dessen Weiterentwicklung, dem CHA₂DS₂-VASc-Score, eingeschätzt werden. Das Risiko für Blutungen unter einer antikoagulatorischen Behandlung kann wiederum mithilfe des HAS-BLED-Scores eingeschätzt werden. Daher werden diese Scores zur Entscheidung über und begleitend bei einer antikoagulatorischen Behandlung herangezogen.

Die Vorteile von Apixaban im Vergleich zu Warfarin im Hinblick auf die Endpunkte Schlaganfall oder systemische Embolien, schwere Blutungen und Mortalität waren konsistent, unabhängig von den Risiken für Schlaganfälle oder Blutungen, die anhand der CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores ermittelt wurden.

Methodik

In dieser Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie wurden die CHADS₂- (1, 2, ≥ 3), CHA₂DS₂-VASc- (1, 2, ≥ 3) und HAS-BLED-Scores (0–1, 2, ≥ 3) für jeden Patienten bei Einschluss in die Studie bestimmt. Die durchgeführte Analyse ermöglichte den Vergleich zwischen Apixaban und Warfarin hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit über verschiedene Risikokategorien hinweg.

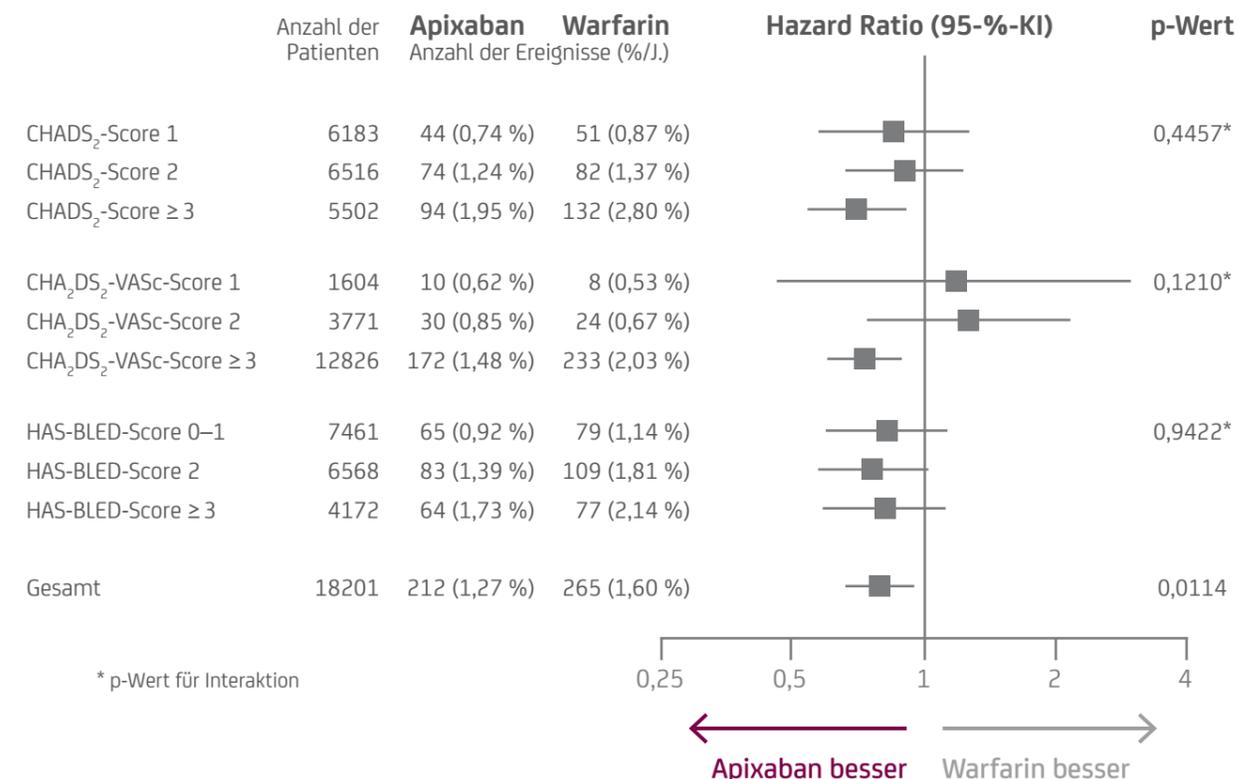
Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren die Medianwerte der CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores in beiden Studienarmen vergleichbar.

Die Vorteile von Apixaban im Vergleich zu Warfarin im Hinblick auf Schlaganfälle oder systemische Embolien, schwere Blutungen und Mortalität waren konsistent, unabhängig von den Risiken für Schlaganfälle oder Blutungen, die anhand der CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores ermittelt wurden (Abbildung 29). Unabhängig vom CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score hatten Patienten mit Apixaban einen größeren klinischen Netto-Nutzen mit einer niedrigeren Rate des kombinierten Endpunkts aus Schlaganfällen, systemischen Embolien, schweren Blutungen und Tod jeglicher Ursache als Patienten mit Warfarin (p-Wert für Interaktion für den CHADS₂-Score = 0,7443; p-Wert für Interaktion für den CHA₂DS₂-VASc-Score = 0,7697; p-Wert für Interaktion für den HAS-BLED-Score = 0,8885).

Eine verringerte Inzidenz intrakranieller Blutungen wurde mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin über alle CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Kategorien hinweg beobachtet. Dabei fiel tendenziell die Reduktion bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score ≥ 3 deutlicher aus (HR: 0,22; 95%-KI: 0,10–0,48) als bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score von 0–1 (HR: 0,66; 95%-KI: 0,39–1,12; p-Wert für Interaktion = 0,0604).

Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie



Sekundärer Endpunkt: Schwere Blutungen

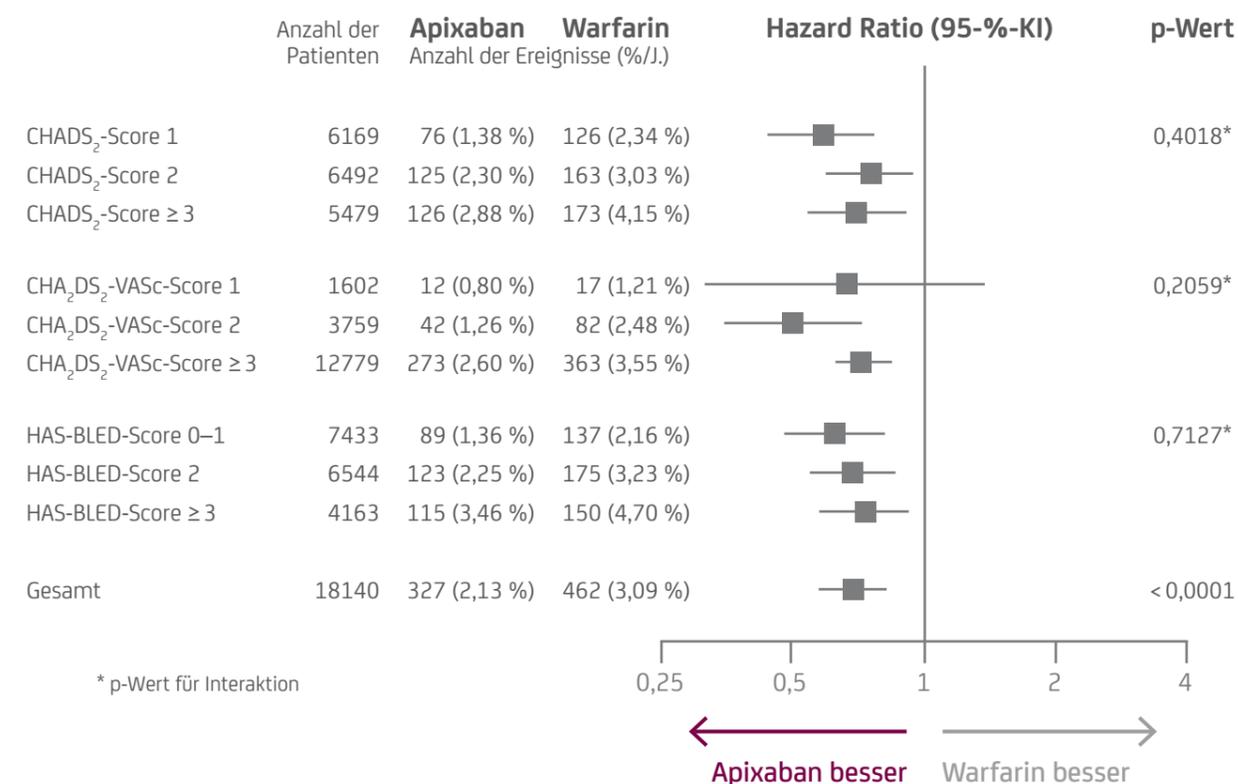


Abbildung 29: Primärer Endpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie (Graphik oben) und sekundärer Endpunkt schwere Blutung (Graphik unten) in Abhängigkeit von CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin.
Modifiziert nach Lopes et al. 2012

6.1.3.a.3.d.25 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von NT-proBNP-Plasmakonzentrationen

Hijazi Z et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2274–2284

In dieser sekundären Analyse der ARISTOTLE-Studie wurde die Plasmakonzentration des Biomarkers NT-proBNP in den unterschiedlichen Formen des nicht-valvulären Vorhofflimmerns (VHF) verglichen und der prognostische Wert für wichtige klinische Endpunkte untersucht. NT-proBNP war bei Patienten mit persistierendem oder permanentem VHF im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem VHF erhöht und war mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Mortalität assoziiert.

Der relative Nutzen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin war konsistent, unabhängig von der NT-proBNP-Plasmakonzentration. NT-proBNP könnte als neuartiger Parameter für eine verbesserte Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF dienen.

6.1.3.b AVERROES

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2011;364(9):806–817

6.1.3.b.1 Zusammenfassung

Die AVERROES-Studie untersuchte bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die nach Beurteilung der behandelnden Ärzte für Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ungeeignet waren, ob Apixaban Schlaganfällen oder systemischen Embolien effektiver vorbeugt als Acetylsalicylsäure (ASS). Unter Apixaban traten Schlaganfälle oder systemische Embolien signifikant seltener auf als unter ASS (HR: 0,45; $p < 0,001$). Aufgrund der Überlegenheit in der Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien wurde die Studie vorzeitig beendet. Bei der Mortalität traten keine signifikanten Unterschiede auf (HR: 0,79; $p = 0,07$). Schwere Blutungen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig.

6.1.3.b.2 Design der Studie

In der multizentrischen, aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie AVERROES (Apixaban versus acetylsalicylic acid to Reduce the Rate Of Embolic Stroke) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall untersucht. Als mittlere Behandlungsdauer waren 1,6 Jahre geplant.

6.1.3.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden mindestens 50 Jahre alte Patienten mit permanentem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, das entweder während der 6 Monate vor Einschluss dokumentiert wurde oder bei der Screening-Untersuchung im 12-Kanal-EKG beobachtet wurde, eingeschlossen. Zusätzlich war mindestens einer der folgenden Risikofaktoren für einen Schlaganfall gefordert:

- früherer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Alter ≥ 75 Jahre
- behandelte arterielle Bluthochdruck
- behandelte Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association)-Stadium II oder höher
- linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) $\leq 35\%$
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Generell musste die Einnahme von VKA vom behandelnden Arzt für seinen Patienten ausgeschlossen worden sein, weil er sich entweder als ungeeignet erwiesen hatte oder weil von einer fehlenden Eignung ausgegangen werden konnte. Die Gründe für den Ausschluss einer VKA-Behandlung waren zu dokumentieren. Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme gehörten:

- langfristige Antikoagulation aus anderen Gründen
- operationsbedürftige Herzklappenerkrankung
- besonders hohes Blutungsrisiko oder schweres Blutungsereignis in den vergangenen 6 Monaten
- Schlaganfall während der letzten 10 Tage
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Lebenserwartung unter 1 Jahr
- schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dl oder eine berechnete Kreatinin-Clearance < 25 ml/min)
- erhöhte Transaminasen- oder Bilirubinwerte
- ASS-Unverträglichkeit

6.1.3.b.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie.

Sekundäre Endpunkte: Wichtiger sekundärer Endpunkt waren schwere Blutungen. Weitere sekundäre Endpunkte waren Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache, Gesamtmortalität und ein kombinierter Endpunkt bestehend aus wichtigen vaskulären Ereignissen.

Eine schwere Blutung musste klinisch manifest sein und zusätzlich mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall um mindestens 2 g/dl in 24 Stunden
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation (intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom oder retroperitoneal)
- tödlicher Verlauf der Blutung

6.1.3.b.2.c Dosierungsschema

Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder 5 mg Apixaban zweimal täglich oder ASS in einer Dosierung von 1 bis 4 Tabletten zu 81 mg (81 bis 324 mg) täglich. Um die Verblindung der Behandlungszuordnung zu gewährleisten, erhielten alle Patienten zusätzlich zum Prüf- bzw. Vergleichspräparat ein Placebo, das äußerlich von dem jeweils anderen Präparat nicht zu unterscheiden war (Doppel-Dummy-Technik).

Eine reduzierte Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich wurde bei Patienten eingesetzt, auf die mindestens zwei der folgenden Merkmale zutrafen: Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (\geq 133 μ mol/l). Die Entscheidung über die genaue Dosierung des ASS lag beim zuständigen Prüfarzt. Die Einnahme von Thienopyridinen zum Zeitpunkt der Randomisierung war ein Ausschlusskriterium, jedoch konnte ein Thienopyridin verordnet werden, wenn sich im Verlauf der Studie eine entsprechende Indikation ergab.

6.1.3.b.3 Ergebnisse**6.1.3.b.3.A Patienten**

Insgesamt wurden 5599 Patienten in die Studie aufgenommen. 2808 Patienten wurden Apixaban, 2791 ASS zugeordnet. 40 % (2216) hatten zuvor bereits eine VKA-Behandlung abgebrochen, und drei Viertel nahmen in den 30 Tagen vor dem Screening ASS.

Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter betrug 70 Jahre, 59 % (Apixaban) bzw. 58 % (ASS) der Patienten waren männlich, der systolische Blutdruck war mit 132 mmHg in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Herzfrequenz (74 Schläge/min) und der Body-Mass-Index (28 kg/m²).

Etwa 45 % der Patienten beider Gruppen waren in Europa rekrutiert worden, die verbleibenden 55 % verteilten sich annähernd gleichmäßig auf Nordamerika, Lateinamerika und Asien plus Südafrika. Patientencharakteristika, studienrelevante Risikofaktoren und die Studienmedikation sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Medizinische Charakteristika bei Studienbeginn.

Charakteristikum	Apixaban (n = 2808) n (%)	ASS (n = 2791) n (%)
EKG-Ausgangsbefunde		
Vorhofflimmern	1923 (68 %)	1894 (68 %)
Vorhofflattern	19 (1 %)	20 (1 %)
Sinusrhythmus	707 (25 %)	730 (26 %)
Schrittmacher-Rhythmus oder sonstiger Rhythmus	147 (5 %)	139 (5 %)
Linksventrikuläre Hypertrophie	490 (17 %)	498 (18 %)
Schlaganfall-Risikofaktoren		
Früherer Schlaganfall oder TIA	390 (14 %)	374 (13 %)
Behandelter Bluthochdruck	2408 (86 %)	2429 (87 %)
Herzinsuffizienz	1118 (40 %)	1053 (38 %)
NYHA-Stadium I oder II	932 (33 %)	878 (31 %)
NYHA-Stadium III oder IV	186 (7 %)	175 (6 %)
LVEF \leq 35 %	144 (5 %)	144 (5 %)
pAVK	66 (2 %)	87 (3 %)
Behandelter Diabetes	537 (19 %)	559 (20 %)
Mitralklappenstenose	64 (2 %)	50 (2 %)
Klassifikation des Vorhofflimmerns		
Paroxysmal	760 (27 %)	752 (27 %)
Persistierend	587 (21 %)	590 (21 %)
Permanent	1460 (52 %)	1448 (52 %)
CHADS₂-Score		
Mittelwert	2,0 \pm 1,1	2,1 \pm 1,1
Score		
0 oder 1	1004 (36 %)	1022 (37 %)
2	1045 (37 %)	954 (34 %)
\geq 3	758 (27 %)	812 (29 %)
VKA-Behandlung innerhalb der 30 Tage vor dem Screening	401 (14 %)	426 (15 %)
ASS-Behandlung innerhalb der 30 Tage vor dem Screening	2137 (76 %)	2081 (75 %)
Medikation bei Studienbeginn		
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist	1790 (64 %)	1786 (64 %)
Verapamil oder Diltiazem	251 (9 %)	248 (9 %)
Betablocker	1563 (56 %)	1534 (55 %)
Digoxin	821 (29 %)	754 (27 %)
Amiodaron	298 (11 %)	328 (12 %)
Statin	883 (31 %)	879 (31 %)

Charakteristikum	Apixaban (n = 2808) n (%)	ASS (n = 2791) n (%)
Studiendosis von ASS oder ASS-Placebo		
81 mg	1816 (65 %)	1786 (64 %)
162 mg	718 (26 %)	750 (27 %)
243 mg	73 (3 %)	60 (2 %)
324 mg	193 (7 %)	184 (7 %)
keine Angabe	7 (<1 %)	11 (<1 %)
Studiendosis Apixaban oder Apixaban-Placebo 2,5 mg zweimal täglich	179 (6 %)	182 (7 %)

ASS: Acetylsalicylsäure; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Connolly et al. 2011

Es gab unterschiedliche Gründe, wieso ein Patient für eine VKA-Behandlung ungeeignet war: Ein häufiger Grund für ein Absetzen einer bestehenden VKA-Behandlung war eine ungenügende Kontrolle des International-Normalized-Ratio (INR)-Werts (932 Patienten, 42 %). Für 2387 Patienten (43 %) hatte der Prüfarzt angegeben, dass die INR-Werte nicht in den nötigen Zeitintervallen bestimmt werden könnten. Aufgrund eines nur moderaten Schlaganfallrisikos (CHADS₂-Score von 1) wurde eine VKA-Behandlung bei 1195 (21 %) Patienten als ungeeignet angesehen. Insgesamt 2092 (37 %) Patienten lehnten die Einnahme von VKAs ab; für 815 (15 %) von diesen Patienten war es der einzige Grund. Mehrere Gründe für die mangelnde Eignung von VKA wurden bei 1436 Patienten (65 %) mit und 1448 Patienten (43 %) ohne frühere VKA-Behandlung genannt. In der Apixaban- und der ASS-Gruppe wurden die genannten Gründe ähnlich häufig beobachtet.

Die Studienbehandlung brachen signifikant weniger Apixaban- als ASS-Patienten vorzeitig ab (17,9 % vs. 20,5 %; p = 0,03).

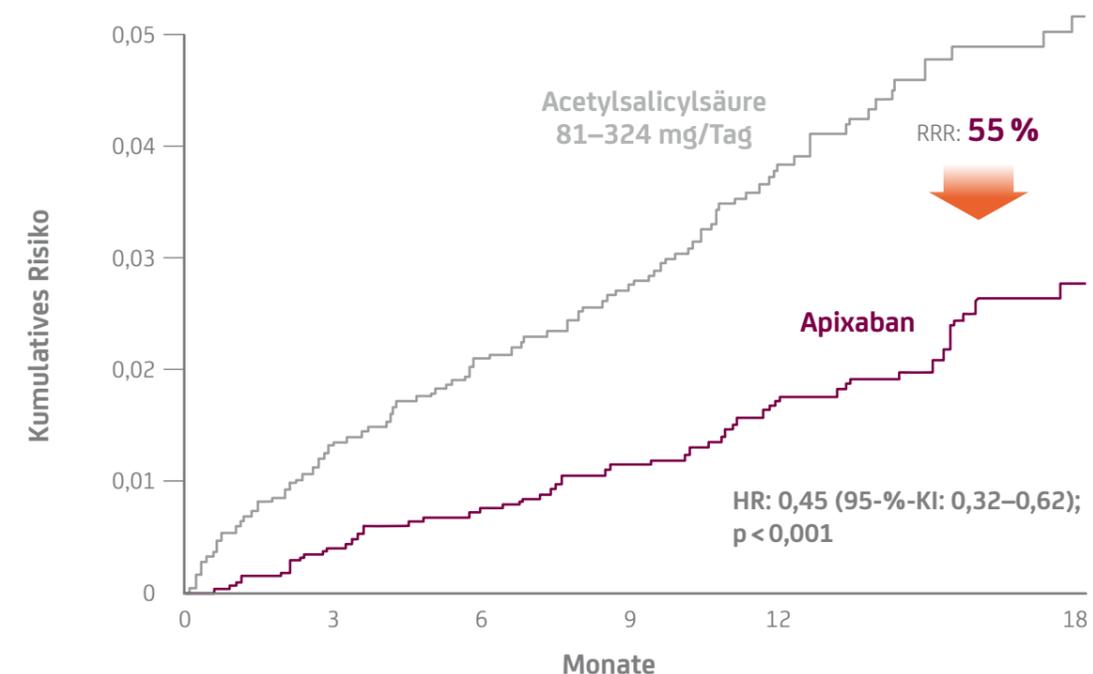
6.1.3.b.3.B Wirksamkeit

Vorzeitige Beendigung der Studie

Im Rahmen der ersten planmäßigen Zwischenauswertung stellte sich heraus, dass die Gruppenverteilung der insgesamt 104 dokumentierten Ereignisse des primären Endpunkts auf einen Vorteil für Apixaban hinwies, dessen Umfang das 4-Fache der Standardabweichung übertraf. Nachdem eine überprüfende Analyse den statistisch signifikanten Vorteil für Apixaban mit einem p-Wert von 0,000002 bestätigt hatte, wurde die Studie aufgrund der Empfehlung des Sicherheits- und Monitoring-Komitees vorzeitig beendet.

In die primäre Auswertung wurden alle Ereignisse eingeschlossen, die bis zum Termin der überprüfenden Analyse aufgetreten waren. Finale Studienvisiten fanden im Zeitraum von etwa 5–11 Wochen nach dem Auswertungstermin statt. Für den Zeitraum zwischen primärer Auswertung und letzter Studienvisite wurden Ereignisse zusätzlich erfasst. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 1,1 Jahre.

Primärer Endpunkt: Bei den mit Apixaban behandelten Patienten traten 49 Schlaganfälle und 2 systemische Embolien auf, das entsprach einer Rate des primären Endpunkts (Schlaganfälle oder systemische Embolien) von 1,6 % pro Jahr. In der ASS-Gruppe kam es mit 105 Schlaganfällen und 13 systemischen Embolien insgesamt zu einer Rate der jährlichen Ereignisse des primären Endpunkts von 3,7 %. Die relative Risikoreduktion betrug 55 % (HR: 0,45; 95%-KI: 0,32–0,62; p < 0,001) (Abbildung 30, Tabelle 20). Die Reduktion von Ereignissen des primären Endpunkts mit Apixaban gegenüber ASS war in vielen vordefinierten Subgruppen wie z. B. Geschlecht, Alter, ASS-Dosis und Herzinsuffizienz-Status konsistent. Weitere Subgruppen-Ergebnisse werden in Kapitel 6.1.3.b.3.D gesondert dargestellt.



Gefährdete Patienten (n)	0	3	6	9	12	18
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615
ASS	2791	2716	2530	2112	1543	628

Abbildung 30: Häufigkeit des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) mit Apixaban im Vergleich zu ASS.

ASS: Acetylsalicylsäure, RRR: relative Risikoreduktion
Modifiziert nach Connolly et al. 2011

Sekundäre Endpunkte: Die Hazard Ratio für Schlaganfälle (jeglicher Art) lag für Apixaban bei 0,46 (95%-KI: 0,33–0,65; p < 0,001). Für ischämische Schlaganfälle betrug die jährliche Rate 1,1 % für Apixaban und 3,0 % für ASS (HR: 0,37; 95%-KI: 0,25–0,55; p < 0,001). Hämorrhagische Schlaganfälle traten in 6 Fällen unter Apixaban und in 9 Fällen unter ASS auf (HR: 0,67; 95%-KI: 0,24–1,88; p = 0,45). Die jährliche Sterberate betrug 3,5 % in der Apixaban- und 4,4 % in der ASS-Gruppe (HR: 0,79; 95%-KI: 0,62–1,02; p = 0,07). Detaillierte Angaben zu den Endpunkten werden in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Wirksamkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu ASS.

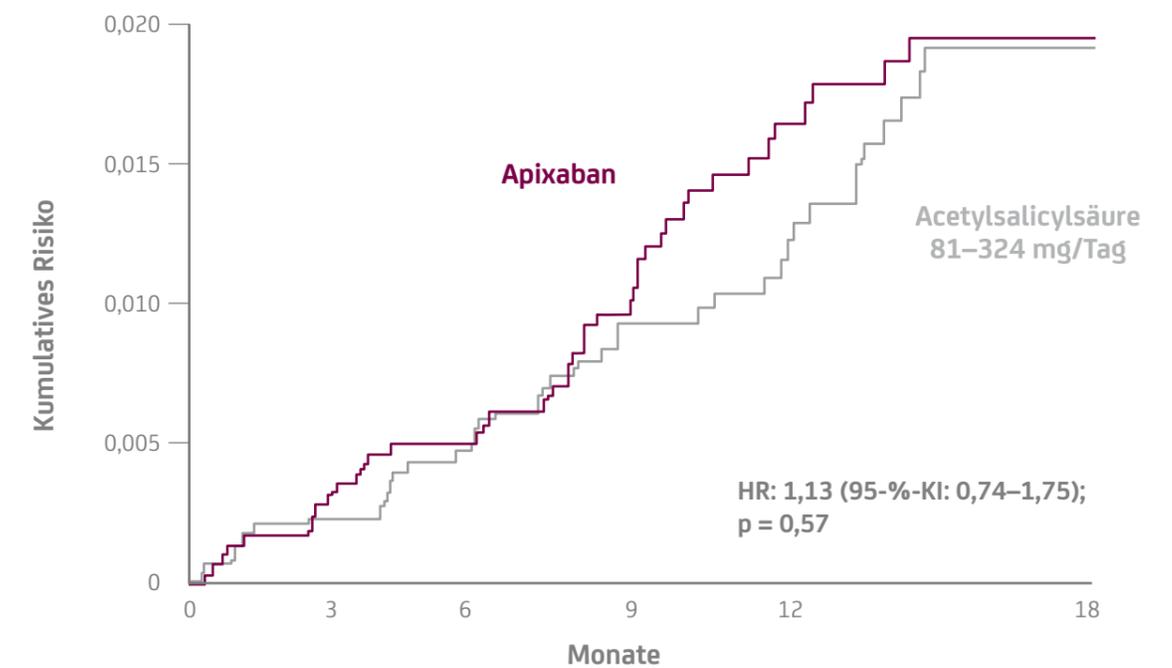
Endpunkte	Apixaban (n = 2808)		ASS (n = 2791)		HR für Apixaban (95%-KI)	p-Wert
	n	%/Jahr	n	%/Jahr		
Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	51	1,6	113	3,7	0,45 (0,32–0,62)	< 0,001
Schlaganfall, systemische Embolie oder Tod	143	4,6	223	7,2	0,64 (0,51–0,78)	< 0,001
Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache	132	4,2	197	6,4	0,66 (0,53–0,83)	< 0,001
Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache oder schwere Blutung	163	5,3	220	7,2	0,74 (0,60–0,90)	0,003
Schlaganfall	49	1,6	105	3,4	0,46 (0,33–0,65)	< 0,001
Ischämisch	35	1,1	93	3,0	0,37 (0,25–0,55)	< 0,001
Hämorrhagisch	6	0,2	9	0,3	0,67 (0,24–1,88)	0,45
Nicht spezifiziert	9	0,3	4	0,1	2,24 (0,69–7,27)	0,18
Tödlich oder mit bleibenden Schäden	31	1,0	72	2,3	0,43 (0,28–0,65)	< 0,001
Systemische Embolie	2	0,1	13	0,4	0,15 (0,03–0,68)	0,01
Myokardinfarkt	24	0,8	28	0,9	0,86 (0,50–1,48)	0,59
Tod						
jeglicher Ursache	111	3,5	140	4,4	0,79 (0,62–1,02)	0,07
vaskulärer Ursache	84	2,7	96	3,1	0,87 (0,65–1,17)	0,37
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	367	12,6	455	15,9	0,79 (0,69–0,91)	< 0,001

ASS: Acetylsalicylsäure
Modifiziert nach Connolly et al. 2011

6.1.3.b.3.c Verträglichkeit

Der wichtige sekundäre Endpunkt schwere Blutungen trat insgesamt 44-mal in der Apixaban-Gruppe auf. Das entspricht einer jährlichen Rate von 1,4 %. Mit einer jährlichen Rate von 1,2 % bei 39 schweren Blutungsereignissen unterschied sich die ASS-Gruppe nicht signifikant ($p = 0,57$) (Abbildung 31). Die Hazard Ratio für schwere Blutungen lag für Apixaban bei 1,13 (95%-KI: 0,74–1,75) gemäß primärer Studienpublikation. Eine spätere Berechnung für das Zulassungsverfahren von Apixaban bestätigte das Ergebnis (HR: 1,54; 95%-KI: 0,96–2,45, $p = 0,0716$) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die Ergebnisse für den wichtigen sekundären Endpunkt schwere Blutungen für Apixaban gegenüber ASS war in vielen vordefinierten Subgruppen wie z. B. Geschlecht, Alter, ASS-Dosis und Herzinsuffizienz-Status konsistent. Weitere Subgruppen-Ergebnisse werden in Kapitel 6.1.3.b.3.D gesondert dargestellt.



Gefährdete Patienten (n)

Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622
ASS	2791	2738	2557	2140	1571	642

Abbildung 31: Häufigkeit des wichtigen sekundären Endpunkts (schwere Blutungen) für Apixaban im Vergleich zu ASS. ASS: Acetylsalicylsäure
Modifiziert nach Connolly et al. 2011

Für klinisch relevante nicht schwere Blutungen war ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied zu beobachten (HR für Apixaban: 1,15; 95%-KI: 0,86–1,54; $p = 0,35$). Die Hazard Ratio für geringfügige Blutungen betrug 1,24 (95%-KI: 1,00–1,53; $p = 0,05$). Details zu den Blutungsereignissen zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Häufigkeit von Blutungsereignissen mit Apixaban im Vergleich zu ASS.

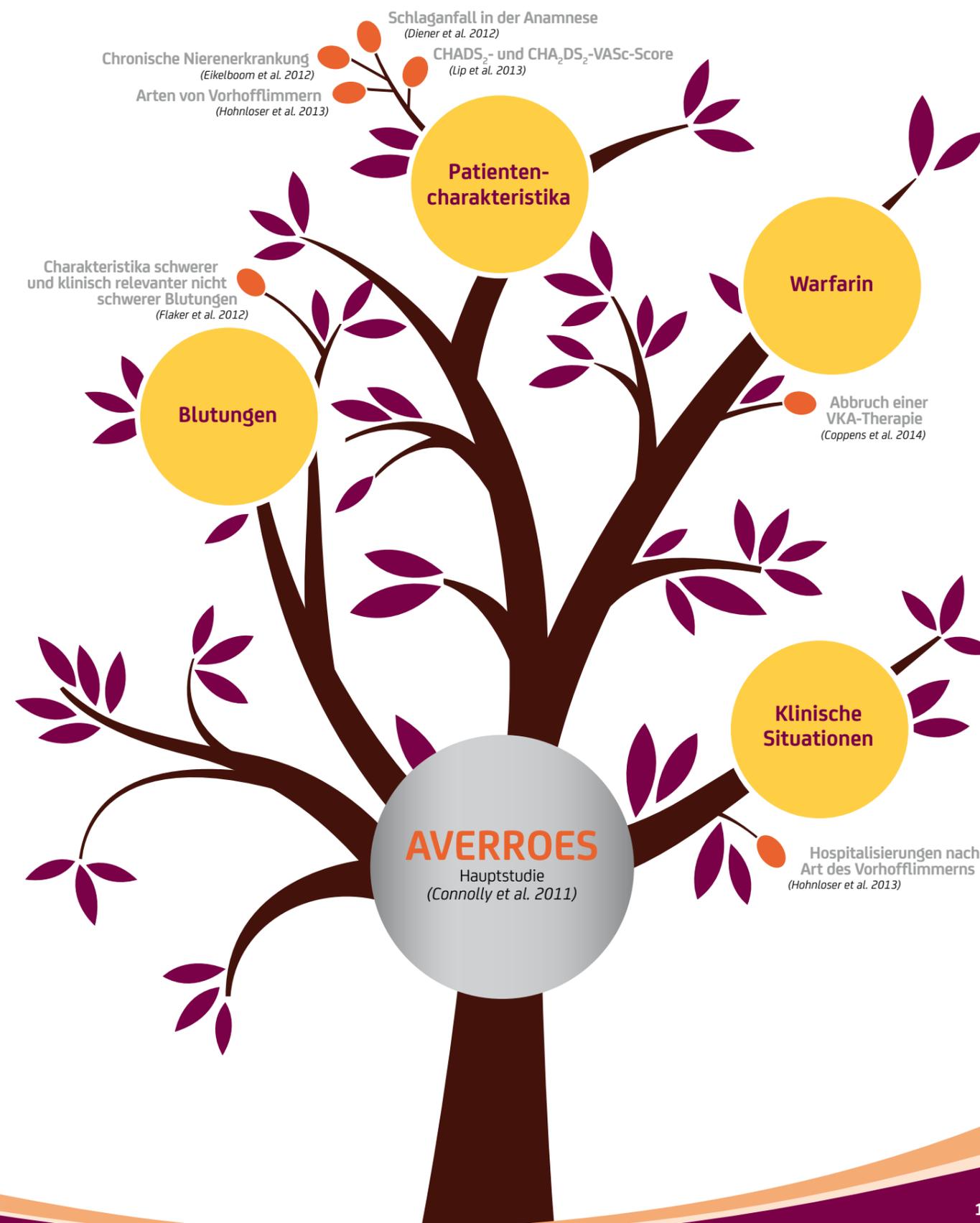
Blutungen	Apixaban (n = 2808)		ASS (n = 2791)		HR für Apixaban	p-Wert
	n	%/Jahr	n	%/Jahr		
Schwer	44	1,4	39	1,2	1,13 (0,74–1,75)	0,57
Intrakraniell	11	0,4	13	0,4	0,85 (0,38–1,90)	0,69
Subdural	4	0,1	2	0,1	–	–
Sonst. intrakranielle	1	<0,1	2	0,1	–	–
Extrakraniell oder nicht spez.	33	1,1	27	0,9	1,23 (0,74–2,05)	0,42
Gastrointestinal	12	0,4	14	0,4	0,86 (0,40–1,86)	0,71
Nicht gastrointestinal	20	0,6	13	0,4	1,55 (0,77–3,12)	0,22
Tödlich	4	0,1	6	0,2	0,67 (0,19–2,37)	0,53
Klinisch relevant nicht schwer	96	3,1	84	2,7	1,15 (0,86–1,54)	0,35
Geringfügig	188	6,3	153	5,0	1,24 (1,00–1,53)	0,05

ASS: Acetylsalicylsäure
Modifiziert nach Connolly et al. 2011

Betrachtet man den klinischen Netto-Nutzen (kombinierter Endpunkt, der folgende Ereignisse einschließt: Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt, vaskulär bedingter Tod oder schwere Blutungen), so ergibt sich für die Intention-to-treat-Population eine Gesamt-Ereignisrate von jährlich 5,3 % bzw. von 7,2 % mit einer Hazard Ratio von 0,74 für Apixaban (95%-KI: 0,60–0,90, $p = 0,003$) (Tabelle 20).

Die Raten der schweren unerwünschten Ereignisse waren mit Apixaban gegenüber ASS reduziert (22 % vs. 27 %; $p < 0,001$). Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf die Reduktion vaskulärer ZNS-Erkrankungen unter Apixaban zurückzuführen.

6.1.3.b.3.d Subgruppenanalysen



6.1.3.b.3.d.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese

Diener HC et al. *Lancet Neurol* 2012;11(3):225–231

Zusammenfassung

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, insbesondere wenn sie bereits einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten haben.

In der AVERROES-Studie verringerte Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien signifikant, bei vergleichbarer Rate schwerer oder intrakranieller Blutungen. Eine vorab geplante Subgruppenanalyse zeigte, dass Apixaban die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien im Vergleich zu ASS konsistent senkt bei einer ähnlichen Rate von schweren Blutungen, und zwar unabhängig von einem Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Methodik

Diese präspezifizierte Subgruppenanalyse verglich die Ereignisraten von Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese mit den Ereignisraten bei Patienten ohne entsprechende Anamnese bei Behandlung mit Apixaban oder ASS mithilfe von Cox-Modellen.

Ergebnisse

Bei 374 (13 %) der 2789 Patienten der ASS-Gruppe war ein Schlaganfall oder eine TIA aus der Anamnese bekannt, in der Apixaban-Gruppe waren es 390 (14 %) von 2807 Patienten. Die Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese waren älter und wiesen höhere CHADS₂-Scores auf, hatten aber seltener eine Hypertonie als Patienten ohne entsprechende Anamnese.

Allgemein waren Schlaganfälle oder systemische Embolien (HR: 2,38; 95%-KI: 1,66–3,34; $p < 0,0001$) sowie alle anderen vaskulären Endpunkte mit Ausnahme des Myokardinfarkts bei zerebrovaskulär vorbelasteten Patienten häufiger. Auch die Gesamtmortalität war erhöht (HR: 1,61; 95%-KI: 1,17–2,18; $p = 0,004$). Schwere Blutungen wurden bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese häufiger beobachtet als bei Patienten ohne eine entsprechende Vorgeschichte (HR: 2,88; 95%-KI: 1,77–4,55; $p < 0,0001$).

Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien war bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit Apixaban im Vergleich zu ASS konsistent niedriger, unabhängig von einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese (Abbildung 32). Die Ergebnisse für schwere Blutungen und für die Gesamtmortalität waren bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit Apixaban und ASS vergleichbar, unabhängig von einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese (Abbildung 33).

Für den primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese kam es in der Apixaban-Gruppe zu 10 Schlaganfällen oder systemischen Embolien (2,39 %/Jahr), in der ASS-Gruppe waren es 33 Ereignisse (9,16 %/Jahr; HR: 0,29; 95%-KI: 0,15–0,60). Das 1-Jahres-Risiko verringerte sich unter Apixaban um 73 %.
- Bei Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese kam es in der Apixaban-Gruppe zu 41 Schlaganfällen oder systemischen Embolien (1,68 %/Jahr), in der ASS-Gruppe waren es 80 derartige Ereignisse (3,06 %/Jahr; HR: 0,51; 95%-KI: 0,35–0,74). Das 1-Jahres-Risiko verringerte sich unter Apixaban um 45 %.
- Der p-Wert für die Interaktion betrug 0,17.

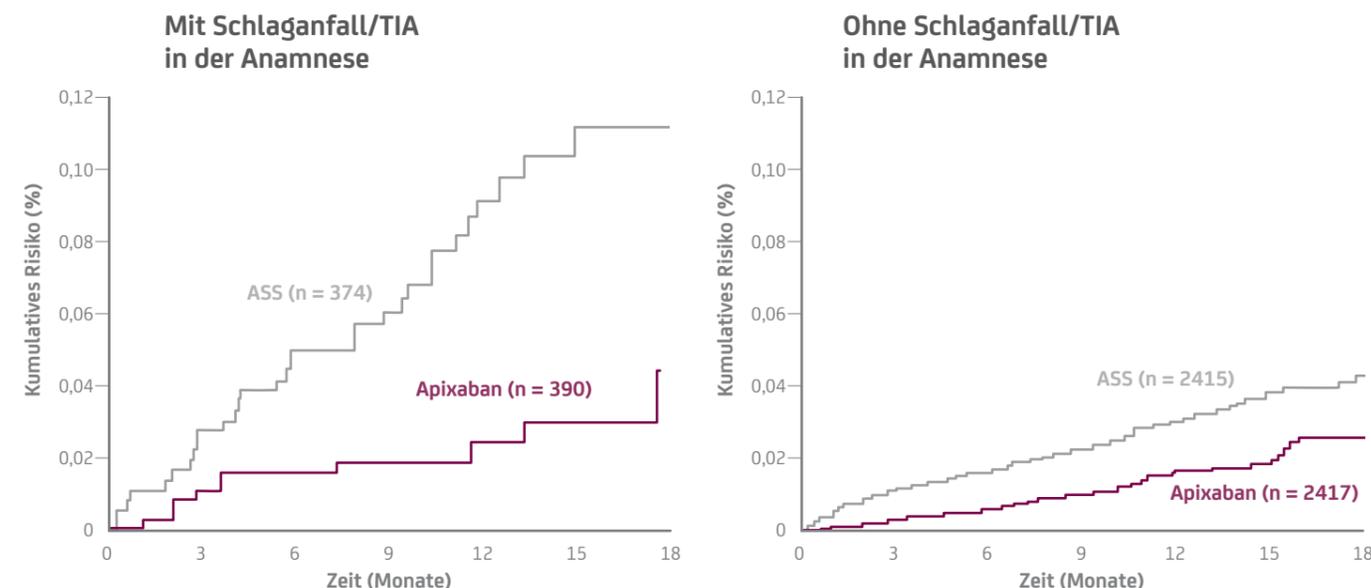


Abbildung 32: Ereignisse des primären Endpunkts (Schlaganfälle oder systemische Embolien) bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (links) und bei Patienten ohne entsprechende Anamnese (rechts).

ASS: Acetylsalicylsäure
Modifiziert nach Diener et al. 2012

Bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA würden pro 100 Patienten, die 1 Jahr lang mit Apixaban behandelt werden, im Vergleich zu ASS 6,4 Schlaganfälle oder systemische Embolien verhindert werden. Daraus ergibt sich eine NNT (Number Needed to Treat) von 16 (95%-KI: 10–36). Bei Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese würden gegenüber ASS pro 100 Patienten 1,4 Ereignisse des primären Endpunkts verhindert werden. Daraus ergibt sich eine NNT von 74 (95%-KI: 44–241).

Für den sekundären Endpunkt schwere Blutungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese kam es in der Apixaban-Gruppe zu 14 schweren Blutungen (4,10 %/Jahr), in der ASS-Gruppe waren es 11 Ereignisse (2,89 %/Jahr; HR: 1,28; 95%-KI: 0,58–2,82).
- Bei Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Anamnese kam es in der Apixaban-Gruppe zu 30 schweren Blutungen (1,26 %/Jahr), in der ASS-Gruppe waren es 28 derartige Ereignisse (0,98 %/Jahr; HR: 1,08; 95%-KI: 0,64–1,80).
- Der p-Wert für Interaktion betrug 0,73.

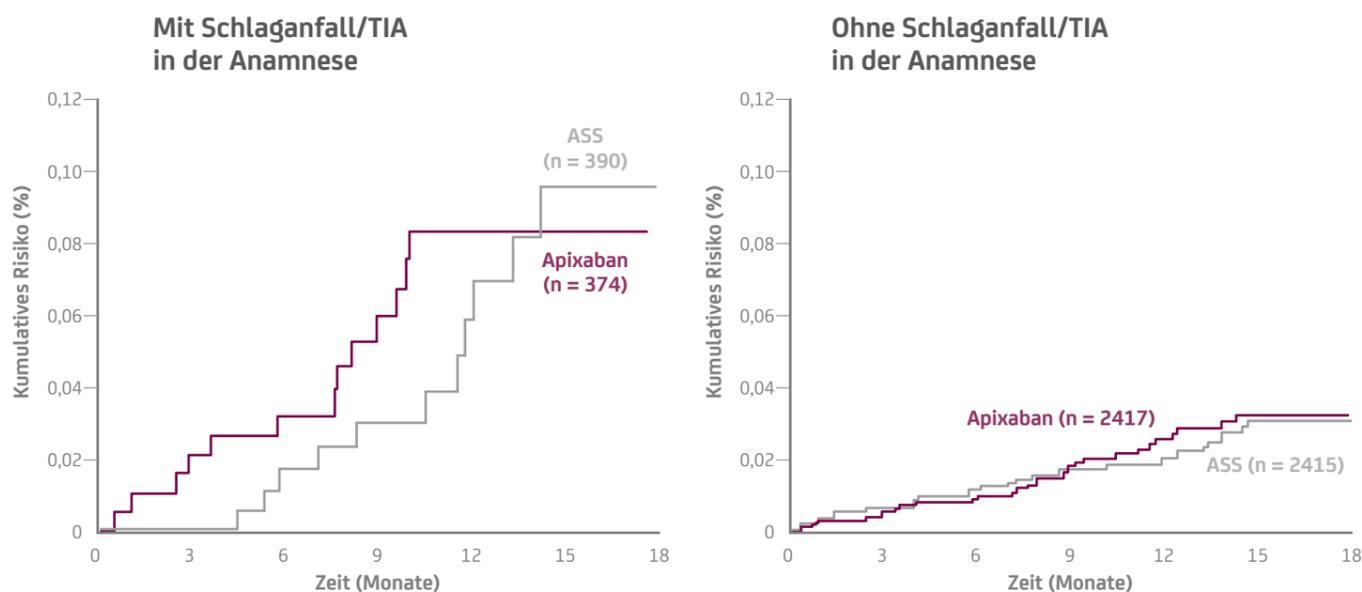


Abbildung 33: Ereignisse des sekundären Endpunkts schwere Blutungen bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (links) und bei Patienten ohne entsprechende Anamnese (rechts).

ASS: Acetylsalicylsäure

Modifiziert nach Diener et al. 2012

6.1.3.b.3.D.2 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit einer chronischen Nierenerkrankung Eikelboom JW et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21(6):429–435

Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist häufig mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) assoziiert. Apixaban wird zu 27% über die Nieren ausgeschieden und könnte deshalb bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren. Diese Subgruppenanalyse der AVERROES-Studie zeigte jedoch, dass Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) reduzierte, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg schwerer Blutungen kam, unabhängig vom Vorliegen einer CKD des Stadiums III (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²).

Methodik

Anhand der Daten aus der AVERROES-Studie wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit oder ohne CKD Stadium III (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 30–59 ml/min/1,73 m²) mit ASS durch Einsatz von Cox-Modellen verglichen. Zudem wurde analysiert, ob eine vorliegende CKD die Einschätzung des Schlaganfallrisikos anhand des CHADS₂-Scores und das Risiko für schwere Blutungen beeinflusst.

Ergebnisse

Serumkreatinin-Werte für die Berechnung der eGFR waren für 5595 Patienten verfügbar. Die mittlere eGFR betrug 69 ml/min/1,73 m². Bei 1697 Patienten (30 %) wurde eine CKD im Stadium III diagnostiziert (mittlere eGFR: 49 ml/min/1,73 m²). Bei nur 70 (1%) der Patienten wurde eine CKD im Stadium IV diagnostiziert (eGFR: 15–29 ml/min/1,73 m²).

Patienten mit CKD Stadium III waren älter (Durchschnittsalter: 75 vs. 68 Jahre), hatten signifikant häufiger Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz und/oder einen Schlaganfall in der Anamnese (jeweils $p < 0,01$). Nach Adjustierung für den CHADS₂-Score mittels multivariater Analyse erwies sich die CKD im Stadium III als unabhängiger Prädiktor für Schlaganfälle oder systemische Embolien (HR: 1,6; $p < 0,01$) und schwere Blutungen (HR: 2,2; $p = 0,02$).

In der Studienpopulation mit CKD Stadium III war der CHADS₂-Score ein Prädiktor für den primären Endpunkt (Schlaganfälle oder systemische Embolien; $p = 0,0002$) und Tod (sekundärer Endpunkt; $p < 0,0001$), aber nicht für schwere Blutungen (sekundärer Endpunkt; $p = 0,1$).

Die Häufigkeit eines Ereignisses des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) verhielt sich in der ASS-Gruppe, jedoch nicht in der Apixaban-Gruppe umgekehrt proportional zur eGFR. Für die Rate der schweren Blutungen wurde in beiden Gruppen ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur eGFR beobachtet.

Bei Patienten mit CKD im Stadium III verringerte die Behandlung mit Apixaban die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien im Vergleich zu ASS um 68 %. Es gab keine signifikante Differenz bei der Häufigkeit schwerer Blutungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ereignisraten bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS in Abhängigkeit der Nierenfunktion.

Ereignis	Ereignisraten % pro Jahr (n/N)		Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Apixaban	ASS		
Schlaganfälle/ systemische Embolien				p für Interaktion = 0,01
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	1,7 (34/1917)	2,8 (60/1911)	0,57 (0,37–0,87)	0,009
CKD Stadium III*	1,8 (17/857)	5,6 (51/840)	0,32 (0,18–0,55)	< 0,001
Schwere Blutungen				p für Interaktion = 0,82
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	0,9 (19/1917)	0,8 (18/1911)	1,1 (0,56–2,0)	0,85
CKD Stadium III*	2,5 (24/857)	2,2 (20/840)	1,2 (0,65–2,1)	0,58
Alle Todesfälle				p für Interaktion = 0,39
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	2,3 (49/1917)	3,3 (71/1911)	0,70 (0,49–1,0)	0,05
CKD Stadium III*	6,2 (59/857)	7,1 (66/840)	0,86 (0,61–1,2)	0,42

* eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²

ASS: Acetylsalicylsäure; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Modifiziert nach Eikelboom et al. 2012

6.1.3.b.3.d.3 Hospitalisierungen bei Apixaban- und ASS-Behandlung für unterschiedliche Arten des nicht-valvulären Vorhofflimmerns

Hohnloser SH et al. Eur Heart J 2013;34(35):2752–2759

Zusammenfassung

Stationäre Einweisungen sind einer der größten Kostenfaktoren bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus. Wie diese Subgruppenanalyse der AVERROES-Studie zeigte, ist die Behandlung mit Apixaban mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen verbunden als die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS). Der Unterschied beruhte vor allem auf weniger Hospitalisierungen aufgrund von Schlaganfällen oder systemischen Embolien unter Apixaban. Patienten mit paroxysmalem nicht-valvulären Vorhofflimmern wurden signifikant häufiger zur Behandlung des VHF hospitalisiert, und Patienten mit permanentem VHF wurden signifikant häufiger aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert.

Methodik

In dieser Sekundäranalyse der AVERROES-Studiendaten wurde der Einfluss einer Apixaban-Behandlung auf Inzidenz, Ursachen und prognostische Implikationen stationärer Aufenthalte im Vergleich zu ASS mit Cox-Modellen untersucht. Die Hospitalisierungen wurden mit einem speziellen Prüfbo-gen erfasst, Endpunkt war der Zeitraum zwischen Randomisierung und der ersten Klinikeinweisung.

Ergebnisse

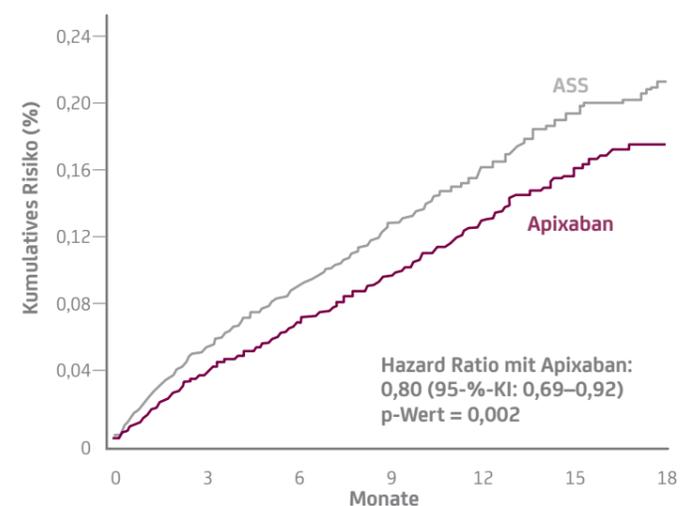
Während der Beobachtungszeit von im Mittel 1,1 Jahren wurden 800 Patienten mindestens einmal mit kardiovaskulärer Indikation stationär aufgenommen, davon 358 in der Apixaban-Gruppe (12,3 %/Jahr) und 442 in der ASS-Gruppe (15,4 %/Jahr). Die Hazard Ratio für eine kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung für die Behandlung mit Apixaban lag damit bei 0,80 (95%-KI: 0,69–0,92; $p = 0,002$) (Abbildung 34).

In der ASS-Gruppe wurden 90, in der Apixaban-Gruppe 41 Patienten wegen eines Schlaganfalls stationär aufgenommen, davon waren 76 bzw. 32 Schlaganfälle ischämisch. Mit einer Rate von 2,9 %/Jahr gegenüber 1,3 %/Jahr lag die Hazard Ratio der Hospitalisierungen aufgrund eines Schlaganfalls für Apixaban bei 0,45 (95%-KI: 0,31–0,65; $p < 0,001$).

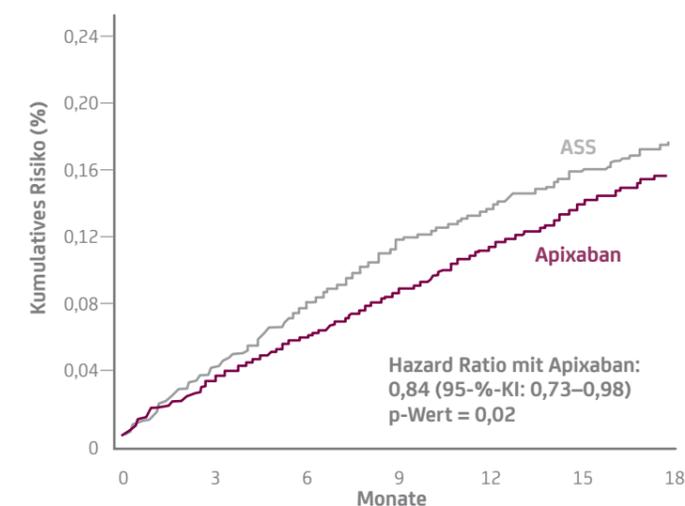
Die Hazard Ratio für andere nicht Schlaganfall-bezogene kardiovaskuläre Krankenhauseinweisungen mit Apixaban-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit ASS betrug 0,87 (95%-KI: 0,75–1,01; $p = 0,06$). Eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund extrazerebraler embolischer Ereignisse unter Apixaban im Vergleich zu ASS wurde beobachtet (HR: 0,17; 95%-KI: 0,03–0,61; $p = 0,005$).

Nicht kardiovaskulär bedingte stationäre Einweisungen waren in der Apixaban-Gruppe (319; 10,9 %/Jahr) ebenfalls seltener als in der ASS-Gruppe (374; 12,9 %/Jahr; HR: 0,84; 95%-KI: 0,73–0,98; $p = 0,02$) (Abbildung 34).

Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen



Nicht kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen



Anzahl mit Risiko	Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen						Nicht kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen							
	0	3	6	9	12	15	18	0	3	6	9	12	15	18
ASS	2791	2613	2365	1925	1376	926	541	2791	2642	2384	1931	1384	927	559
Apixaban	2808	2666	2421	1944	1373	933	533	2808	2677	2434	1954	1382	929	541

Abbildung 34: Kardiovaskulär bedingte (links) und nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen (rechts) bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS.

ASS: Acetylsalicylsäure
Modifiziert nach Hohnloser et al. 2013

Allgemein waren erhöhtes Alter (≥ 75 Jahre) in der Anamnese und die Einnahme von Antiarrhythmika unabhängig voneinander Prädiktoren für eine kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisung. Die Behandlung mit Apixaban war der einzige unabhängige Prädiktor für eine geringere Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (HR: 0,81; 95%-KI: 0,70–0,93; $p = 0,003$).

Prädiktoren für Mortalität waren ein erhöhtes Alter (≥ 75 Jahre), ein höherer CHADS₂-Score und kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen. Eine Behandlung mit Betablockern und Antiarrhythmika war in dieser Analyse protektiv. Die Behandlung mit ASS oder Apixaban war kein Prädiktor für die Mortalität.

Die beobachteten jährlichen Raten für kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen waren für Patienten mit paroxysmalem VHF 15,5 %, mit persistierendem VHF 14,9 % und mit permanentem VHF 12,5 % ($p = 0,02$). Die erhöhten Einweisungen bei Patienten mit paroxysmalem VHF waren auf die Behandlung von nicht-valvulärem VHF zurückzuführen (z. B. Kardioversion). Es traten mehr Einweisungen aufgrund von Schlaganfällen bei Patienten mit persistierendem und permanentem VHF auf, und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz waren häufiger bei Patienten mit permanentem VHF. Die Behandlungseffekte von Apixaban waren unabhängig von der Art des nicht-valvulären VHF.

6.1.3.b.3.d.4 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von einer zuvor abgebrochenen VKA-Behandlung

Coppens M et al. *Eur Heart J* 2014;35(28):1856–1863

Zusammenfassung

In der AVERROES-Studie verringerte Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) die Rate des primären Endpunkts (Schlaganfälle oder systemische Embolien) signifikant, ohne die Rate von schweren und intrakraniellen Blutungen (sekundäre Endpunkte) zu erhöhen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu ASS waren konsistent, unabhängig von einer zuvor abgebrochenen VKA-Behandlung. Der spezifische Grund für den Behandlungsabbruch beeinflusste das Ergebnis nicht.

Methodik

In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden die Ereignisraten bei Apixaban- oder ASS-Behandlung für Patienten mit einer zuvor abgebrochenen Behandlung mit einem VKA mit denen verglichen, die aufgrund einer antizipierten Nicht-Eignung zuvor keine Prophylaxe mit einem VKA erhalten hatten. Zusätzlich wurde auf mögliche Interaktionen von Alter, Geschlecht, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), CHADS₂-Score, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese, ASS-Dosis, Herzinsuffizienz sowie Indikation und Dauer einer früheren VKA-Gabe sowie früheren Blutungen und Qualität der INR (International Normalized Ratio)-Kontrolle mit der Art der Behandlung für klinische Endpunkte getestet.

Ergebnisse

Von den in der AVERROES-Studie randomisierten Patienten hatten 2216 (40 %) zuvor eine Behandlung mit VKA abgebrochen und 3383 (60 %) hatten zuvor keine VKA-Behandlung erhalten. Hauptgründe für das Absetzen der VKA-Prophylaxe waren schlecht einstellbarer INR (42 %), Weigerung des Patienten (37 %) und Blutungen unter VKA (8 %).

Patienten mit abgebrochener VKA-Behandlung waren im Vergleich zu denen, für die VKA voraussichtlich für ungeeignet gehalten worden war, älter (mittleres Alter: 70,3 vs. 69,7 Jahre; $p = 0,01$), häufiger männlich (60 % vs. 58 %; $p = 0,04$), hatten einen höheren Body-Mass-Index (BMI) (28,9 vs. 27,9 kg/m²; $p < 0,001$), häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer eGFR zwischen 25 und 50 ml/min (17 % vs. 15 %; $p = 0,004$), hatten öfter einen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (15 % vs. 13 %; $p = 0,02$) und weniger oft eine Herzinsuffizienz (35 % vs. 42 %; $p < 0,001$). Beide Gruppen hatten einen ähnlichen CHADS₂-Score (2,1 vs. 2,0; $p = 0,40$).

Der Effekt von Apixaban war im Vergleich zu ASS sowohl für die Prävention von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (p für Interaktion = 0,13) als auch für schwere Blutungen (p für Interaktion = 0,74) in beiden Gruppen konsistent (Tabelle 23).

Bei Patienten mit abgebrochener VKA-Behandlung reduzierte Apixaban das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien um 68 % (Ereignisrate: 1,4 %/Jahr vs. 4,2 %/Jahr; HR: 0,32; 95%-KI: 0,19–0,56; $p < 0,001$), bei einer ähnlichen Rate von schweren Blutungen in beiden Gruppen (Ereignisrate: 1,8 %/Jahr vs. 1,7 %/Jahr; HR: 1,06; 95%-KI: 0,58–1,93; $p = 0,84$).

Tabelle 23: Inzidenz und relatives Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie schwere Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu ASS nach früherer Behandlung mit VKA.

Endpunkt	ASS			Apixaban			Apixaban versus ASS		
	N	n	Rate pro 100 Patienten-jahre	N	n	Rate pro 100 Patienten-jahre	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion
Schlaganfall oder systemische Embolie									
Alle	2791	113	3,7	2808	51	1,6	0,45 (0,32–0,62)	<0,001	0,13
Fehlgeschlagene VKA-Therapie	1107	52	4,2	1109	17	1,4	0,32 (0,19–0,56)	<0,001	
Als für eine VKA-Therapie ungeeignet eingestuft	1684	61	3,3	1699	34	1,8	0,55 (0,36–0,84)	0,005	
Schwere Blutungen									
Alle	2791	39	1,2	2806	44	1,4	1,13 (0,74–1,75)	0,57	0,74
Fehlgeschlagene VKA-Therapie	1107	21	1,7	1109	22	1,8	1,06 (0,58–1,93)	0,84	
Als für eine VKA-Therapie ungeeignet eingestuft	1684	18	1,0	1699	22	1,2	1,22 (0,66–2,31)	0,52	

N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse
 ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonisten
 Modifiziert nach Coppens et al. 2014

In der Gruppe der Patienten, bei denen wegen früherer Blutungen auf eine VKA-Behandlung verzichtet worden war, waren sowohl Schlaganfälle oder systemische Embolien als auch schwere Blutungen häufiger als bei Patienten ohne frühere Blutungsereignisse. Dennoch war Apixaban gegenüber ASS im Hinblick auf Schlaganfälle oder systemische Embolien sowohl bei diesen Hochrisikopatienten als auch bei Patienten, bei denen die INR-Kontrolle nicht gelang, überlegen, bei vergleichbarer Häufigkeit schwerer Blutungen.

Abgesehen von Untergruppen mit einer kleinen Anzahl von Endpunktereignissen waren das Wirksamkeitsergebnis und die Rate schwerer Blutungen unter einer Apixaban-Behandlung über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich der Gründe, aus denen VKA für ungeeignet gehalten wurden, sowie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, CHADS₂-Score, Schlaganfall-Anamnese, Herzinsuffizienz oder ASS-Dosis.

6.1.3.b.3.d.5 Lokalisation und Prädiktoren für schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Flaker GC et al. *Stroke* 2012;43(12):3291–3297

Zusammenfassung

In der AVERROES-Studie hatten Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) bei der Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Apixaban vergleichbare Raten für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen. Diese Subgruppenanalyse zeigte, dass die Lokalisation der Blutungen und die prädiktiven Faktoren für eine Blutung bei der Behandlung mit Apixaban und ASS ähnlich waren. Das gegenüber ASS günstigere Nutzen-Risiko-Verhältnis von Apixaban wurde nicht vom Grad des Schlaganfallrisikos (gemäß CHADS₂-Score) bei Studienbeginn beeinflusst.

Methodik

Die schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen wurden im Hinblick auf ihre Lokalisation genauer analysiert. Gleichzeitig wurde untersucht, welche klinischen Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen unter Apixaban bzw. unter ASS angesehen werden können.

Ergebnisse

Die Rate schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen lag bei der Behandlung mit Apixaban bei 4,5 %/Jahr und mit ASS bei 3,8 %/Jahr (HR: 1,18; 95%-KI: 0,92–1,51; p = 0,19). Die anatomischen Lokalisationen der schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen waren vergleichbar bei der Behandlung mit ASS und mit Apixaban. Am häufigsten traten bei beiden Substanzen gastrointestinale Blutungen auf (1,35 %/Jahr mit Apixaban bzw. 1,25 %/Jahr mit ASS).

In einer multivariaten Analyse wurden zwei statistisch signifikante unabhängige Faktoren identifiziert, die in beiden Behandlungsgruppen für schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen prädiktiv waren:

- die Verwendung von ASS zusätzlich zur Studienmedikation in mehr als 50 % des Studienzeitraums (p = 0,02 für beide Behandlungsgruppen) und
- tägliches oder gelegentliches Nasenbluten (p = 0,01 für ASS und p = 0,02 für Apixaban).

Zusätzlich waren für schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen in der ASS-Gruppe die Hämoglobinwerte (p = 0,02), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (p = 0,03) und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (≥ 60 ml/min vs. < 60 ml/min; p = 0,04) prädiktiv. Für schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen in der Apixaban-Gruppe war ein Alter ≥ 75 Jahre ein Prädiktor (p = 0,01) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Multivariate Analyse der Prädiktoren für den zusammengesetzten Endpunkt von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen in den Behandlungsgruppen mit Apixaban und ASS.

Merkmal	ASS (n = 2791)		Apixaban (n = 2808)	
	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
Alter ≥ 75 Jahre	1,32 (0,88–1,98)	0,18	1,60 (1,10–2,32)	0,01
Weiblich	0,82 (0,54–1,23)	0,33	0,96 (0,66–1,39)	0,82
Alkoholkonsum ≥ 1x pro Woche	1,08 (0,68–1,66)	0,74	0,98 (0,64–1,49)	0,94
Anamn. Schlaganfall oder TIA	1,07 (0,61–1,75)	0,81	1,49 (0,95–2,25)	0,08
Behandelter Bluthochdruck	0,78 (0,48–1,33)	0,35	1,49 (0,89–2,68)	0,13
Herzinsuffizienz oder LVEF ≤ 35 %	0,90 (0,61–1,32)	0,59	0,85 (0,59–1,21)	0,37
pAVK	2,30 (1,11–4,27)	0,03	1,89 (0,73–4,00)	0,17
Behandelter Diabetes	0,96 (0,59–1,49)	0,85	1,08 (0,69–1,62)	0,74
Klassifikation des Vorhofflimmerns	–	0,43	–	0,19
Persistierend vs. paroxysmal	0,85 (0,47–1,50)	–	0,98 (0,61–1,55)	–
Permanent vs. paroxysmal	1,18 (0,76–1,85)	–	0,72 (0,48–1,08)	–
Malignom-Anamnese	0,96 (0,46–1,79)	0,91	1,30 (0,73–2,18)	0,36
Frühere Ohnmacht	0,62 (0,32–1,09)	0,10	1,12 (0,70–1,72)	0,64
Tägl./gelegtl. Nasenbluten	2,47 (1,26–4,42)	0,01	2,10 (1,11–3,65)	0,02
Hämorrhoiden	1,38 (0,75–2,38)	0,29	1,29 (0,76–2,08)	0,33
ASS (zusätzl. zur Studienmedikation) > 50 % der Zeit	1,89 (1,13–3,02)	0,02	1,75 (1,09–2,70)	0,02
Hämoglobin (als kont. Variable)	0,621 (0,419–0,922)	0,02	0,745 (0,516–1,077)	0,12
eGFR ≥ 60 vs. < 60 ml/min/1,73 m ²	0,66 (0,44–0,98)	0,04	0,78 (0,54–1,13)	0,19

ASS: Acetylsalicylsäure; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke
Modifiziert nach Flaker et al. 2012

Unabhängig vom CHADS₂-Score war die Reduktion der Rate ischämischer Schlaganfälle, unklassifizierter Schlaganfälle oder systemischer Embolien bei der Behandlung mit Apixaban größer als mit ASS (p-Wert für Interaktion = 0,37). Unabhängig vom CHADS₂-Score war die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS mit einer vergleichbaren Rate schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen assoziiert (p-Wert für Interaktion = 0,21).

6.1.3.b.3.d.6 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Schlaganfallrisiko (CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc)

Lip GY et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):31–38

Zusammenfassung

In der AVERROES-Studie verringerte Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) die Rate des primären Endpunkts (Schlaganfälle oder systemische Embolien) signifikant, bei vergleichbarer Rate von schweren und intrakraniellen Blutungen (sekundäre Endpunkte). Diese Subgruppenanalyse zeigte, dass die Wirksamkeit von Apixaban und die Rate schwerer Blutungen über alle Schlaganfall-Risikogruppen (gemäß CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score) hinweg konsistent waren.

Methodik

Die Raten für ischämische Schlaganfälle und schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre wurden für die Schlaganfall-Risiko-Scores CHADS₂ und CHA₂DS₂-VASc berechnet. Der Einfluss der Risiko-Scores auf die Raten von ischämischen Schlaganfällen und schweren Blutungen in Abhängigkeit von einer Behandlung mit Apixaban oder ASS wurde mittels univariater Cox-Regressionsmodelle untersucht.

Ergebnisse

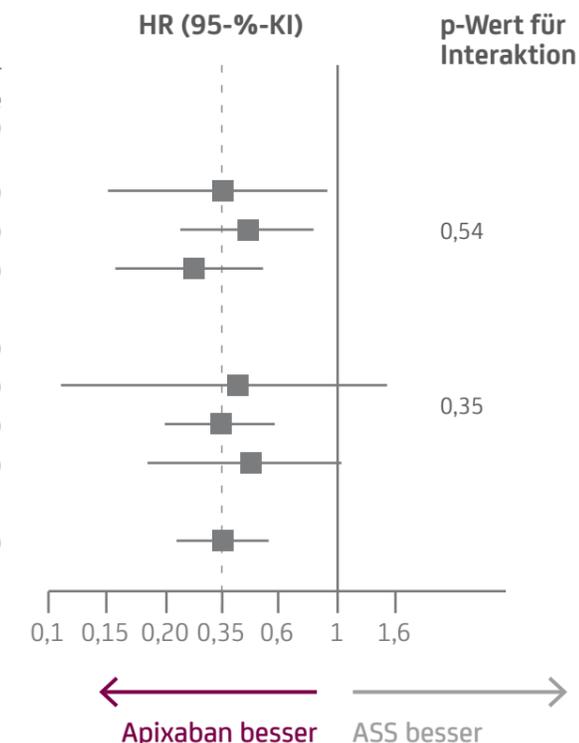
In beiden Behandlungsgruppen lag der mittlere CHADS₂-Score bei 2,1 und der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score bei 3,2.

Gemäß CHADS₂-Score wurden 0,3 % aller Patienten mit geringem (CHADS₂ = 0), 71,7 % aller Patienten mit mittlerem (CHADS₂ = 1) und 28,1 % aller Patienten mit hohem (CHADS₂ = 2–6) Risiko eingestuft. Gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score wurden < 0,1 % mit geringem (CHA₂DS₂-VASc = 0), 10,5 % mit mittlerem (CHA₂DS₂-VASc = 1) und 89,5 % mit hohem (CHA₂DS₂-VASc = 2–8) Risiko eingestuft. Mit zunehmenden CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Scores stieg in beiden Behandlungsgruppen die Rate ischämischer Schlaganfälle signifikant an (p < 0,001 [ASS], p = 0,004 [Apixaban] für CHADS₂; p < 0,001 [ASS], p < 0,001 [Apixaban] für CHA₂DS₂-VASc). Der CHA₂DS₂-VASc-Score war im Vergleich zum CHADS₂-Score mit der Rate für ischämische Schlaganfälle stärker assoziiert.

Weder im Hinblick auf die Rate ischämischer Schlaganfälle noch auf die Rate schwerer Blutungen wurde eine Heterogenität bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS in Abhängigkeit des Schlaganfallrisikos (dokumentiert als CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-VASc-Score) beobachtet (p-Wert für Interaktionen nicht signifikant) (Abbildung 35).

Ischämischer Schlaganfall

	ASS		Apixaban	
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse (%/Jahr)	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse (%/Jahr)
CHADS ₂ -Score 0–1	1022	16 (1,4)	1004	6 (0,5)
CHADS ₂ -Score 2	954	33 (3,1)	1044	17 (1,4)
CHADS ₂ -Score 3–6	812	44 (5,0)	758	12 (1,5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 0–1	312	5 (1,4)	277	0 (0)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 2	660	7 (0,9)	689	3 (0,4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 3–5	1616	62 (3,5)	1659	24 (1,3)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 6–8	200	19 (8,6)	181	8 (4,2)
Gesamt	2788	93 (3,0)	2806	35 (1,1)



Schwere Blutungen

	ASS		Apixaban	
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse (%/Jahr)	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse (%/Jahr)
CHADS ₂ -Score 0–1	1022	6 (0,5)	1004	6 (0,5)
CHADS ₂ -Score 2	954	14 (1,3)	1044	14 (1,2)
CHADS ₂ -Score 3–6	812	19 (2,1)	758	24 (2,9)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 0–1	312	2 (0,6)	277	1 (0,3)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 2	660	4 (0,5)	689	5 (0,7)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 3–5	1616	24 (1,3)	1659	29 (1,6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 6–8	200	9 (4,1)	181	9 (4,7)
Gesamt	2788	39 (1,3)	2806	44 (1,4)

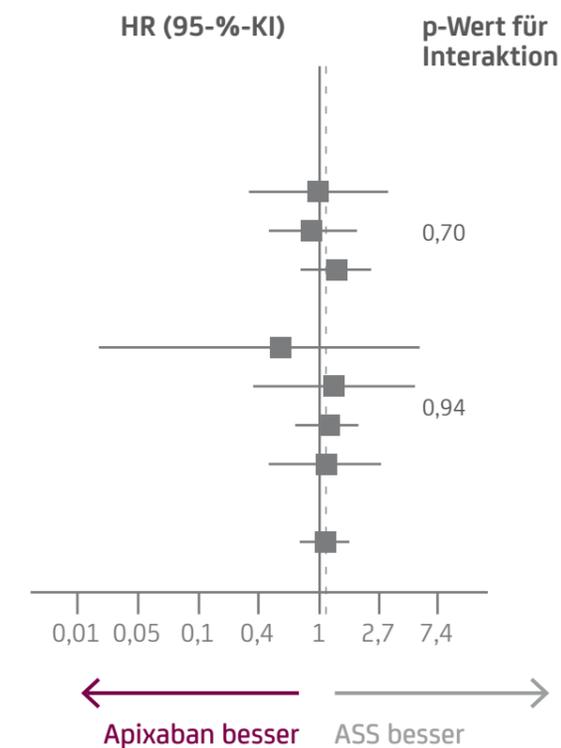


Abbildung 35: Rate ischämischer Schlaganfälle (Graphik oben) sowie schwerer Blutungen (Graphik unten) in Abhängigkeit des Schlaganfallrisikos gemäß CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASC-Score bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu ASS.

ASS: Acetylsalicylsäure

Modifiziert nach Lip et al. 2013

Eine multivariate Analyse ergab in der ASS-Gruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Rate der ischämischen Schlaganfälle und höherem Alter (≥ 75 Jahre), einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke in der Anamnese, einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min und nicht paroxysmalen Vorhofflimmern. In der Apixaban-Gruppe zeigte keiner der untersuchten Faktoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

6.1.3.c AXAFA

Kirchhof P et al. *Eur Heart J* 2018; 39(32):2942–2955

6.1.3.c.1 Zusammenfassung

Die AXAFA-Studie randomisierte 674 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und wenigstens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle, für die eine Katheterablation wegen Vorhofflimmern geplant war, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei der Prophylaxe von Schlaganfällen zu untersuchen. Apixaban war hinsichtlich der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung) genauso effektiv wie ein VKA (Differenz: 0,38%; $p=0,0002$ für Nicht-Unterlegenheit). Auch die Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Funktion gegen Ende der Nachverfolgungszeit war in beiden Gruppen vergleichbar.

6.1.3.c.2 Design der Studie

Die prospektive, multizentrische, randomisierte, offen durchgeführte, verblindet ausgewertete Parallelgruppenstudie AXAFA (AXAFA – AFNET 5) untersuchte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu einem VKA zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall, für die eine Katheterablation wegen Vorhofflimmern geplant war. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 30 Tage bis zum Zeitpunkt der Katheterablation. Am Tag der Katheterablation sowie drei Monate nach erfolgter Ablation war eine Nachuntersuchung geplant.

6.1.3.c.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- EKG-dokumentiertes nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit Indikation für eine Katheterablation
- klinische Indikation zur Durchführung einer Katheterablation unter durchgehender Antikoagulation
- mindestens ein CHADS₂-Risikofaktor für einen Schlaganfall

Ausschlusskriterien:

- Lebenserwartung krankheitsbedingt < 1 Jahr
- Frühere Teilnahme an der AXAFA-Studie
- Fortlaufende oder frühere Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 2 Monate
- Stillzeit, Schwangerschaft oder unzureichende Schwangerschaftsverhütung (bei Frauen im gebärfähigen Alter)
- Drogenmissbrauch oder klinisch manifester Alkoholmissbrauch
- Schlaganfall jeglicher Ursache innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung
- Gleichzeitige Behandlung mit starken dualen CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren oder -Induktoren
- Valvuläres Vorhofflimmern oder frühere Mitralklappenrekonstruktion
- Jegliche frühere Ablation oder chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns
- Jegliche Ablation am Herzen innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung
- Klinische Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bestehend aus einem oralen Antikoagulations, ASS und Clopidogrel („Triple-Therapie“)
- Kontraindikation für eine Anwendung von Apixaban oder VKA
- Bestätigte Vorhofthrombi innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung
- Schwere chronische Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min)

6.1.3.c.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt war ein kombinierter Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkt bestehend aus Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall oder schwerer Blutung nach Definition des Bleeding Academic Research Consortium (BARC 2–5).

Sekundäre Endpunkte: Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit von der Randomisierung bis zur Durchführung der Katheterablation, die Anzahl der Krankenhausübernachtungen nach Katheterablation, aktivierte Gerinnungszeit (ACT) während der Katheterablation, jegliche Blutungsereignisse, Tamponade, Notwendigkeit einer Bluttransfusion sowie Veränderung von Lebensqualität und kognitiver Funktion gegenüber Baseline.

6.1.3.c.2.C Dosierungsschema

Nach Randomisierung (1:1) erhielten die Patienten entweder Apixaban oder einen VKA. Patienten, die zu Apixaban randomisiert worden waren, erhielten während der gesamten Studiendauer 5 mg zweimal täglich. Die Apixaban-Dosis wurde auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert, wenn mindestens zwei der folgenden Merkmale zutrafen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$). Die Behandlung mit Apixaban wurde während der Katheterablation ohne Unterbrechung fortgesetzt. Eine durchgehende antikoagulatorische Behandlung war in diesem Studienarm definiert als Einnahme aller Apixaban-Dosen bis auf maximal eine Dosis je Woche gemessen anhand der Tablettenzahl. Der jeweilige VKA (Warfarin, Phenprocoumon oder Acenocoumarol) wurde entsprechend lokalen Standards eingesetzt. Die Behandlung mit VKA wurde anhand der INR-Werte überwacht, wobei mindestens drei Messungen vor der Katheterablation erforderlich waren und der letzte INR-Wert vor der Katheterablation mindestens 1,8 betragen musste. Eine durchgehende antikoagulatorische Behandlung war in diesem Studienarm definiert als INR von mindestens 2,0 bei allen Messungen innerhalb von 30 Tagen vor der Katheterablation.

6.1.3.c.3 Ergebnisse

6.1.3.c.3.A Patienten

Insgesamt wurden 674 Patienten aus 49 Zentren in 9 Ländern randomisiert, davon 338 in die Apixaban- und 336 Patienten in die VKA-Gruppe. Insgesamt 633 Patienten (318 in der Apixaban-Gruppe und 315 in der VKA-Gruppe) erhielten die jeweilige Studienbehandlung sowie die geplante Katheterablation (modifizierte Intention-to-treat[mITT]-Population). Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die mITT-Population, sofern nicht anders angegeben.

Bei 307 der 318 Patienten (97 %) in der Apixaban-Gruppe erfolgte eine durchgehende antikoagulatorische Behandlung. Einer der 318 Patienten (0,3 %) erhielt eine reduzierte Dosis von 2,5 mg zweimal täglich. Bei den mit einem VKA behandelten Patienten lag die INR im Median während 84 % der Behandlungszeit im therapeutischen Bereich ($\geq 2,0$). Die Abschlussvisite zum Ende der Nachverfolgungszeit drei Monate nach erfolgter Katheterablation nahmen 311 (98 %) der mit Apixaban behandelten Patienten und 308 (98 %) der mit einem VKA behandelten Patienten wahr. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar und sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Ausgangscharakteristika der Patienten der AXAFA-Studie.

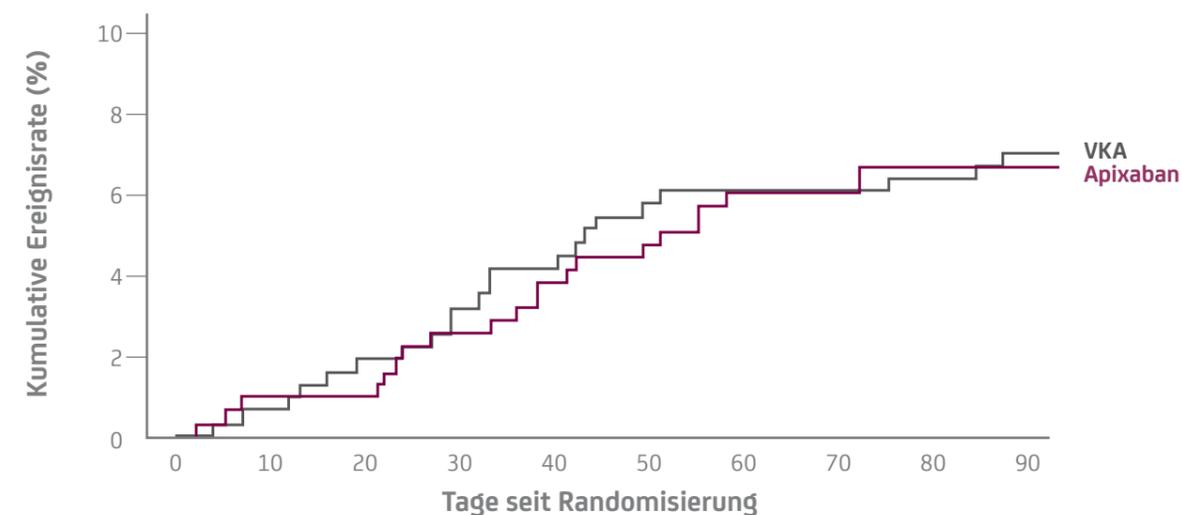
Charakteristikum	mITT-Population	Apixaban	VKA
	n = 633	n = 318 (5 mg zweimal täglich: n = 317; 2,5 mg zweimal täglich: n = 1)	n = 315 (Warfarin: n = 127; Phenprocoumon: n = 102; Acenocoumarol: n = 86)
Alter, Median (Interquartilsabstand)	64 (58–70)	64 (57–70)	64 (58–70)
Weibliches Geschlecht, n (%)	209 (33)	100 (31)	109 (35)
Angaben zur Ablation			
Muster des Vorhofflimmerns			
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	367 (58,0)	189 (59,4)	178 (56,5)
Persistierendes oder langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern, n (%)	266 (42,0)	129 (40,6)	137 (43,5)
Zeit zwischen Randomisierung und Ablation (Tage)			
Mittelwert \pm SD	38,0 \pm 27,3	36,9 \pm 27,6	39,1 \pm 27,0
Median (Interquartilsabstand)	35,0 (20,0–50,0)	34,0 (18,0–48,0)	36,0 (21,0–52,0)
Rhythmus zu Beginn der Ablation			
Sinusrhythmus, n (%)	434 (68,6)	212 (66,6)	222 (70,6)
Vorhofflimmern, n (%)	180 (28,4)	98 (30,8)	82 (26,0)
Vorhofflattern, n (%)	12 (1,9)	3 (0,9)	9 (2,8)
Schrittmacher, n (%)	7 (1,1)	5 (1,6)	2 (0,6)
Sonstige, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BMI, Median (Interquartilsabstand)	28,3 (25,3–31,6)	28,4 (25,5–31,3)	28,2 (25,2–31,9)
Begleiterkrankungen, Risikofaktoren für Schlaganfall und CHA₂DS₂-VASc-Score			
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, Mittelwert \pm SD	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,2
Hypertonie, n (%)	571 (90,2)	283 (89,0)	288 (91,4)
Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), n (%)	150 (23,7)	78 (24,5)	72 (22,9)
NYHA I, n (%)	62 (9,8)	30 (9,4)	32 (10,2)
NYHA II, n (%)	126 (19,9)	67 (21,1)	59 (18,7)
NYHA III, n (%)	24 (3,8)	11 (3,5)	13 (4,1)
NYHA IV, n (%)	0	0	0
Diabetes mellitus, n (%)	76 (12,0)	41 (12,9)	35 (11,1)
Früherer Schlaganfall oder TIA, n (%)	47 (7,4)	24 (7,5)	23 (7,3)
Alter ≥ 75 Jahre, n (%)	56 (8,8)	28 (8,8)	28 (8,9)
Alter 65–74 Jahre, n (%)	240 (37,9)	122 (38,4)	118 (37,5)
Gefäßerkrankungen: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Karotisstenose, n (%)	83 (13,1)	41 (12,9)	42 (13,3)
Herzklappenfehler, n (%)	73 (11,5)	39 (12,3)	34 (10,8)
Mitralklappenstenose (mindestens moderat), n	20	15	5
Aortenklappenstenose (mindestens moderat), n	6	3	3
Bestätigte koronare Herzkrankheit, n (%)	77 (12,2)	39 (12,3)	38 (12,1)
Chronische obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	39 (6,2)	21 (6,6)	18 (5,7)
Schwere Blutungen in der Vorgeschichte, n (%)	13 (2,1)	10 (3,1)	3 (1,0)

Begleitmedikation			
Amiodaron, n (%)	102 (16,1)	49 (15,4)	53 (16,8)
Dronedaron, n (%)	13 (2,1)	3 (0,9)	10 (3,2)
Flecainid, n (%)	125 (19,7)	59 (18,6)	66 (21,0)
Propafenon, n (%)	16 (2,5)	8 (2,5)	8 (2,5)
Sotalol > 160 mg/Tag, n (%)	16 (2,5)	7 (2,2)	9 (2,9)
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	388 (61,3)	192 (60,4)	196 (62,2)
Calciumantagonisten, n (%)	147 (23,2)	72 (22,6)	75 (23,8)
Diuretika, n (%)	221 (34,9)	120 (37,7)	101 (32,1)
Antianginöse Medikation, n (%)	2 (0,3)	0	2 (0,6)
Antidiabetische Medikation, n (%)	63 (10,0)	32 (10,1)	31 (9,8)
Statine, n (%)	231 (36,5)	111 (34,9)	120 (38,1)
Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika, n (%)	30 (4,7)	11 (3,5)	19 (6,0)
Betablocker, n (%)	451 (71,2)	230 (72,3)	221 (70,2)
Digoxin oder Digitoxin, n (%)	26 (4,1)	17 (5,3)	9 (2,9)
Lebensqualität bei Baseline			
SF-12 Physische Gesundheit, Median (Interquartilsabstand)	44,6 (37,7–51,4), n=597	43,5 (38,1–51,3), n=301	45,2 (37,6–51,5), n=296
SF-12 Mentale Gesundheit, Median (Interquartilsabstand)	50,3 (42,8–57,5), n=598	51,2 (43,0–57,9), n=301	49,7 (42,6–57,4), n=297
Karnofsky-Index, Median (Interquartilsabstand)	90 (80–90)	80 (80–90)	90 (80–90)
Kognitive Funktion [nach Montreal Cognitive Assessment (MoCA)] bei Baseline			
MoCA-Wert, Median (Interquartilsabstand)	27,0 (25,0–29,0), n=618	27,0 (25,0–29,0), n=313	27,0 (25,0–29,0), n=305
Mindestens leichtgradige kognitive Einschränkung (MoCA < 26), n (%)	188 (30,4)	93 (29,7)	95 (31,1)

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body-Mass-Index; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; TIA: Transitorische ischämische Attacke
Modifiziert nach Kirchhof et al. 2018

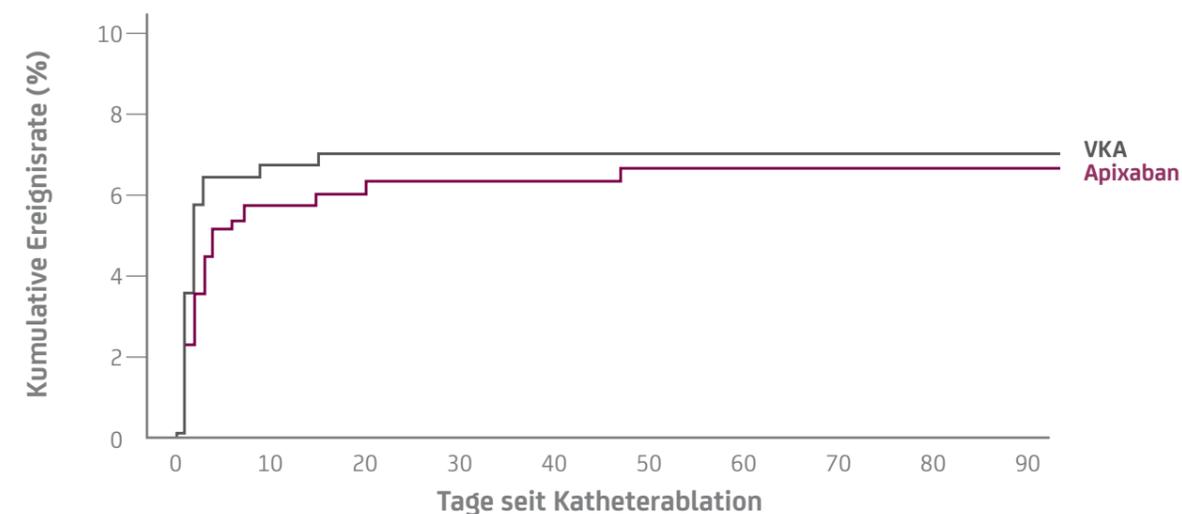
6.1.3.c.3.B Wirksamkeit und Verträglichkeit

Primärer Endpunkt: Die AXAFA-Studie zeigte, dass Apixaban gegenüber einem VKA hinsichtlich des primären Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkts aus Tod, Schlaganfall und schweren Blutungen nicht unterlegen war: Unter Annahme einer absoluten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 7,5 % betrug die Differenz -0,38 % (95%-KI: -4,0 % - 3,3 %; p=0,0002 für Nicht-Unterlegenheit). Bei Einbeziehung aller randomisierten Patienten unter Annahme einer relativen Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,44 (äquivalent gegenüber einer absoluten Grenze von 7,5 %) war Apixaban gegenüber VKA ebenfalls nicht unterlegen (HR: 0,88; 95%-KI: 0,55–1,41; p=0,042 für Nicht-Unterlegenheit). Zu einem dem primären Endpunkt entsprechenden Ereignis kam es bei 22 von 318 Patienten (6,9%) in der Apixaban-Gruppe und bei 23 von 315 Patienten (7,3%) in der VKA-Gruppe. Die Ereignisrate für den primären Endpunkt innerhalb von je 90 Tagen nach Randomisierung und nach Katheterablation ist in Abbildung 36 und Abbildung 37 dargestellt. Zu einer schweren Blutung nach BARC-Definition kam es bei 20 Patienten (6,2%) in der Apixaban-Gruppe und bei 25 Patienten (7,9%) in der VKA-Gruppe. Insgesamt vier Ereignisse wurden als schwere Blutung nach TIMI-Definition eingestuft (Apixaban: 1 [0,3%]; VKA 3 [1,0%]) und insgesamt 24 Ereignisse wurden als schwere Blutung nach ISTH-Definition eingestuft (Apixaban: 10 [3,1%]; VKA 14 [4,4%]). Zum Tod kam es bei je einem Patienten (0,3%) der Apixaban- und der VKA-Gruppe. Zwei Patienten (0,6%) der Apixaban-Gruppe und kein Patient (0%) der VKA-Gruppe erlitten einen Schlaganfall oder eine TIA (Tabelle 26).



Patienten unter Risiko	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Apixaban	318	315	315	309	305	302	298	298	296	292
VKA	315	313	309	304	301	296	295	295	292	287

Abbildung 36: Häufigkeit des primären kombinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkts (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu VKA innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung. VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Kirchhof et al. 2018



Patienten unter Risiko	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Apixaban	318	300	299	297	297	296	296	296	296	292
VKA	315	294	293	292	292	292	292	292	290	287

Abbildung 37: Häufigkeit des primären kombinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkts (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu VKA innerhalb von 90 Tagen nach Katheterablation. VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Kirchhof et al. 2018

Sekundäre Endpunkte: Die Zeit nach Randomisierung bis zur Katheterablation sowie die Anzahl der Krankenhausübernachtungen nach Katheterablation unterschied sich nicht zwischen der Apixaban- und der VKA-Gruppe. Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) und INR waren in der Apixaban-Gruppe erwartungsgemäß geringer als in der VKA-Gruppe. Die Lebensqualität der Patienten entsprechend SF-12-Fragebogen (Physische und Mentale Gesundheit) und Karnofsky-Index sowie die kognitive Funktion der Patienten entsprechend MoCA verbesserten sich im Studienverlauf ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse für diese und weitere sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse von Apixaban im Vergleich zu VKA.

Endpunkt	mITT-Population n = 633	Apixaban n = 318	VKA n = 315
Patienten mit Ereignis entsprechend primärem Endpunkt (Tod, Schlaganfall oder schwere Blutung [BARC 2–5]), n (%)	45 (7,1)	22 (6,9)	23 (7,3)
Tod, n (%)	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Schlaganfall, n (%)	2 (0,3)	2 (0,6)	0
Schwere Blutung (BARC 2–5), n (%)	45 (7,1)	20 (6,2)	25 (7,9)
Zeit nach Randomisierung bis zur Katheterablation in Tagen, Median (Interquartilsabstand)	35 (20–50)	34 (18–48)	36 (21–52)
Anzahl der Krankenhausübernachtungen nach Katheterablation, Median (Interquartilsabstand)	3 (2–5)	2 (1–5)	3 (2–7)
Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) während der Katheterablation in Sekunden, Median (Interquartilsabstand)	325 (285–370)	310 (273–350)	348,5 (304–396)
Anteil der Patienten mit allen ACT-Werten im Zielbereich, n (%)	234/631 (37,1)	73/316 (23,1)	161/315 (51,1)
Anteil der Patienten mit mindestens einem ACT-Wert < 250, n (%)	214/631 (33,9)	130/316 (41,1)	84/315 (26,7)
Anteil der Patienten mit mindestens einem ACT-Wert < 300, n (%)	397/631 (62,9)	243/316 (76,9)	154/315 (48,9)
Anzahl jeglicher Blutungsereignisse, n	118	54	64
Tamponade, n (%)	7 (1,1)	2 (0,6)	5 (1,6)
Bluttransfusionen, n (%)	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
Lebensqualität			
SF-12 Physische Gesundheit zu Studienende, Median (Interquartilsabstand), n	48,6 (42,0–54,2), n = 564	48,4 (41,9–54,2), n = 289	48,8 (42,2–54,4), n = 275
Änderung SF-12 Physische Gesundheit zu Studienende gegenüber Baseline, Median (Interquartilsabstand), n	2,5 (–2,1–8,1), n = 547; p < 0,001*	2,4 (–2,2–7,9), n = 280	2,8 (–2,0–0,3), n = 267
SF-12 Mentale Gesundheit zu Studienende, Median (Interquartilsabstand), n	54,4 (46,0–58,6), n = 565	54,2 (45,8–58,3), n = 290	54,5 (46,6–59,7), n = 267
Änderung SF-12 Mentale Gesundheit zu Studienende gegenüber Baseline, Median (Interquartilsabstand), n	1,2 (–3,2–8,0), n = 548; p < 0,001*	0,4 (–3,6–8,0), n = 281	1,6 (–2,8–8,3), n = 267
Karnofsky-Index zu Studienende, Median (Interquartilsabstand), n	100 (90–100), n = 619	100 (90–100), n = 311	100 (90–100), n = 308
Änderung des Karnofsky-Index zu Studienende gegenüber Baseline (Δ Karnofsky), Median (Interquartilsabstand), n	10 (0–10), n = 619	10 (0–10), n = 311	10 (0–10), n = 308
Kognitive Funktion [nach Montreal Cognitive Assessment (MoCA)]			
Kognitive Funktion zu Studienende (MoCA), Median (Interquartilsabstand), n	28 (26–29), n = 607	28 (26–29), n = 305	28 (26–29), n = 302
Abnormaler MoCA-Wert (< 26) zu Studienende, n (%)	141 (23,2)	75 (24,6)	66 (21,9)
Änderung des MoCA-Werts zu Studienende gegenüber Baseline, Median (Interquartilsabstand), n	1,0 (–1,0–2,0), n = 597; p < 0,001*	0,0 (–1,0–2,0), n = 301	1,0 (–1,0–2,0), n = 296
Änderung des Anteils der Patienten mit abnormalem MoCA-Wert zu Studienende gegenüber Baseline, n (%), Änderung in %	141/607 (23,2), –7,2%; p = 0,005*	75/305 (24,6)–5,1%	66/302 (21,9)–9,2%

Durch Asterisken () gekennzeichnete p-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen Baseline und Zustand zum Ende des Follow-Up.

ACT: Aktivierte Gerinnungszeit; **BARC:** Bleeding Academic Research Consortium; **mITT-Population:** modifizierte Intention-to-treat-Population; **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment; **SF-12:** 12-Item Short Form Health Survey; **TIA:** transitorische ischämische Attacke; **VKA:** Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Kirchhof et al. 2018

6.1.3.d EMANATE

Ezekowitz MD et al. *Eur Heart J* 2018;39(32):2959–2971

6.1.3.d.1 Zusammenfassung

Die explorative, randomisierte, aktiv kontrollierte Open-Label-Studie EMANATE (Eliquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatments for Anticoagulation in subjects with atrial fibrillation) verglich eine Antikoagulation mit Apixaban mit einer Heparin-/VKA-Behandlung bei 1500 Antikoagulation-naiven Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und geplanter Kardioversion. Kardiovertiert wurde im Apixaban-Arm entweder nach 5 Dosen Apixaban 5 mg zweimal täglich oder, wenn eine frühere Kardioversion nötig war, bereits 2 h nach Gabe einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 10 mg, gefolgt von 5 mg Apixaban zweimal täglich. Dabei wurde für ausgewählte Patienten im Apixaban-Arm die Dosis reduziert. Als aktive Kontrolle wurde eine Standardbehandlung herangezogen, bestehend aus gewichtsadaptiertem Heparin überlappend gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2–3.

Zur Einschätzung der Wirksamkeit wurden das Auftreten von Schlaganfällen, systemischen Embolien sowie die Gesamtmortalität untersucht, für die Verträglichkeit wurden schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen untersucht.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF, die sich einer frühen Kardioversion unterzogen, waren die Raten für Schlaganfälle, systemische Embolien, Todesfälle und die vordefinierten Blutungsarten in beiden Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar. Die Anwendung einer Apixaban-Aufsättigungsdosis zur Antikoagulation von Patienten mit neu diagnostiziertem nicht-valvulärem VHF, die eine frühe Kardioversion benötigten, zeigte sich in der explorativen EMANATE-Studie als wirksam und verträglich.

6.1.3.d.2 Design der Studie

Die explorative, offene, randomisierte EMANATE-Studie untersuchte bei 1500 Antikoagulation-naiven Patienten mit neu diagnostiziertem VHF und geplanter Kardioversion die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung, bestehend aus Heparin/VKA. Zusätzlich wurden explorativ die Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer initialen Apixaban-Aufsättigungsdosis untersucht, die eine Kardioversion bereits nach 2 h erlaubte, sowie die Bedeutung einer transösophagealen Echokardiographie-gesteuerten Strategie.

Patienten wurden 1:1 in die Behandlungsgruppen mit Apixaban und Heparin/VKA randomisiert. Eine Kardioversion konnte bis zu 90 Tage nach Randomisierung stattfinden. Die Nachbeobachtungszeit bei Patienten nach erfolgter elektrischer und/oder medikamentöser Kardioversion betrug 30 ± 7 Tage. Patienten bei denen keine Kardioversion durchgeführt wurde, beobachtete man ab Randomisierung für 90 ± 7 Tage.

Wie andere prospektive Studien zur Kardioversion hatte die deskriptive EMANATE-Studie eine geringe statistische Teststärke. Aufgrund der für eine konfirmatorische Studie benötigten hohen Patientenzahl war die EMANATE-Studie daher nicht darauf ausgelegt, im Vergleich der beiden Studienarme Überlegenheit oder Nicht-Überlegenheit für die untersuchten Studienendpunkte nachzuweisen. 1500 Patienten wurden als klinisch sinnvolle Größenordnung zur deskriptiven Untersuchung der Fragestellung erachtet.

6.1.3.d.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit neu diagnostiziertem nicht-valvulärem VHF eingeschlossen (dokumentiert durch EKG), wenn sie für eine frühe Kardioversion vorgesehen waren und vor Randomisierung ≤ 48 h eine Antikoagulation erhalten hatten.

Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit:

- Vorhofflattern, ohne Hinweise auf Vorhofflimmern
- Kontraindikationen gegen Apixaban oder die konventionelle Behandlung (Heparin/VKA)
- schwerer hämodynamischer Einschränkung mit Indikation zur Notfall-Kardioversion
- hämodynamisch signifikanter Mitralklappenstenose, mechanischer oder biologischer Klappenprothese oder Klappenreparatur
- anderen Erkrankungen, die eine chronische Antikoagulation erfordern
- gleichzeitiger Behandlung mit ASS und einem Thienopyridin oder gleichzeitiger Gabe mit ASS und Ticagrelor

6.1.3.d.2.B Dosierungsschema

Für Patienten, die zu Apixaban randomisiert worden waren, war nach 5 Dosen Apixaban 5 mg zweimal täglich eine Kardioversion erlaubt. Musste die Kardioversion früher erfolgen, konnte nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Aufsättigungsdosis von einmalig 10 mg Apixaban verabreicht werden, gefolgt von 5 mg Apixaban zweimal täglich. Mit letzterem Dosierungsschema war eine Kardioversion nach 2 h erlaubt.

Bei Erfüllung von zwei von drei Dosisreduktionskriterien (Alter ≥ 80 , Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl [133 μ mol/l]) oder aber gemäß der europäischen Zulassung auch bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) wurde die Apixaban-Standarddosis auf 2,5 mg zweimal täglich und die Apixaban-Aufsättigungsdosis auf einmalig 5 mg reduziert.

Für Patienten im Standardbehandlungs-Arm war ein vergleichbares Kardioversionstiming nach der Gabe von Heparin erlaubt. Die Patienten im Standardarm erhielten parenteral Heparin für wenigstens 5 Tage. Überlappend wurde eine VKA-Behandlung begonnen, die ab dem Erreichen eines INR-Werts von ≥ 2 als Monotherapie weitergeführt wurde. Der VKA wurde entsprechend einer Ziel-INR von 2,0–3,0 dosiert.

6.1.3.d.2.C Endpunkte

Wirksamkeitsendpunkte: Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien sowie die Gesamtmortalität.

Sicherheitsendpunkte: Sicherheitsendpunkte waren schwere Blutungen sowie klinisch relevante nicht schwere Blutungen.

Die Definition einer schweren Blutung folgte in adaptierter Form den Kriterien der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH), d. h. sie musste klinisch manifest sein und zusätzlich mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall von $\geq 1,24$ mmol/l
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation
- tödlicher Verlauf der Blutung

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen wurden in Anlehnung an die ISTH-Kriterien wie folgt definiert: manifeste Blutung, die zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung oder einem Krankenhausaufenthalt, subkutanen Hämatomen > 25 cm² oder traumatischen Hämatomen > 100 cm², durch Ultraschall dokumentierten intramuskulären Hämatomen, länger als 5 min andauernder Epistaxis oder einer Intervention führten.

Die im Verlauf der Studie aufgetretenen Ereignisse wurden verblindet adjudiziert.

6.1.3.d.3 Ergebnisse**6.1.3.d.3.A Patienten**

Insgesamt wurden 1500 Patienten randomisiert. 753 Patienten erhielten Apixaban, 747 Patienten die konventionelle Behandlung. 62 % der Patienten hatten vor der Randomisierung keine Antikoagulation erhalten, der Rest (38 %) für einen Zeitraum ≤ 48 h.

Im Apixaban-Arm wurde bei 91 % der Patienten eine Adhärenz von 80 % und mehr dokumentiert (geschätzt durch Zählung der Tabletten). Für die Patienten, die zur konventionellen Behandlung randomisiert wurden, lag nach den ersten 2 Wochen in 65 % der Behandlungszeit die INR im therapeutischen Bereich (2,0–3,0).

342 der Patienten im Apixaban-Arm erhielten eine Aufsättigungsdosis, 331 davon die Standardaufsättigungsdosis von einmalig 10 mg (gefolgt von 5 mg zweimal täglich) und 11 Patienten die reduzierte Aufsättigungsdosis von einmalig 5 mg (gefolgt von 2,5 mg zweimal täglich). Die Patienten mit reduzierter Aufsättigungsdosis waren im Mittel älter (80 vs. 63 Jahre), hatten eine niedrigere Kreatinin-Clearance (41 vs. 92 ml/min) und ein geringeres Körpergewicht (69 vs. 90 kg).

Die demographischen und die klinischen Ausgangscharakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Das mittlere Alter betrug sowohl im Apixaban- als auch im Heparin/VKA-Arm etwa 65 Jahre, etwa 67 % der Patienten waren männlich.

Die klinischen Charakteristika aller Gruppen sind in Tabelle 27 dargestellt.

Von allen Patienten gingen 300 spontan wieder in den Sinusrhythmus über, 925 wurden elektrisch, 65 pharmakologisch und 52 pharmakologisch und elektrisch kardiovertiert.

Tabelle 27: Ausgangscharakteristika der Patienten der EMANATE-Studie (Intention-to-treat-Analyse).

	Heparin/VKA	Apixaban	Apixaban Aufsättigungs- dosis 5 mg	Apixaban Aufsättigungs- dosis 10 mg
Anzahl Patienten	747	753	11	331
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	64,5 ± 12,8	64,7 ± 12,2	80,5 ± 7,4	63,2 ± 12,2
Geschlecht, n (%)				
Männlich	497 (66,5)	505 (67,1)	7 (63,6)	208 (62,8)
Weiblich	250 (33,5)	248 (32,9)	4 (36,4)	123 (37,2)
Ethnie, n (%)				
Weiß	648 (86,7)	654 (86,9)	10 (90,9)	322 (97,3)
Schwarz	20 (2,7)	21 (2,8)	1 (9,1)	6 (1,8)
Asiatisch	76 (10,2)	78 (10,4)	0	3 (0,9)
Andere	3 (0,4)	0	0	0
Bluthochdruck, n (%)				
Ja	481 (64,4)	496 (65,9)	9 (81,8)	221 (66,8)
Nein	263 (35,2)	256 (34,0)	2 (18,2)	110 (33,2)
Keine Angabe	3 (0,4)	1 (0,1)	0	0
LVEF < 40%, n (%)				
Ja	54 (7,2)	45 (6,0)	0	21 (6,3)
Nein	690 (92,4)	703 (93,4)	10 (90,9)	309 (93,4)
Keine Angabe	3 (0,4)	5 (0,7)	1 (9,1)	1 (0,3)
Diabetes, n (%)				
Ja	140 (18,7)	154 (20,5)	1 (9,1)	75 (22,7)
Nein	604 (80,9)	598 (79,4)	10 (90,9)	256 (77,3)
Keine Angabe	3 (0,4)	1 (0,1)	0	0
Erste VHF-Dokumentation, n (%)				
Neu aufgetreten	504 (67,5)	505 (67,1)	10 (90,9)	243 (73,4)
< 3 Monate	82 (11,0)	81 (10,8)	0	22 (6,7)
≥ 3 Monate	157 (21,0)	165 (21,9)	1 (9,1)	66 (19,9)
Keine Angabe	4 (0,5)	1 (0,1)	0	0
CHA₂DS₂-VASc-Score, Mittelwert ± SD	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,7	4,4 ± 1,8	2,3 ± 1,7
Systolischer BP (mmHg), Mittelwert ± SD	129,7 ± 18,2	130,2 ± 18,2	139,2 ± 21,8	131,7 ± 18,3
Diastolischer BP (mmHg), Mittelwert ± SD	81,7 ± 13,1	81,1 ± 12,7	83,7 ± 15,8	81,0 ± 13,8
Herzfrequenz (Schläge/min), Mittelwert ± SD	99,2 ± 26,6	99,6 ± 25,4	101,4 ± 22,8	106,1 ± 25,4

	Heparin/VKA	Apixaban	Apixaban Aufsättigungs- dosis 5 mg	Apixaban Aufsättigungs- dosis 10 mg
Antithrombotische Behandlung < 48 h, n (%)				
Ja	289 (38,7)	287 (38,1)	7 (63,6)	173 (52,3)
Nein	458 (61,3)	466 (61,9)	4 (36,4)	158 (47,7)

SD: Standardabweichung; VHF: Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; BP: Blutdruck
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

Im konventionellen Behandlungsarm betrug die Dauer von der ersten Dosis bis zur Kardioversion im Mittel 17,8 Tage (n = 518). Im Apixaban-Arm verkürzte die Anwendung einer Aufsättigungsdosis die Zeit bis zur Kardioversion signifikant (im Mittel 25,7 Tage ohne vs. 3,4 Tage mit Aufsättigungsdosis, p < 0,0001). In allen Gruppen außer der mit einer Apixaban-Aufsättigungsdosis verkürzte der bildgestützte Ausschluss (transösophageale Echokardiographie oder Computertomographie) eines möglichen atrialen Thrombus die Zeit bis zur Kardioversion (Tabelle 28).

Tabelle 28: EMANATE-Studie: Zeit (in Tagen) von der ersten Dosis bis zur Kardioversion.

	Apixaban						Heparin/VKA		
	Aufsättigungsdosis			Keine Aufsättigungsdosis			Mit Bildgebung	Ohne Bildgebung	Gesamt
	Mit Bildgebung	Ohne Bildgebung	Gesamt	Mit Bildgebung	Ohne Bildgebung	Gesamt			
n	238	34	272	155	92	247	407	111	518
Mittelwert (95%-KI)	3,3 (2,2–4,4)	4,1 (0,8–7,4)	3,4 (2,3–4,4)	21,7 (18,3–25,0)	32,5 (29,4–35,5)	25,7 (23,2–28,2)	11,5 (9,6–13,5)	40,7 (35,6–45,7)	17,8 (15,7–19,9)
Median	1	1	1	15	30	27	2	43	2
Standardabweichung	8,76	9,52	8,84	21,15	14,61	19,65	19,94	26,78	24,66
Differenz der Zeit bis Kardioversion mit und ohne Bildgebung (95%-KI) p-Wert	0,8 (2,4–3,9) p = 0,6214			10,8 (5,9–15,7) p < 0,0001			29,1 (24,6–33,7) p < 0,0001		
Differenz der Zeit bis Kardioversion mit und ohne Aufsättigungsdosis (95%-KI) p-Wert	-22,3 (-24,9–19,7) p < 0,0001								

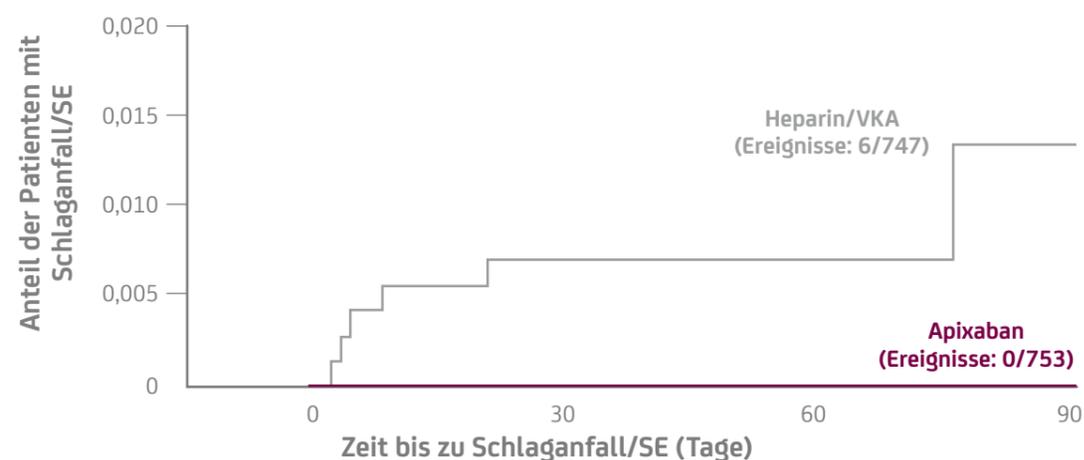
KI: Konfidenzintervall
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

6.1.3.d.3.B Wirksamkeit

Primärer Endpunkt: Die Ereignisraten für alle Wirksamkeitsendpunkte waren gering. Schlaganfälle wurden bei keinem der 753 (0 %) Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 6 von 747 (0,8 %) Patienten in der Gruppe mit konventioneller Behandlung beobachtet; in beiden Studienarmen traten keine systemischen Embolien auf (Abbildung 38).

Während der Studie verstarben zwei Patienten im Apixaban-Arm (akute alkoholische Hepatitis; perforierte Dickdarmdivertikulitis). Im Heparin/VKA-Arm verstarb ein Patient (plötzlicher Tod).

Eine Übersicht der Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 29 dargestellt.



Anzahl der Patienten				
Apixaban	752	614	199	55
Heparin/VKA	747	565	231	88

Abbildung 38: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Heparin/VKA. VKA: Vitamin-K-Antagonist; SE: systemische Embolien
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

Tabelle 29: Wirksamkeitsergebnisse der EMANATE-Studie.

Wirksamkeitsergebnisse (Intention-to-treat-Population, N = 1500)					
Apixaban (n = 753)					
	Gesamt (n = 753)	Aktive KV (n = 519)	Spontane KV (n = 162)	Mit Bildgebung (n = 418)	Keine KV (n = 72)
Schlaganfälle	0	0	0	0	0
Ischämisch	0	0	0	0	0
Hämorrhagisch	0	0	0	0	0
Systemische Embolien	0	0	0	0	0
Todesfälle	2	1	0	1	1
Apixaban Aufsättigungsdosis (n = 342)					
	Gesamt (n = 342)	Aktive KV (n = 272)	Spontane KV (n = 59)	Mit Bildgebung (n = 250)	Keine KV (n = 11)
Schlaganfälle	0	0	0	0	0
Ischämisch	0	0	0	0	0
Hämorrhagisch	0	0	0	0	0
Systemische Embolien	0	0	0	0	0
Todesfälle	1	1	0	1	0
Heparin/VKA (n = 747)					
	Gesamt (n = 747)	Aktive KV (n = 519)	Spontane KV (n = 138)	Mit Bildgebung (n = 437)	Keine KV (n = 90)
Schlaganfälle	6	3	1	3	2
Ischämisch	5	3	1	3	1
Hämorrhagisch	1	0	0	0	1
Systemische Embolien	0	0	0	0	0
Todesfälle	1	1	0	0	0

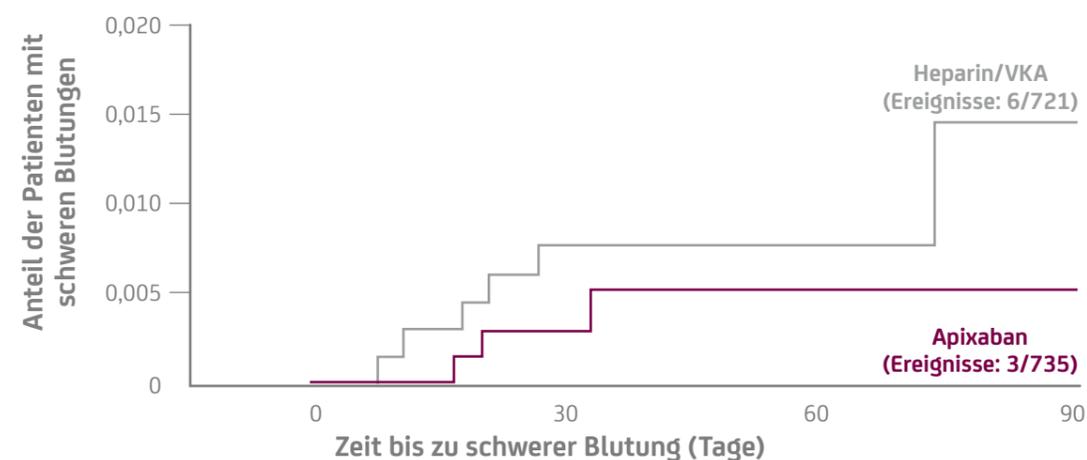
KV: Kardioversion; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

6.1.3.d.3.c Verträglichkeit

Blutungsereignisse traten in beiden Studienarmen mit einer geringen Ereignisrate auf. Schwere Blutungen ereigneten sich bei 3 von 735 (0,41 %) Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 6 von 721 (0,83 %) Patienten in der Gruppe mit konventioneller Behandlung (Abbildung 39).

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten bei 11 von 735 (1,5 %) Apixaban-Patienten und bei 13 von 721 (1,8 %) Patienten mit konventioneller Behandlung auf.

Eine Übersicht der Sicherheitsergebnisse ist in Tabelle 30 dargestellt.



Anzahl der Patienten				
Apixaban	735	588	189	51
Heparin/VKA	721	530	220	87

Abbildung 39: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen für Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Heparin/VKA. Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

Tabelle 30: Sicherheitsergebnisse der EMANATE-Studie.

Sicherheitsergebnisse (Sicherheitspopulation, N = 1456)					
	Apixaban				
	Gesamt (n = 735)	Aktive KV (n = 520)	Spontane KV (n = 161)	Mit Bildgebung (n = 417)	Keine KV (n = 54)
Schwere Blutungen	3	3	0	1	0
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	11	8	2	8	1
Apixaban Aufsattdosis					
	Gesamt (n = 342)	Aktive KV (n = 272)	Spontane KV (n = 59)	Mit Bildgebung (n = 250)	Keine KV (n = 11)
Schwere Blutungen	1	1	0	0	0
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	4	2	2	2	0
Heparin/VKA					
	Gesamt (n = 721)	Aktive KV (n = 517)	Spontane KV (n = 137)	Mit Bildgebung (n = 436)	Keine KV (n = 67)
Schwere Blutungen	6	2	3	2	1
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	13	9	2	8	2

KV: Kardioversion; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Ezekowitz et al. 2018

Die Anteile der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen waren in der Apixaban-Gruppe und der Gruppe mit konventioneller Behandlung vergleichbar (14 % vs. 16 %). Die häufigsten (≥ 1 %) Ereignisse waren Vorhofflimmern (27 vs. 40 Patienten) und Herzinsuffizienz (9 vs. 7 Patienten).

6.1.3.e AUGUSTUS

Lopes RD et al. *N Engl J Med* 2019; 380(16):1509–1524

6.1.3.e.1 Zusammenfassung

Die AUGUSTUS-Studie randomisierte 4614 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die kürzlich ein akutes Koronarsyndrom (ACS) aufwiesen und/oder sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen hatten und für die eine Behandlung mit einem P2Y12-Inhibitor geplant war, um die Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu einem VKA und parallel die Verträglichkeit von ASS im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Apixaban war hinsichtlich der Reduktion des primären Endpunkts (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen) gegenüber VKA signifikant überlegen (HR: 0,69; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit), während entsprechende Blutungen unter ASS gegenüber Placebo signifikant häufiger auftraten (HR: 1,89; $p < 0,001$). Zu Tod oder Hospitalisierung der Patienten kam es unter Apixaban signifikant seltener als unter einem VKA (HR: 0,83; $p = 0,002$), unter ASS und Placebo hingegen vergleichbar häufig. Die Häufigkeit ischämischer Ereignisse war unter Apixaban und VKA sowie unter ASS und Placebo vergleichbar.

6.1.3.e.2 Design der Studie

AUGUSTUS wurde als multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 2x2-faktoriellem Design durchgeführt (Abbildung 40). Die Patienten erhielten entweder Apixaban und ASS, Apixaban und Placebo, VKA und ASS oder VKA und Placebo jeweils in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor. Der Vergleich von Apixaban und VKA erfolgte als offene, aktiv kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie und optional als Überlegenheitsstudie (Annahme: Apixaban ist nicht unterlegen und möglicherweise überlegen), während der Vergleich von ASS und Placebo als doppelblinde Überlegenheitsstudie erfolgte (Annahme: Placebo ist überlegen). Die Randomisierung wurde im Hinblick auf die Indikation bei Studieneinschluss (ACS oder PCI) stratifiziert. Die geplante Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

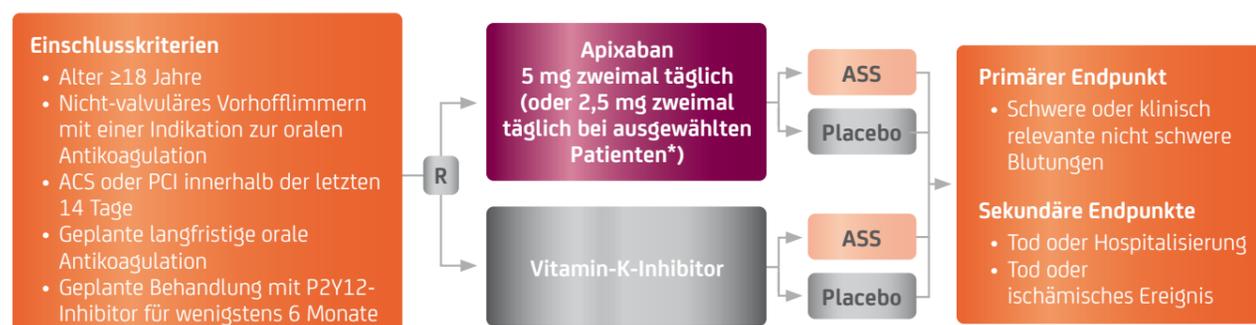


Abbildung 40: Schema des Studiendesigns der AUGUSTUS-Studie. Die Patienten aller vier Studienarme erhielten die jeweilige Studienbehandlung je in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor.

*Dosisreduktionskriterien: Patienten mit ≥ 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$)

ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; P2Y12: P2Y-Purinozeptor 12; PCI: perkutane Koronarintervention; R: Randomisierung

6.1.3.e.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter von mindestens 18 Jahren
- bestehendes permanentes, paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern
- geplante langfristige Behandlung mit einem oralen Antikoagulans
- Akutes Koronarsyndrom (ACS) und/oder perkutane Koronarintervention (PCI) innerhalb der letzten 14 Tage
- geplante Behandlung mit einem P2Y12-Inhibitor für mindestens 6 Monate

Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme gehörten:

- Antikoagulation bei anderen Indikationen als Vorhofflimmern/-flattern (z. B. künstliche Herzklappen, venöse Thromboembolien oder Mitralstenose)
- schwere Niereninsuffizienz
- frühere intrakranielle Blutungen
- kürzliche oder geplante Koronararterien-Bypassoperation (CABG)
- Koagulopathie oder bestehende Blutung
- Kontraindikationen gegen Apixaban, VKA, P2Y12-Inhibitoren oder ASS

6.1.3.e.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt beider faktorieller Vergleiche (Apixaban vs. VKA und ASS vs. Placebo) war ein kombinierter Verträglichkeitsendpunkt bestehend aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen nach Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Sekundäre Endpunkte: Zu den sekundären Endpunkten gehörten ein kombinierter Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus Tod oder Hospitalisierung und ein separater kombinierter Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus Tod oder ischämischen Ereignissen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose [erwiesen oder wahrscheinlich] oder dringende Revaskularisation).

6.1.3.e.2.c Dosierungsschema

Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder Apixaban oder einen VKA sowie entweder ASS oder Placebo. Apixaban wurde in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oder in einer reduzierten Dosis von 2,5 mg zweimal täglich eingesetzt, falls mindestens zwei der folgenden Merkmale zutrafen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$). Der jeweilige VKA wurde entsprechend einer Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0–3,0 dosiert. ASS wurde in einer Dosis von 81 mg täglich eingesetzt. Die Wahl des eingesetzten P2Y12-Inhibitors lag im Ermessen des behandelnden Arztes, sofern der jeweilige P2Y12-Inhibitor zur Behandlung zugelassen war. Nach 6 Monaten erfolgte ein Wechsel von der Studienbehandlung zu einer Behandlung mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern entsprechend lokalen Standards.

6.1.3.e.3 Ergebnisse

6.1.3.e.3.A Patienten

Insgesamt wurden 4614 Patienten aus 492 Zentren in 33 Ländern randomisiert. 2306 Patienten wurden in die Apixaban-Gruppe und 2308 Patienten in die VKA-Gruppe randomisiert. Parallel wurden im Rahmen des faktoriellen Designs der Studie 2307 Patienten in die ASS-Gruppe und 2307 Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar:

Das mittlere Alter betrug 70,7 Jahre und 71 % der Patienten waren männlich. Die Prävalenz von behandlungsbedürftiger Hypertonie, Diabetes und Herzinsuffizienz sowie von früheren Ereignissen wie Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Thromboembolie war in den Studiengruppen vergleichbar. Unter den randomisierten Patienten wiesen 714 von 4595 (37,3 %) ein ACS auf und hatten zudem eine PCI erhalten, 1097 (23,9 %) wiesen ein medikamentös behandeltes ACS auf und 1784 (38,8 %) hatten eine PCI erhalten. Der mediane $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score lag bei 4 (Interquartilbereich 3–5) und der mediane HAS-BLED-Score lag bei 3 (Interquartilbereich 2–3). Weniger als ein Drittel der Patienten (29,0 %) hatte vor der Randomisierung jemals einen VKA für

30 aufeinanderfolgende Tage eingenommen. Etwa die Hälfte der Patienten (49,0 %) hatte kürzlich ein orales Antikoagulans jeglicher Art eingenommen, dessen Anwendung vor der Randomisierung abgebrochen wurde. Diese und weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 31 aufgeführt.

Als P2Y12-Inhibitor wurde bei 92,6 % der Patienten Clopidogrel eingesetzt. Insgesamt 229 von 2290 Patienten (4,2 %) der Apixaban-Gruppe erhielten eine reduzierte Dosis von 2,5 mg zweimal täglich. Die mediane Zeit mit einer INR im therapeutischen Bereich (2,0–3,0) betrug bei den mit einem VKA behandelten Patienten 59 %. Die mediane Zeit mit einer INR über 3,0 bzw. unter 2,0 betrug bei den mit einem VKA behandelten Patienten 3 % bzw. 23 %.

Unter den Patienten, die eine orale Antikoagulation erhielten, brachen 12,7 % die Behandlung mit Apixaban und 13,8 % die Behandlung mit dem VKA vor Studienende ab. Unter den Patienten, die ASS oder Placebo erhielten, brachen 16,9 % die Behandlung mit ASS und 14,8 % die Einnahme von Placebo vor Studienende ab. Bei insgesamt 13 Patienten (0,3 %) war eine Nachverfolgung des Vitalstatus nicht möglich, wobei der Anteil dieser Patienten in den einzelnen Gruppen vergleichbar war.

6.1.3.e.3.B Verträglichkeit

Primärer Endpunkt: In Bezug auf den primären kombinierten Verträglichkeitsendpunkt aus schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen nach ISTH-Definition wurde zwischen den beiden Randomisierungsfaktoren keine signifikante Interaktion beobachtet ($p=0,64$ für Interaktion). Nach 6 Monaten war es im Vergleich von Apixaban und VKA bei 241 von 2290 (10,5 %) der mit Apixaban behandelten Patienten und bei 332 von 2259 (14,7 %) der mit einem VKA behandelten Patienten zu einer schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutung gekommen. Die Inzidenz des primären Endpunkts war damit unter Apixaban signifikant geringer als unter VKA (HR: 0,69; 95%-KI: 0,58–0,81) und entsprach den präspezifizierten Kriterien sowohl für Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,001$) als auch für Überlegenheit ($p < 0,001$) (Tabelle 32). Die Number needed to treat über einen Zeitraum von 6 Monaten zur Vermeidung einer schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutung durch Behandlung mit Apixaban statt VKA betrug 24.

Im Vergleich von ASS und Placebo war es bei 367 von 2277 (16,1 %) der mit ASS behandelten Patienten und bei 204 von 2279 (9,0 %) der mit Placebo behandelten Patienten zu einer schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutung gekommen. Die Inzidenz des primären Endpunkts war damit unter ASS signifikant höher als unter Placebo (HR: 1,89; 95%-KI: 1,59–2,24; $p < 0,001$). Die Number needed to harm über einen Zeitraum von 6 Monaten durch Behandlung mit ASS statt Placebo betrug 14.

Der Anteil der Patienten mit einer schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutung war am höchsten unter Behandlung mit einem VKA und ASS (18,7 %) und am geringsten unter Behandlung mit Apixaban und Placebo (7,3 %; Abbildung 41).

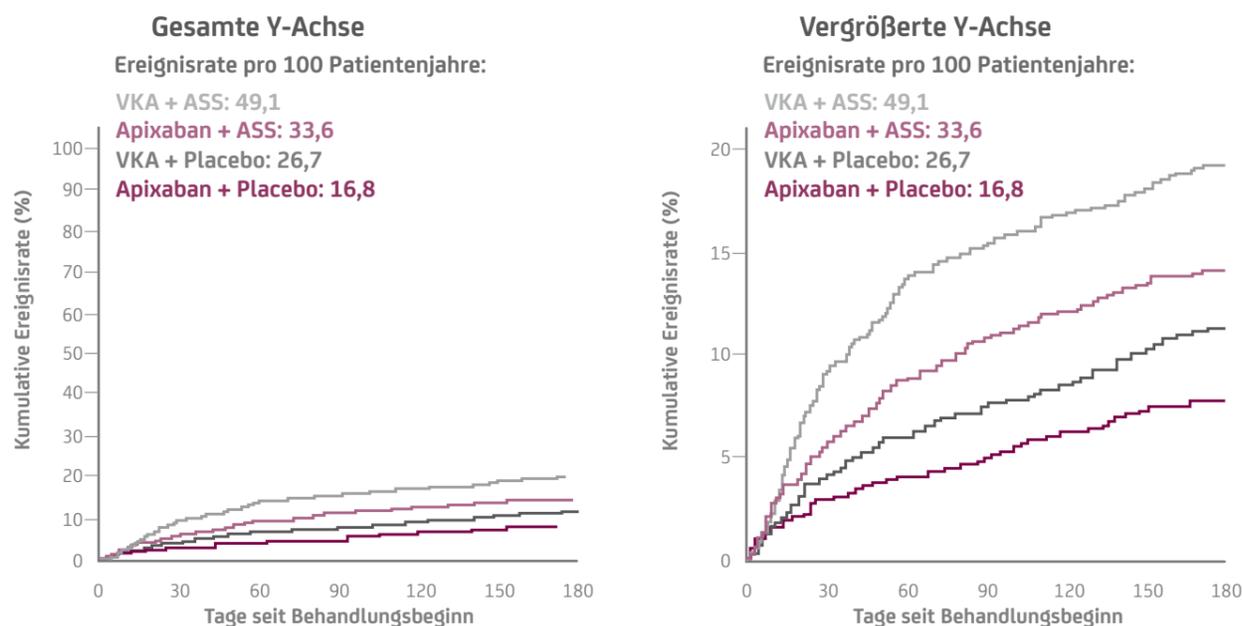
Die Effekte einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA und einer Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo je in Bezug auf schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren generell konsistent innerhalb der präspezifizierten Subgruppen.

Tabelle 31: Ausgangscharakteristika der Patienten der AUGUSTUS-Studie.

Charakteristikum	Apixaban (n = 2306)	VKA (n = 2308)	ASS (n = 2307)	Placebo (n = 2307)	Gesamt (n = 4614)
Alter (Jahre), Median (Interquartilsabstand)	70,4 (64,1–77,2)	70,9 (64,3–77,2)	70,8 (64,4–77,3)	70,6 (63,8–77,2)	70,7 (64,2–77,2)
Weibliches Geschlecht, n (%)	670 (29,1)	667 (28,9)	696 (30,2)	641 (27,8)	1337 (29,0)
Ethnie, n/Gesamtzahl (%)					
Weiß	2097/2282 (91,9)	2087/2275 (91,7)	2082/2276 (91,5)	2102/2281 (92,2)	4184/4557 (91,8)
Schwarz	29/2282 (1,3)	30/2275 (1,3)	29/2276 (1,3)	30/2281 (1,3)	59/4557 (1,3)
Asiatisch	70/2282 (3,1)	70/2275 (3,1)	74/2276 (3,3)	66/2281 (2,9)	140/4557 (3,1)
Indianisch	10/2282 (0,4)	6/2275 (0,3)	6/2276 (0,3)	10/2281 (0,4)	16/4557 (0,4)
Andere	76/2282 (3,3)	82/2275 (3,6)	85/2276 (3,7)	73/2281 (3,2)	158/4557 (3,5)
Serumkreatinin, n/Gesamtzahl (%)					
< 1,5 mg/dl	2101/2274 (92,4)	2051/2258 (90,8)	2078/2260 (91,9)	2074/2272 (91,3)	4152/4532 (91,6)
≥ 1,5 mg/dl	173/2274 (7,6)	207/2258 (9,2)	182/2260 (8,1)	198/2272 (8,7)	380/4532 (8,4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	3,9 ± 1,6	4,0 ± 1,6	3,9 ± 1,6	3,9 ± 1,6	3,9 ± 1,6
HAS-BLED-Score	2,9 ± 1,0	2,9 ± 0,9	2,8 ± 0,9	2,9 ± 1,0	2,9 ± 0,9
Behandlungsbedürftige Hypertonie, n (%)	2042 (88,6)	2031 (88,0)	2031 (88,0)	2042 (88,5)	4073 (88,3)
Herzinsuffizienz, n (%)	975 (42,3)	998 (43,2)	982 (42,6)	991 (43,0)	1973 (42,8)
Diabetes mellitus, n (%)	842 (36,5)	836 (36,2)	842 (36,5)	836 (36,2)	1678 (36,4)
Schlaganfall, TIA oder Thrombo- embolie, n/Gesamtzahl (%)	326/2289 (14,2)	307/2292 (13,4)	297/2289 (13,0)	336/2292 (14,7)	633/4581 (13,8)
Verwendeter P2Y12-Inhibitor bei Randomisierung, n/Gesamtzahl (%)					
Clopidogrel	2105/2253 (93,4)	2060/2243 (91,8)	2075/2253 (92,1)	2090/2243 (93,2)	4165/4496 (92,6)
Prasugrel	27/2253 (1,2)	24/2243 (1,1)	31/2253 (1,4)	20/2243 (0,9)	51/4496 (1,1)
Ticagrelor	121/2253 (5,4)	159/2243 (7,1)	147/2253 (6,5)	133/2243 (5,9)	280/4496 (6,2)
Frühere Einnahme oraler Antikoagulanzen, n (%)	1192 (51,7)	1070 (46,4)	1132 (49,1)	1130 (49,0)	2262 (49,0)
Qualifizierendes Indexereignis, n/Gesamtzahl (%)					
ACS und PCI	873/2297 (38,0)	841/2298 (36,6)	844/2293 (36,8)	870/2302 (37,8)	1714/4595 (37,3)
Medikamentös behandeltes ACS	547/2297 (23,8)	550/2298 (23,9)	547/2293 (23,9)	550/2302 (23,9)	1097/4595 (23,9)
Elektive PCI	877/2297 (38,2)	907/2298 (39,5)	902/2293 (39,3)	882/2302 (38,3)	1784/4595 (38,8)
Tage seit ACS oder PCI bis Randomisierung*	6,7 ± 4,2	6,6 ± 4,2	6,7 ± 4,3	6,5 ± 4,1	6,6 ± 4,2

*Falls der Patient sowohl ein ACS aufwies als auch eine PCI erhalten hatte, wurde das Datum des ACS zur Berechnung verwendet.

ACS: Akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; P2Y12: P2Y-Purinozeptor 12; PCI: Perkutane Koronarintervention;
TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Lopes et al. 2019



Patienten unter Risiko	0	30	60	90	120	150	180
VKA + ASS	1123	962	881	838	800	776	467
Apixaban + ASS	1145	1036	975	937	903	880	485
VKA + Placebo	1126	1007	947	917	883	851	528
Apixaban + Placebo	1143	1075	1044	1007	975	947	536

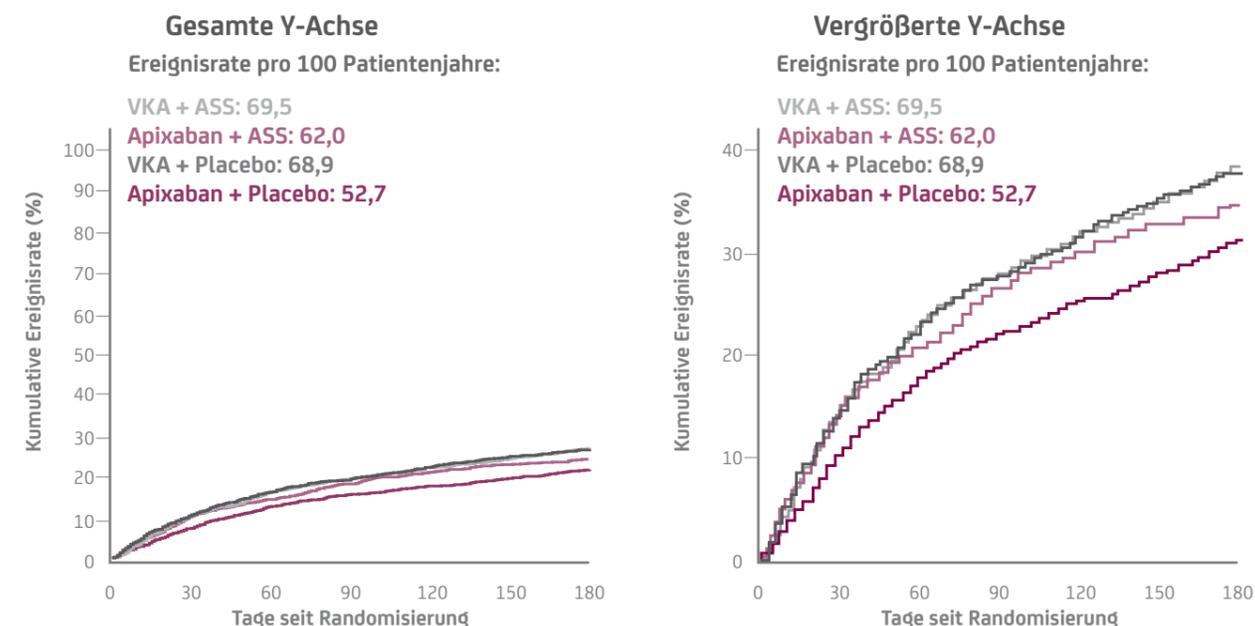
Abbildung 41: Häufigkeit des primären Verträglichkeitsendpunktes (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung) mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo.

ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Lopes et al. 2019

6.1.3.e.3.c Wirksamkeit

Sekundäre Endpunkte: In Bezug auf den sekundären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt aus Tod und Hospitalisierung wurde zwischen den beiden Randomisierungsfaktoren keine signifikante Interaktion beobachtet ($p=0,21$ für Interaktion). Beim Vergleich von Apixaban und VKA war es nach 6 Monaten bei 541 (23,5%) der mit Apixaban behandelten Patienten und bei 632 (27,4%) der mit einem VKA behandelten Patienten zu Tod oder Hospitalisierung gekommen. Die Inzidenz von Tod oder Hospitalisierung war damit unter Apixaban signifikant geringer als unter VKA (HR: 0,83; 95%-KI: 0,74–0,93; $p=0,002$). Ausschlaggebend für den Unterschied zwischen den Behandlungen war die Rate der Hospitalisierungen (518 Patienten [22,5%] unter Apixaban vs. 607 [26,3%] unter VKA), während die Rate der Sterbefälle ähnlich war. Die Number needed to treat über einen Zeitraum von 6 Monaten zur Vermeidung eines Falls von Tod oder Hospitalisierung durch Behandlung mit Apixaban statt VKA betrug 26.

Beim Vergleich von ASS und Placebo war es nach 6 Monaten bei 604 (26,2%) der mit ASS behandelten Patienten und bei 569 (24,7%) der mit Placebo behandelten Patienten zu Tod oder Hospitalisierung gekommen. Die Inzidenz von Tod oder Hospitalisierung unterschied sich damit nicht signifikant zwischen ASS und Placebo (HR: 1,08; 95%-KI: 0,96–1,21). Die kumulative Inzidenz von Tod oder Hospitalisierung nach 6 Monaten war am höchsten bei Patienten, die mit einem VKA und ASS behandelt wurden (27,5%) und am geringsten bei Patienten, die mit Apixaban und Placebo behandelt wurden (22,0%) (Abbildung 42). Die Effekte einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA und einer Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo je in Bezug auf Tod oder Hospitalisierung waren generell konsistent innerhalb der präspezifizierten Subgruppen.



Patienten unter Risiko	0	30	60	90	120	150	180
VKA + ASS	1154	1016	939	899	864	836	492
Apixaban + ASS	1153	1026	970	923	888	863	459
VKA + Placebo	1154	1019	946	906	868	837	509
Apixaban + Placebo	1153	1064	995	958	933	909	488

Abbildung 42: Häufigkeit des sekundären Wirksamkeitsendpunktes (Tod oder Hospitalisierung) mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo.

ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Lopes et al. 2019

In Bezug auf den sekundären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt aus Tod und ischämischen Ereignissen wurde zwischen den beiden Randomisierungsfaktoren keine signifikante Interaktion beobachtet ($p=0,28$ für Interaktion). Beim Vergleich von Apixaban und VKA war es nach 6 Monaten bei 154 (6,7%) der mit Apixaban behandelten Patienten und bei 163 (7,1%) der mit einem VKA behandelten Patienten zu Tod oder einem ischämischen Ereignis (einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, erwiesene oder wahrscheinliche Stentthrombose, oder dringende Revaskularisation) gekommen. Die Inzidenz von Tod oder ischämischen Ereignissen unterschied sich damit nicht signifikant zwischen Apixaban und VKA (HR: 0,93; 95%-KI: 0,75–1,16).

Beim Vergleich von ASS und Placebo war es nach 6 Monaten bei 149 (6,5%) der mit ASS behandelten Patienten und bei 168 (7,3%) der mit Placebo behandelten Patienten zu Tod oder einem ischämischen Ereignis gekommen. Die Inzidenz von Tod oder ischämischen Ereignissen unterschied sich damit nicht signifikant zwischen ASS und Placebo (HR: 0,89; 95%-KI: 0,71–1,11), jedoch war die Inzidenz ischämischer Ereignisse unter Placebo höher als unter ASS. Die Ereignisrate für Tod oder ischämische Ereignisse war in den verschiedenen Behandlungsarmen ähnlich. Die Ereignisrate für Schlaganfälle war unter Apixaban geringer als unter einem VKA (HR: 0,50; 95%-KI: 0,26–0,97). Die Effekte einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA und einer Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo je in Bezug auf Tod oder ischämische Ereignisse waren generell konsistent innerhalb der präspezifizierten Subgruppen.

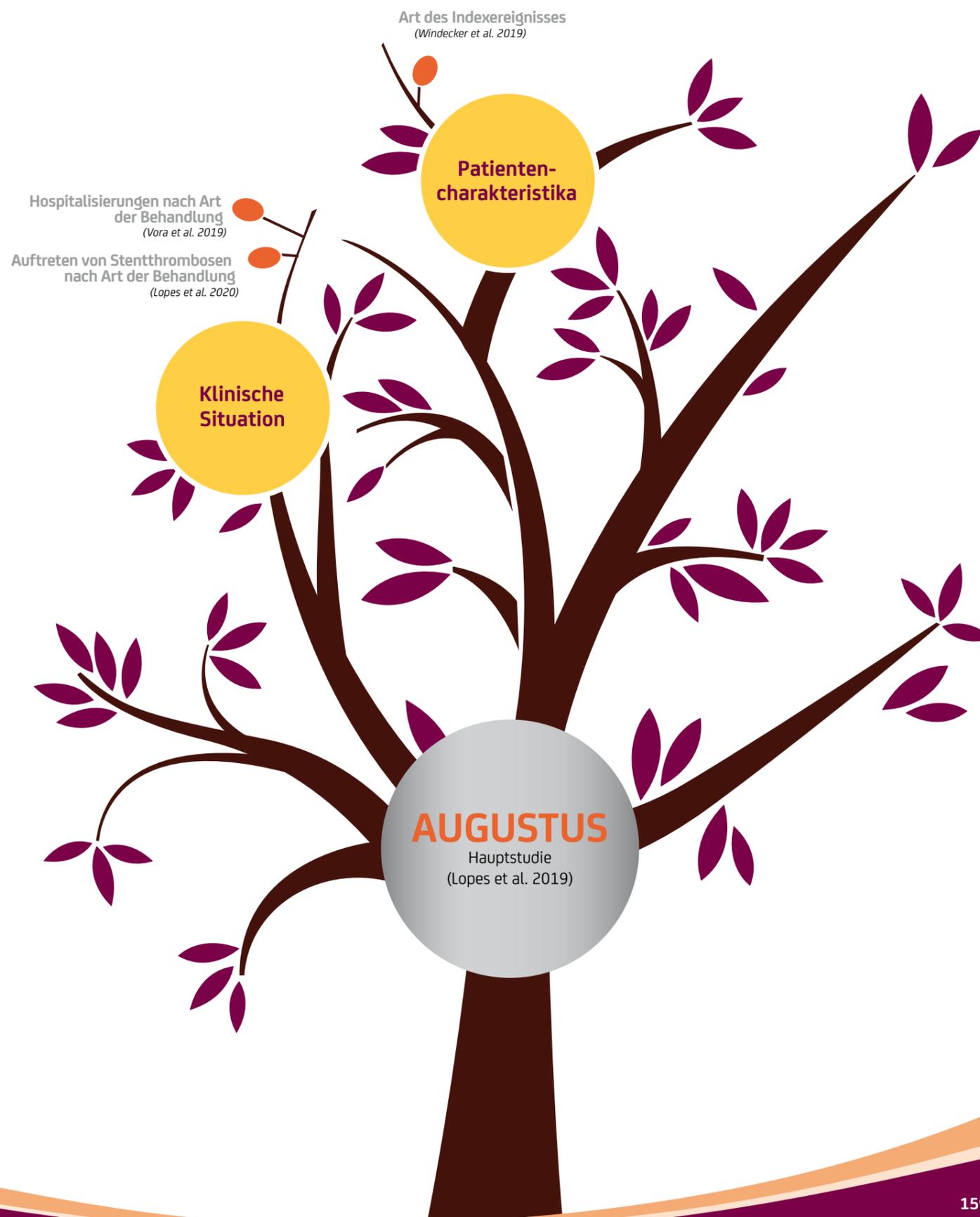
Detaillierte Angaben zu den Endpunkten werden in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse von Apixaban vs. VKA und ASS vs. Placebo.

Endpunkt	Apixaban	VKA	HR (95 % KI)	p-Wert für Überlegenheit
Vergleich Apixaban vs. VKA				
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung nach ISTH-Definition				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	241/2290 (10,5)	332/2259 (14,7)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	24,7	35,8	0,69 (0,58–0,81)	< 0,001
Tod oder Hospitalisierung				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	541/2306 (23,5)	632/2308 (27,4)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	57,2	69,2	0,83 (0,74–0,93)	0,002
Tod oder ischämisches Ereignis				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	154/2306 (6,7)	163/2308 (7,1)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	14,3	15,3	0,93 (0,75–1,16)	n.s.
Vergleich ASS vs. Placebo				
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung nach ISTH-Definition				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	367/2277 (16,1)	204/2279 (9,0)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	40,5	21,0	1,89 (1,59–2,24)	< 0,001
Tod oder Hospitalisierung				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	604/2307 (26,2)	569/2307 (24,7)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	65,7	60,6	1,08 (0,96–1,21)	n.s.
Tod oder ischämisches Ereignis				
n Patienten mit Ereignis/Gesamtzahl (%)	149/2307 (6,5)	168/2307 (7,3)	—	—
Ereignisrate je 100 Patientenjahre	13,9	15,7	0,89 (0,71–1,11)	n.a.

ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet; n. s.: nicht signifikant; VKA: Vitamin-K-Inhibitor
 Modifiziert nach Lopes et al. 2019

6.1.3.e.3.D Subgruppenanalysen



6.1.3.e.3.D.1 Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Art des Indexereignisses
 Windecker S et al. *Circulation* 2019;140(23):1921–1932

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer antithrombotischen Behandlung kann sich abhängig von dem jeweiligen Indexereignis zwischen Patienten mit medikamentös behandeltem akutem Koronarsyndrom (ACS), mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandeltem ACS oder mit elektiver PCI unterscheiden. In dieser präspezifizierten Subgruppenanalyse der AUGUSTUS-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie von Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu Placebo jeweils in Abhängigkeit von dem jeweiligen für die Studienteilnahme qualifizierenden Indexereignis untersucht. Bei Behandlung mit Apixaban bestand im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ein geringeres Risiko für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen sowie für Tod oder Hospitalisierung bei allen drei Subgruppen. Bei Behandlung mit ASS bestand im Vergleich zu Placebo ein höheres Risiko für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei allen drei Subgruppen.

Methodik

In dieser präspezifizierten Subgruppenanalyse der AUGUSTUS-Studie wurden deren Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte in Abhängigkeit von dem jeweiligen für die Studienteilnahme qualifizierenden Indexereignis untersucht (medikamentös behandeltes ACS, ACS mit PCI oder elektive PCI). Primärer Endpunkt war ein kombinierter Verträglichkeitsendpunkt bestehend aus schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen nach Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Zu den sekundären Endpunkten gehörten ein kombinierter Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus Tod oder Hospitalisierung und ein separater kombinierter Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus Tod oder ischämischen Ereignissen.

Ergebnisse

Von den 4614 in die AUGUSTUS-Studie eingeschlossenen Patienten hatten 1097 (23,9%) ein medikamentös behandeltes ACS, 1714 (37,3%) hatten ein mittels PCI behandeltes ACS und 1784 (38,8%) hatten sich einer elektiven PCI unterzogen. Bei Behandlung mit Apixaban bestand im Vergleich zu VKA ein geringeres Risiko für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei allen drei Subgruppen: bei Patienten mit medikamentös behandeltem ACS (HR: 0,44; 95%-KI: 0,28–0,68), Patienten mit ACS und PCI (HR: 0,68; 95%-KI: 0,52–0,89) und Patienten, die sich einer elektiven PCI unterzogen hatten (HR: 0,82; 95%-KI: 0,64–1,04). Ebenfalls bestand bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA ein geringeres Risiko für Tod oder Hospitalisierung bei allen drei Subgruppen: bei Patienten mit medikamentös behandeltem ACS (HR: 0,71; 95%-KI: 0,54–0,92), Patienten mit ACS und PCI (HR: 0,88; 95%-KI: 0,74–1,06) und Patienten, die sich einer elektiven PCI unterzogen hatten (HR: 0,87; 95%-KI: 0,72–1,04). Das Risiko für Tod oder ischämische Ereignisse war zwischen Apixaban und VKA in allen drei Subgruppen vergleichbar (Abbildung 43).

Bei Behandlung mit ASS bestand im Vergleich zu Placebo ein höheres Risiko für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei allen drei Subgruppen: bei Patienten mit medikamentös behandeltem ACS (HR: 1,49; 95%-KI: 0,98–2,26), Patienten mit ACS und PCI (HR: 2,02; 95%-KI: 1,53–2,67) und Patienten, die sich einer elektiven PCI unterzogen hatten (HR: 1,91; 95%-KI: 1,48–2,47). Das Risiko für Tod oder Hospitalisierung und für Tod oder ischämische Ereignisse war zwischen ASS und Placebo vergleichbar (Abbildung 43).

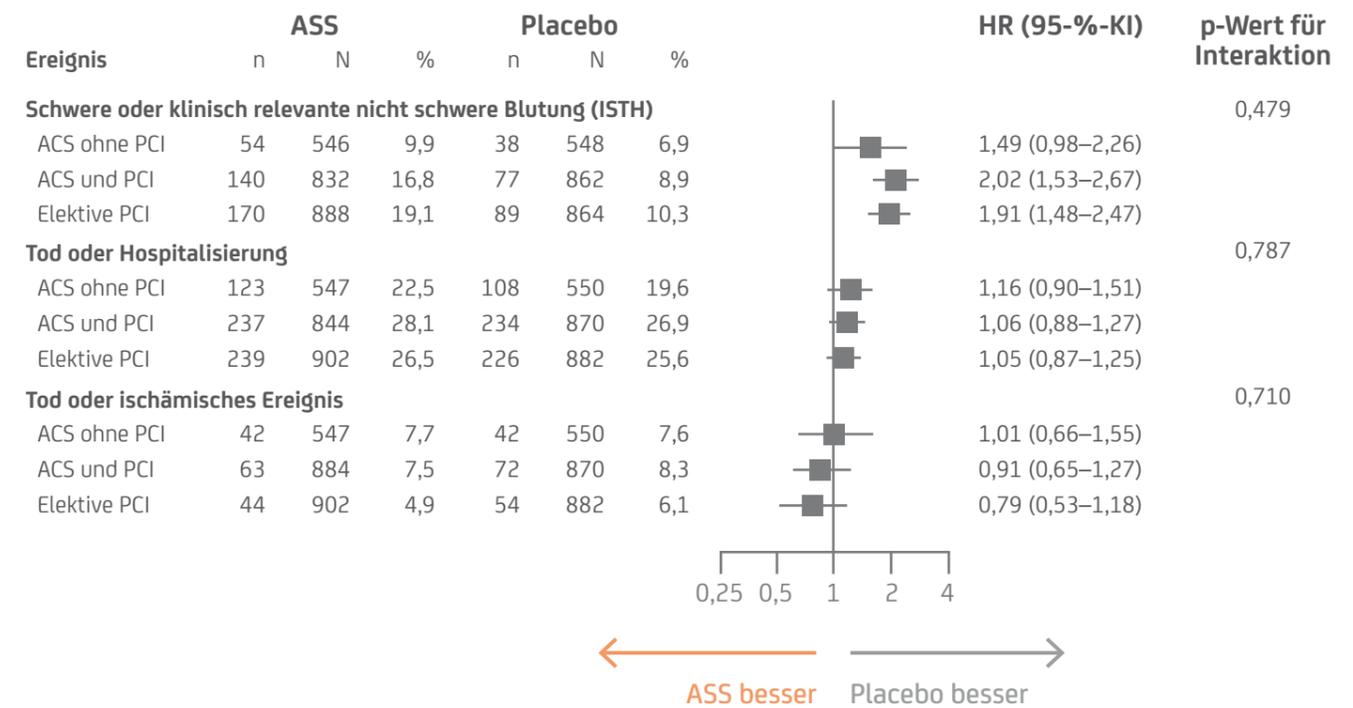
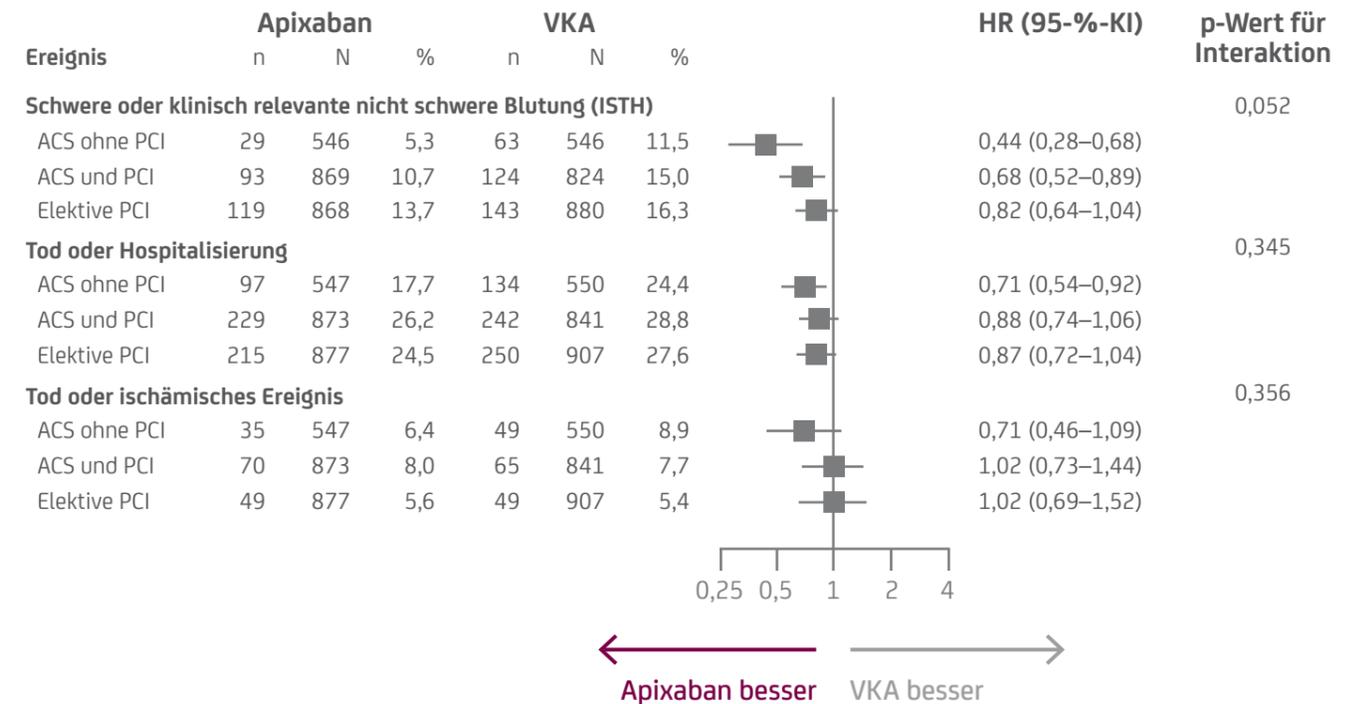


Abbildung 43: Häufigkeit von schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen, Tod oder Hospitalisierung und Tod oder ischämischen Ereignissen bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (Grafik oben) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (Grafik unten).
 ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; KI: Konfidenzintervall; PCI: perkutane Koronarintervention; VKA: Vitamin-K-Antagonist.
 Modifiziert nach Windecker et al. 2019

6.1.3.e.3.d.2 Hospitalisierungen in Abhängigkeit von der Art der Behandlung

Vora AN et al. *Circulation* 2019;140(23):1960–1963

Zusammenfassung

In der Zeit nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) oder einer perkutanen Koronarintervention (PCI) kommt es häufig zu erneuten Hospitalisierungen, was sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt und für das Gesundheitssystem einen Kostenfaktor bedeutet. In dieser präspezifizierten Subgruppenanalyse der AUGUSTUS-Studie wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Apixaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit einer signifikant geringeren Rate für Hospitalisierungen assoziiert ist. Dies gilt sowohl insgesamt als auch für kardiovaskulär bedingte und blutungsbedingte Hospitalisierungen. Für die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) wurde gegenüber Placebo insgesamt und für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen kein signifikanter Unterschied festgestellt, jedoch kam es unter Behandlung mit ASS signifikant häufiger zu blutungsbedingten Hospitalisierungen.

Methodik

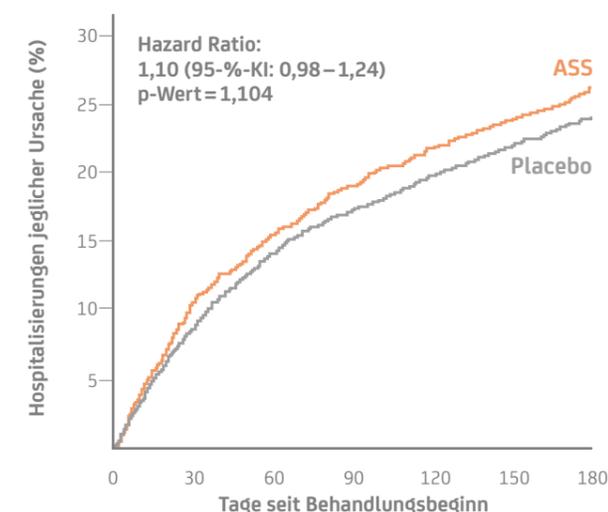
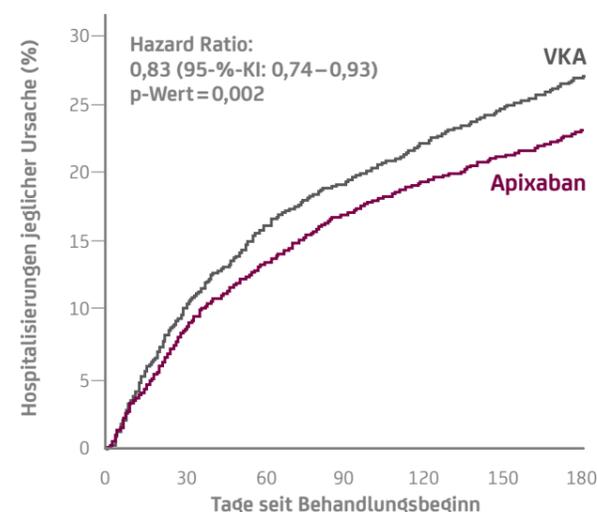
In dieser präspezifizierten Sekundäranalyse der AUGUSTUS-Studiendaten wurde der Einfluss einer Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA und einer Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Rate und die Ursachen von Hospitalisierungen mittels Cox-Modellen untersucht. Berücksichtigt wurden Hospitalisierungen zwischen Randomisierung und dem Ende des sechsmonatigen Nachverfolgungszeitraums. Blutungsbedingte Hospitalisierungen innerhalb von sieben Tagen nach einer vorherigen Hospitalisierung wurden nicht berücksichtigt. Es wurde zwischen kardiovaskulären, blutungsbedingten und anderen Indikationen für eine Hospitalisierung unterschieden.

Ergebnisse

Alle 4614 in die AUGUSTUS-Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen dieser Analyse untersucht. Insgesamt 1125 (24,4 %) aller Patienten wurden während der Studiendauer hospitalisiert. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung betrug 46 Tage (Interquartilbereich 19–96 Tage). Unter den hospitalisierten Patienten betrug die mediane im Krankenhaus verbrachte Zeit während der Nachverfolgung 6 Tage (Interquartilbereich 3–14 Tage), wobei 384 (34,1 %) der Patienten mehr als einmal hospitalisiert wurden. Die mediane Dauer der Hospitalisierungen betrug 4 Tage (Interquartilbereich 2–8 Tage). Unter allen Studienteilnehmern wurden 780 (16,9 %) der Patienten mindestens einmal mit kardiovaskulärer Indikation, 208 (4,5 %) mindestens einmal mit blutungsbedingter Indikation und 359 (7,8 %) mindestens einmal mit anderer Indikation hospitalisiert. Patienten, die sich als Indexereignis einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen hatten (entweder elektiv oder bedingt durch ACS), wurden im Verlauf der Studie mit höherer Wahrscheinlichkeit hospitalisiert als Patienten, deren Indexereignis ein ACS ohne PCI war.

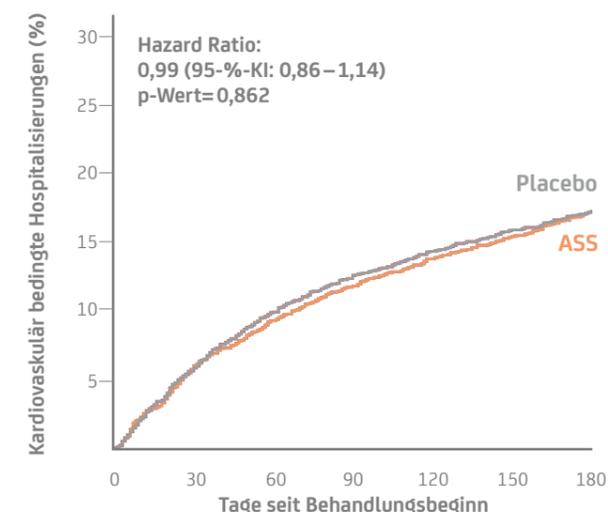
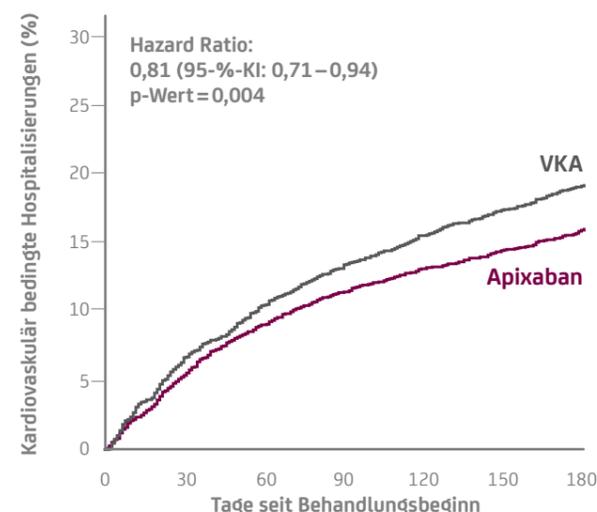
Die Rate der Hospitalisierungen war unter den mit Apixaban behandelten Patienten signifikant geringer als unter den mit VKA behandelten Patienten (22,5 % vs. 26,3 %; HR: 0,83; 95%-KI: 0,74–0,93; p=0,002) (Abbildung 44). Hierfür ursächlich waren sowohl die geringere Rate der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (15,4 % vs. 18,5 %; HR: 0,81; 95%-KI: 0,71–0,94; p=0,004) als auch die geringere Rate der blutungsbedingten Hospitalisierungen (3,6 % vs. 5,4 %; HR: 0,65; 95%-KI: 0,50–0,86; p=0,003). Die Rate der Hospitalisierungen unterschied sich insgesamt nicht signifikant zwischen den mit ASS und den mit Placebo behandelten Patienten (25,4 % vs. 23,4 %; HR: 1,10; 95%-KI: 0,98–1,24; p=0,104) (Abbildung 44). Auch in Bezug auf die Rate der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen gab es zwischen ASS und Placebo keinen signifikanten Unterschied (16,8 % vs. 17,0 %; HR: 0,99; 95%-KI: 0,86–1,14; p=0,862). Die Rate der blutungsbedingten Hospitalisierungen war unter Behandlung mit ASS jedoch gegenüber Placebo signifikant um mehr als das Doppelte erhöht (6,1 % vs. 2,9 %; HR: 2,11; 95%-KI: 1,58–2,81; p=0,001).

Hospitalisierungen jeglicher Ursache



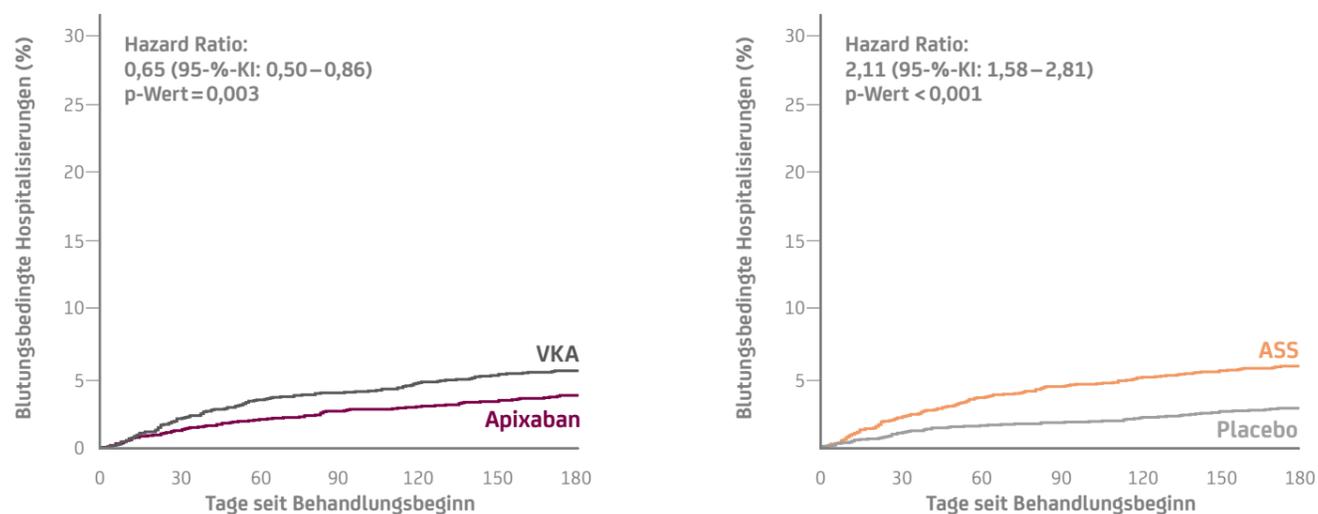
Patienten unter Risiko							Patienten unter Risiko								
Apixaban	2306	2090	1965	1881	1821	1772	947	ASS	2307	2042	1909	1822	1752	1699	951
VKA	2308	2035	1885	1805	1732	1673	1001	Placebo	2307	2083	1941	1864	1801	1746	997

Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen



Patienten unter Risiko							Patienten unter Risiko								
Apixaban	2306	2165	2063	2000	1954	1911	1029	ASS	2307	2141	2042	1973	1915	1869	1055
VKA	2308	2118	2006	1932	1871	1825	1112	Placebo	2307	2142	2027	1959	1910	1867	1086

Blutungsbedingte Hospitalisierungen



Patienten unter Risiko								Patienten unter Risiko							
Apixaban	2306	2249	2205	2173	2158	2131	1181	ASS	2307	2214	2155	2118	2089	2062	1198
VKA	2308	2208	2154	2123	2094	2071	1267	Placebo	2307	2243	2204	2178	2163	2140	1250

Abbildung 44: Rate der Hospitalisierungen bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (links) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (rechts).
ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VKA: Vitamin-K-Antagonist
Modifiziert nach Vora et al. 2019

6.1.3.e.3.D.3 Auftreten von Stentthrombosen in Abhängigkeit von der Art der Behandlung

Lopes RD et al. *Circulation* 2020;141(9):781–783

Zusammenfassung

Eine mögliche Komplikation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) ist das Auftreten einer Stentthrombose. Diese Subgruppenanalyse der AUGUSTUS-Studie untersuchte Inzidenz, Zeitpunkt und Charakteristika von Stentthrombosen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI unterzogen hatten. Definitive oder wahrscheinliche Stentthrombosen traten mit Apixaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie mit Acetylsalicylsäure (ASS) gegenüber Placebo numerisch seltener auf.

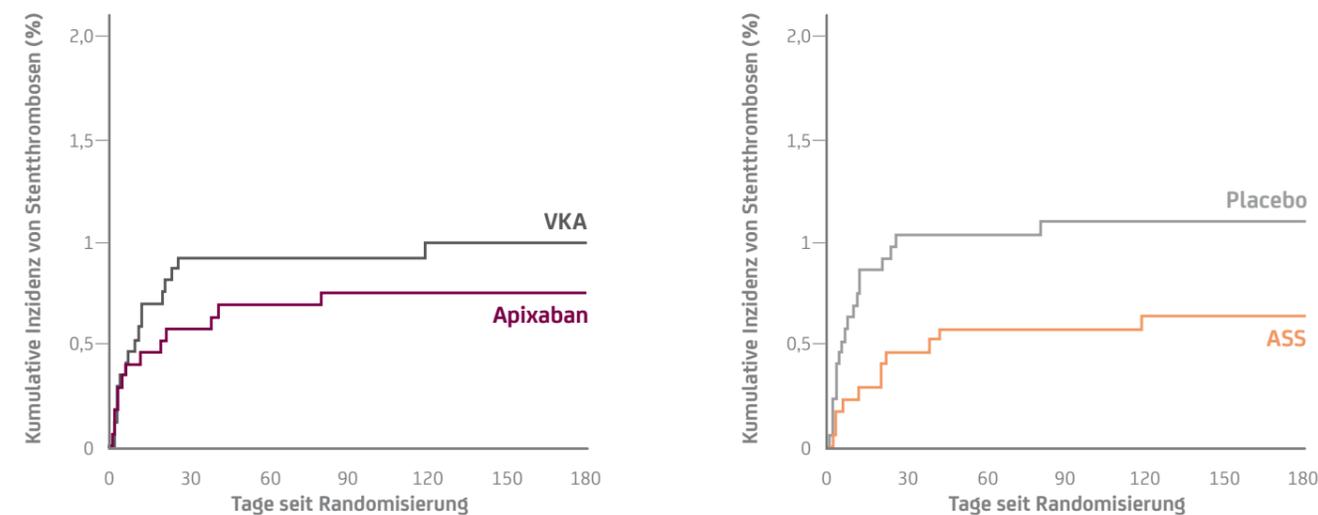
Methodik

In diese Subgruppenanalyse wurden alle Patienten der AUGUSTUS-Studie eingeschlossen, die sich einer PCI unterzogen hatten, unabhängig davon, ob es sich um eine elektive PCI oder eine PCI zur Behandlung eines akuten Koronarsyndroms (ACS) handelte. Patienten mit medikamentös behandeltem ACS ohne PCI oder mit unbekanntem Indexereignis wurden nicht eingeschlossen. Das Auftreten einer Stentthrombose wurde verblindet gegenüber der Studienbehandlung und entsprechend den Kriterien des Academic Research Consortium (ARC) beurteilt.

Ergebnisse

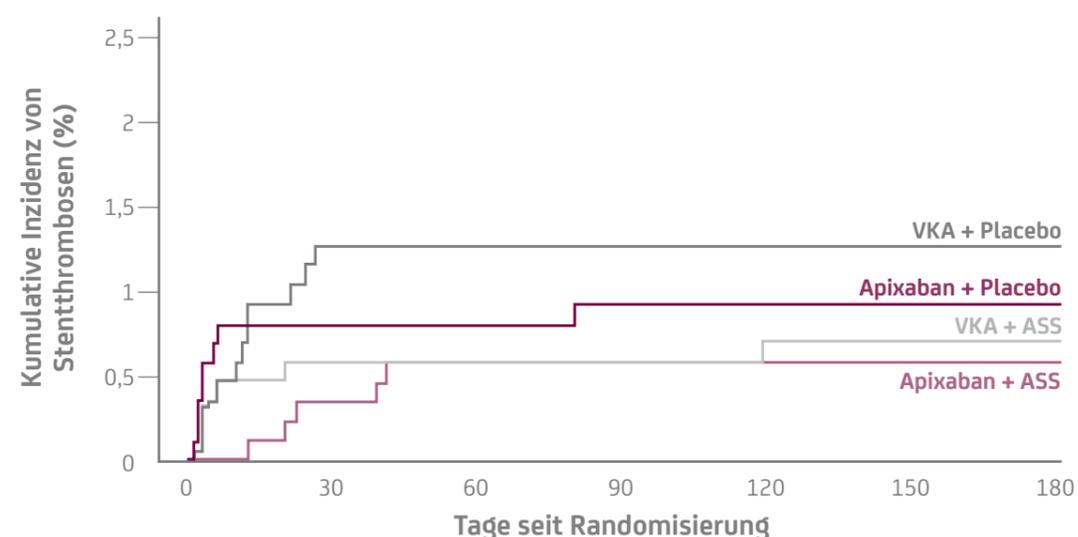
Insgesamt 3498 (75,8 %) der 4614 Patienten der AUGUSTUS-Studie hatten sich einer PCI mit Stenting unterzogen. Unter diesen Patienten traten während der Nachverfolgung über einen Zeitraum von 6 Monaten insgesamt 57 (1,6 %) Stentthrombosen auf, darunter 20 (0,6 %) definitive, 10 (0,3 %) wahrscheinliche und 27 (0,8 %) mögliche Stentthrombosen. Die Kaplan-Meier-Raten über einen Zeitraum von 6 Monaten betragen 0,58 % (n=20) für definitive Stentthrombosen, 0,87 % (n=30) für definitive oder wahrscheinliche Stentthrombosen und 1,67 % (n=57) für jegliche Stentthrombosen. Die Mehrheit der definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombosen (80 %, n=24/30) trat innerhalb von 30 Tagen nach PCI auf.

Eine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose trat bei 13 (0,74 %) der mit Apixaban behandelten und bei 17 (0,97 %) der mit VKA behandelten Patienten auf (HR: 0,76; 95%-KI: 0,37–1,56) sowie bei 11 (0,63 %) der mit ASS behandelten und bei 19 (1,08 %) der mit Placebo behandelten Patienten (HR: 0,58; 95%-KI: 0,28–1,22) (Abbildung 45). Unter den Kombinationsbehandlungen trat eine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose bei 5 (0,57 %) der mit Apixaban und ASS, 8 (0,91 %) der mit Apixaban und Placebo, 6 (0,69 %) der mit VKA und ASS und 11 (1,26 %) der mit VKA und Placebo behandelten Patienten auf (Abbildung 46).



Patienten unter Risiko								Patienten unter Risiko							
Apixaban	1750	1722	1702	1687	1676	1659	900	ASS	1746	1709	1692	1677	1663	1647	946
VKA	1748	1696	1678	1661	1651	1641	992	Placebo	1752	1709	1688	1671	1664	1653	946

Abbildung 45: Häufigkeit von Stentthrombosen (definitive und wahrscheinliche) bei Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu VKA (links) und bei Behandlung mit ASS im Vergleich zu Placebo (rechts).
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist.
Modifiziert nach Lopes et al. 2020



Patienten unter Risiko	0	30	60	90	120	150	180
VKA + ASS	872	849	841	833	828	821	492
Apixaban + ASS	874	860	851	844	835	826	454
VKA + Placebo	876	847	837	828	823	820	500
Apixaban + Placebo	876	862	851	843	841	833	446

Abbildung 46: Häufigkeit von Stentthrombosen (definitive und wahrscheinliche) bei Kombinationsbehandlung mit Apixaban und ASS im Vergleich zu VKA und ASS, Apixaban und Placebo oder VKA und Placebo. ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist. Modifiziert nach Lopes et al. 2020

6.1.4 Studien zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, ADAM VTE, CARAVAGGIO)

6.1.4.a AMPLIFY

Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808

6.1.4.a.1 Zusammenfassung

Die randomisierte, doppelblinde AMPLIFY-Studie verglich bei 5395 Patienten mit akuten venösen Thromboembolien (VTE) ein Therapieregime mit Apixaban (10 mg Apixaban zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg Apixaban zweimal täglich für 6 Monate) mit dem konventionellen Behandlungsregime (subkutanes Enoxaparin gewichtsadaptiert, gefolgt von Warfarin dosisadaptiert). Primärer Endpunkt war das Wiederauftreten symptomatischer venöser Thromboembolien oder VTE-bedingter Tod.

Bei Patienten mit akuten VTE (tiefe Venenthrombosen und/oder Lungenembolien) verminderte Apixaban das Wiederauftreten symptomatischer venöser Thromboembolien oder damit verbundene Todesfälle genauso effektiv wie eine konventionelle Behandlung mit Enoxaparin in Kombination mit Warfarin (RR: 0,84; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit), war aber mit signifikant weniger schweren Blutungen assoziiert (RR: 0,31; $p < 0,001$).

6.1.4.a.2 Design der Studie

Die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte Doppel-Dummy-Studie AMPLIFY (Apixaban for the initial Management of Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as First-line therapy) verglich bei 5395 Patienten mit tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolien (LE) oder beidem die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban mit einer konventionellen Behandlung (subkutanes Enoxaparin gefolgt von Warfarin).

6.1.4.a.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit objektiv bestätigter symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (mit oder ohne tiefe Venenthrombose) eingeschlossen. Eine proximale TVT lag per definitionem vor, wenn die Vena poplitea oder eine weiter proximal gelegene Vene betroffen war.

Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit aktiver Blutung, hohem Blutungsrisiko oder anderen Kontraindikationen für eine Behandlung mit Enoxaparin oder Warfarin. Weitere Ausschlusskriterien waren Malignome mit geplanter Langzeitbehandlung mit niedermolekularem Heparin, provozierte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie ohne persistierenden Risikofaktor für Rezidive, eine geplante Antikoagulationenbehandlung von weniger als 6 Monaten Dauer, eine weitere Indikation für eine Antikoagulationen-Langzeitbehandlung, eine Acetylsalicylsäure (ASS)-Dauerbehandlung mit einer Dosis > 165 mg/Tag, eine duale thrombozytenhemmende Behandlung, eine Kreatinin-Clearance von < 25 ml/min oder die Behandlung mit starken Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren.

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits mehr als:

- 2 Dosen eines einmal täglich applizierten niedermolekularen Heparins, Fondaparinux oder eines Vitamin-K-Antagonisten oder
- 3 Dosen eines zweimal täglich applizierten niedermolekularen Heparins oder
- eine 36-stündige kontinuierliche Heparininfusion

erhalten hatten.

6.1.4.a.2.B Dosierungsschema

Die Studienbehandlung wurde mit einer Doppel-Dummy-Technik durchgeführt, um die Verblindung der Behandlungszuordnung zu gewährleisten.

Patienten, die zu Apixaban randomisiert worden waren, erhielten während der ersten 7 Tage 10 mg Apixaban zweimal täglich, danach folgten 5 mg Apixaban zweimal täglich für 6 Monate. Diese Behandlung wurde von einer Enoxaparin- und Warfarin-Placebo-Gabe begleitet. Die Vergleichsgruppe (konventionelle Behandlung) erhielt Apixaban-Placebo und startete mit 1 mg/kg Körpergewicht Enoxaparin alle 12 Stunden subkutan für wenigstens 5 Tage. Gleichzeitig wurde eine 6-monatige Warfarin-Behandlung begonnen.

Der Vitamin-K-Antagonist (VKA) Warfarin und das entsprechende Placebo wurden entsprechend einer Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 2,0–3,0 dosiert. Das INR-Monitoring erfolgte mindestens monatlich (während der initialen Titrationsphase und bei Bedarf auch häufiger) mithilfe geblindeter Messungen. Die Dosierungsempfehlungen für Warfarin bzw. Warfarin-Placebo wurden zentral abgerufen und in der Apixaban-Gruppe Scheintitrationen simuliert: Das INR-Messgerät lieferte ein kodiertes Ergebnis, das der Prüfarzt elektronisch oder telefonisch an ein zentrales Response-System weiterleitete. Dieses System übermittelte dem Prüfarzt entweder den echten INR-Wert (bei Warfarin-Patienten) oder einen Scheinwert (bei Apixaban-Patienten).

6.1.4.a.2.c Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das bestätigte Wiederauftreten symptomatischer VTE oder VTE-bedingter Tod. VTE-Rezidive umfassten tödliche oder nicht tödliche Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen.

Sekundäre Endpunkte: Prädefinierte sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität.

Sicherheitsendpunkte: Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Ein wichtiger sekundärer Sicherheitsendpunkt bestand aus der Kombination von schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen.

Eine schwere Blutung musste klinisch manifest sein und zusätzlich mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation
- tödlicher Verlauf der Blutung

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren klinisch manifeste Blutungen, die die Kriterien für schwere Blutungen zwar nicht erfüllten, aber zur Vorstellung bei einem Arzt führten, eine ärztliche internistische oder chirurgische Therapie erforderten, eine Veränderung der antithrombotischen Behandlung zur Folge hatten oder zu Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens führten.

6.1.4.a.3 Ergebnisse

6.1.4.a.3.A Patienten

Insgesamt wurden 5400 Patienten randomisiert. 2691 Patienten erhielten Apixaban, 2704 Patienten die konventionelle Behandlung. In allen Behandlungsgruppen war die Diagnose bei etwa 65 % der Patienten tiefe Venenthrombose, bei 25 % Lungenembolie und bei den übrigen lagen beide VTE-Formen vor. Die demographischen und die klinischen Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter betrug in beiden Gruppen etwa 57 Jahre, etwa 59 % der Patienten waren männlich, und das Durchschnittsgewicht lag bei 84,6 kg. Die klinischen Charakteristika und die für die Studienteilnahme qualifizierenden Diagnosen werden in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der AMPLIFY-Studie.

Ausgangscharakteristik	Apixaban (N = 2691) n (%)	Konventionelle Behandlung (N = 2704) n (%)
Kreatinin-Clearance		
≤ 30 ml/min	14 (0,5 %)	15 (0,6 %)
> 30 bis ≤ 50 ml/min	161 (6,0 %)	148 (5,5 %)
> 50 bis ≤ 80 ml/min	549 (20,4 %)	544 (20,1 %)
> 80 ml/min	1721 (64,0 %)	1757 (65,0 %)
Keine Daten	246 (9,1 %)	240 (8,9 %)
Qualifizierende Diagnose		
Tiefe Venenthrombose	1749 (65,0 %)	1783 (65,9 %)
Lungenembolie	678 (25,2 %)	681 (25,2 %)
Lungenembolie mit tiefer Venenthrombose	252 (9,4 %)	225 (8,3 %)
Nicht evaluierbar	12 (0,4 %)	15 (0,6 %)
Diagnostisches Verfahren [Anzahl/Gesamtzahl (%)]		
Tiefe Venenthrombose		
Kompressions-Ultraschall	1731/1749 (99,0 %)	1771/1783 (99,3 %)
Aufsteigende Kontrast-Phlebographie	20/1749 (1,1 %)	11/1783 (0,6 %)
Computertomographie	2/1749 (0,1 %)	1/1783 (<0,1 %)
Lungenembolie		
Spiral-Computertomographie	810/930 (87,1 %)	804/906 (88,7 %)
Ventilations-Perfusions-Lungenszintigraphie	109/930 (11,7 %)	92/906 (10,2 %)
Pulmonale Angiographie	21/930 (2,3 %)	16/906 (1,8 %)
Proximalste Lokalisation der tiefen Venenthrombose [Anzahl/Gesamtzahl (%)]		
Vena poplitea	426/1749 (24,4 %)	441/1783 (24,7 %)
Vena femoralis	570/1749 (32,6 %)	585/1783 (32,8 %)
Vena femoralis communis oder Vena iliaca	753/1749 (43,1 %)	754/1783 (42,3 %)
Distale Vene	0/1749	3/1783 (0,2 %)
Anatomische Ausdehnung der qualifizierenden Lungenembolie [Anzahl/Gesamtzahl (%)]		
Begrenzt	79/930 (8,5 %)	89/906 (9,8 %)
Mittel	392/930 (42,2 %)	395/906 (43,6 %)
Ausgedehnt	357/930 (38,4 %)	326/906 (36,0 %)
Nicht beurteilbar	102/930 (11,0 %)	96/906 (10,6 %)
Risikofaktoren für VTE-Rezidive		
VTE-Anamnese	463 (17,2 %)	409 (15,1 %)
Bekannte Thrombophilie	74 (2,8 %)	59 (2,2 %)
Aktives Malignom	66 (2,5 %)	77 (2,8 %)

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013a

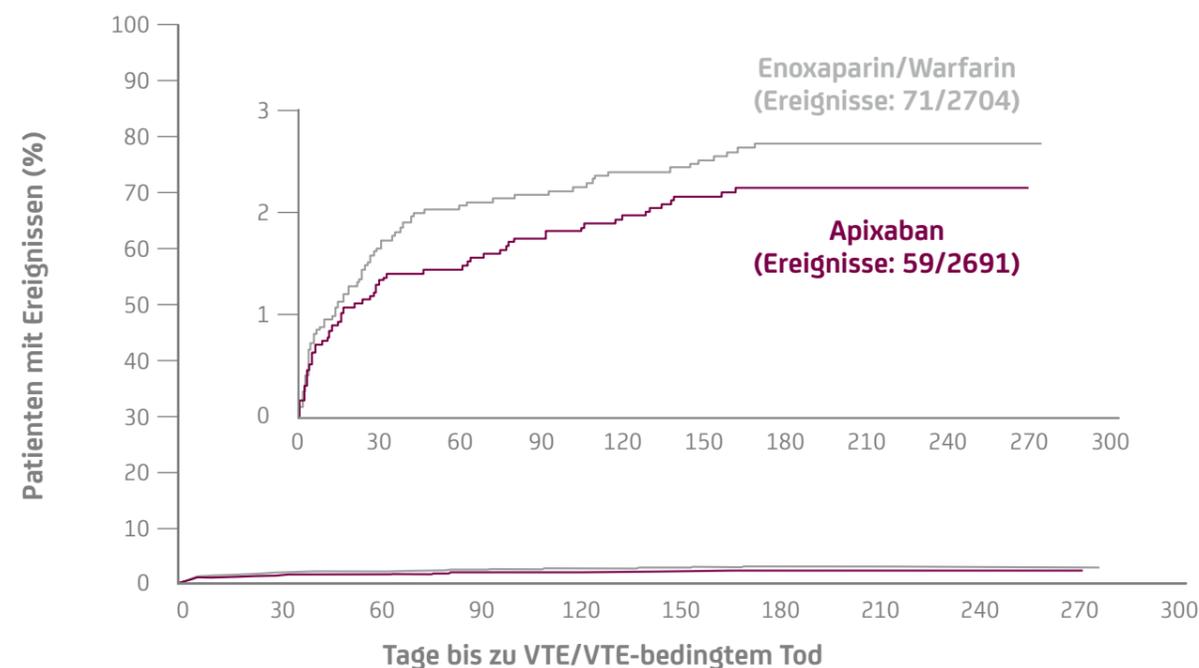
Die Patienten wurden binnen 5 Tagen (Medianwert) nach Auftreten der Symptome der tiefen Venenthrombose, Lungenembolie oder beidem randomisiert.

Im konventionellen Behandlungsarm betrug die mediane Dauer der Enoxaparin-Behandlung 6,5 Tage. Bei 61 % der Behandlungszeit lag die INR im therapeutischen Bereich (2,0–3,0). In der Apixaban-Gruppe wurde bei 96 % der Patienten eine Adhärenz von 80 % und mehr dokumentiert.

6.1.4.a.3.B Wirksamkeit

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt (bestätigtes Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiierter Tod) wurde bei 59 von 2609 (2,3 %) Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 71 von 2635 (2,7 %) Patienten in der Gruppe mit konventioneller Behandlung beobachtet (RR: 0,84; 95%-KI: 0,60–1,18; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit) (Abbildung 47). Die absolute Risikodifferenz zwischen Apixaban und konventioneller Behandlung betrug -0,4 (95%-KI: -1,3–0,4). Damit war die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung vergleichbar in der Wirksamkeit.

In Bezug auf den primären Endpunkt war die vergleichbare Effektivität der Apixaban-Behandlung gegenüber der konventionellen Behandlung über viele präspezifizierte Subgruppen konsistent (z. B. Geschlecht, Alter, Nierenfunktion, Gewicht, Body-Mass-Index; alle p-Werte für Interaktion $> 0,05$).



Anzahl der Patienten mit Risiko											
Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Enoxaparin/Warfarin	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

Abbildung 47: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für das bestätigte Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiierter Tod (primärer Endpunkt) mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin. VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013a

Bei 38 von 1698 (2,2 %) Patienten mit der Diagnose tiefe Venenthrombose bei Aufnahme in die Studie wurde der primäre Endpunkt in der Apixaban-Gruppe dokumentiert im Vergleich zu 47 von 1736 (2,7 %) Patienten in der Gruppe mit konventioneller Behandlung (RR: 0,83; 95%-KI: 0,54–1,26). Lautete die Diagnose bei Aufnahme in die Studie Lungenembolie, wurde der primäre Endpunkt unter Apixaban-Behandlung bei 21 von 900 (2,3 %) Patienten und unter konventioneller Behandlung bei 23 von 886 (2,6 %) Patienten beobachtet (RR: 0,90; 95%-KI: 0,50–1,61).

Während der geplanten Behandlungsdauer verstarben 41 (1,5 %) der Apixaban-Patienten und 52 (1,9 %) Patienten der Gruppe mit konventioneller Behandlung. Eine Übersicht der Wirksamkeitsergebnisse wird in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Wirksamkeitsergebnisse der AMPLIFY-Studie.

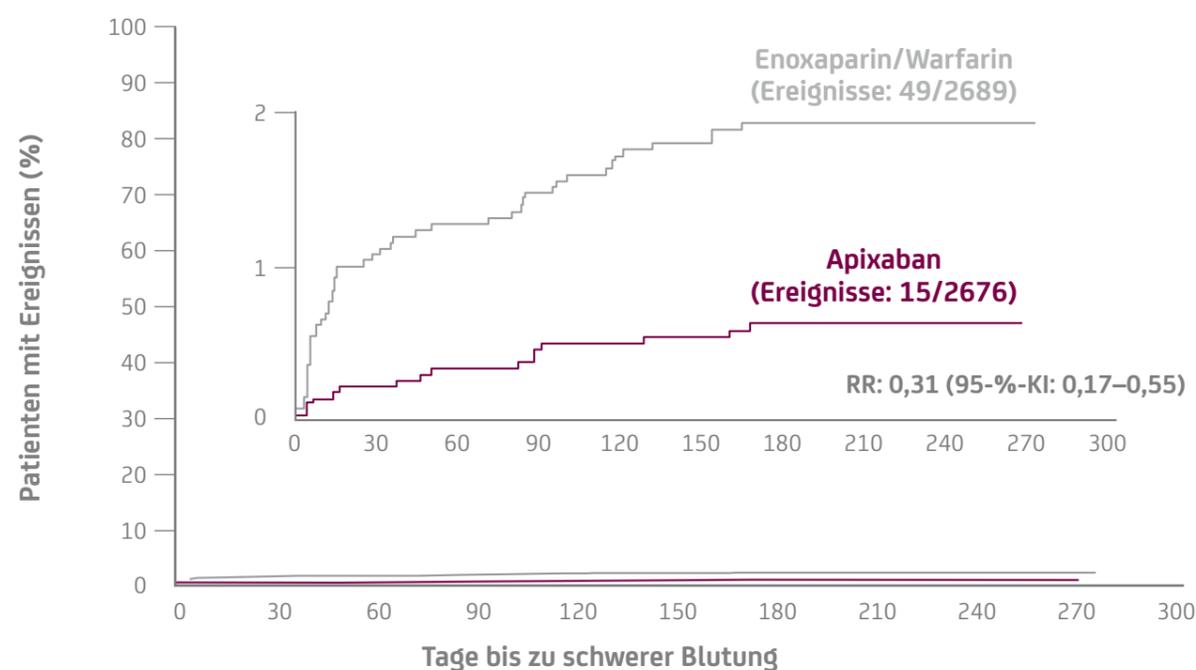
Parameter	Apixaban (N = 2609) n (%)	Konventionelle Therapie (N = 2635) n (%)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Erstes Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiierter Tod	59 (2,3 %)	71 (2,7 %)	0,84 (0,60–1,18)	< 0,001 (Nicht-Unterlegenheit)
Art des ersten VTE-Rezidivs				
Tödliche Lungenembolie	1 (<0,1 %)	2 (0,1 %)		
Tod, Lungenembolie als Todesursache nicht ausgeschlossen	11 (0,4 %)	13 (0,5 %)		
Nicht tödliche Lungenembolie mit oder ohne TVT	27 (1,0 %)	23 (0,9 %)		
Nur TVT	20 (0,8 %)	33 (1,3 %)		
Sekundäre zusammengesetzte Endpunkte [Anzahl/Gesamtzahl]				
VTE oder kardiovaskulärer Tod	61/2609 (2,3 %)	77/2635 (2,9 %)	0,80 (0,57–1,11)	0,18
VTE oder Tod jeder Ursache	84/2609 (3,2 %)	104/2635 (3,9 %)	0,82 (0,61–1,08)	0,16
VTE, VTE-assoziiierter Tod oder schwere Blutung	73/2609 (2,8 %)	118/2635 (4,5 %)	0,62 (0,47–0,83)	0,001
Tod jeglicher Ursache während der geplanten Behandlungsperiode	41/2676 (1,5 %)	52/2689 (1,9 %)	0,79 (0,53–1,19)	–

TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013a

6.1.4.a.3.c Verträglichkeit

Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ereignete sich bei 15 von 2676 (0,6 %) Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 49 von 2689 (1,8 %) Patienten in der Gruppe mit konventioneller Behandlung (RR: 0,31; 95%-KI: 0,17–0,55; $p < 0,001$ für Überlegenheit) (Abbildung 48). Die absolute Differenz des Risikos betrug -1,1 (95%-KI: -1,7– -0,6). Die relative Risikoreduktion für schwere Blutungen betrug 69 % mit Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Warfarin/Enoxaparin.

Die Reduktion der Rate der schweren Blutungen mit Apixaban gegenüber der konventionellen Behandlung war über präspezifizierte Subgruppen konsistent (z. B. Geschlecht, Alter, Nierenfunktion, Gewicht, Body-Mass-Index; alle p-Werte für Interaktion $> 0,05$).



Anzahl der Patienten mit Risiko

Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Enoxaparin/Warfarin	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

Abbildung 48: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den primären Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen für Apixaban im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin.

KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013a

Der kombinierte Endpunkt aus klinisch relevanten nicht schweren Blutungen oder schweren Blutungen trat bei 115 von 2676 (4,3 %) Apixaban-Patienten und bei 261 von 2689 (9,7 %) Patienten mit konventioneller Behandlung auf. Eine Übersicht der Sicherheitsergebnisse wird in Tabelle 35 dargestellt.

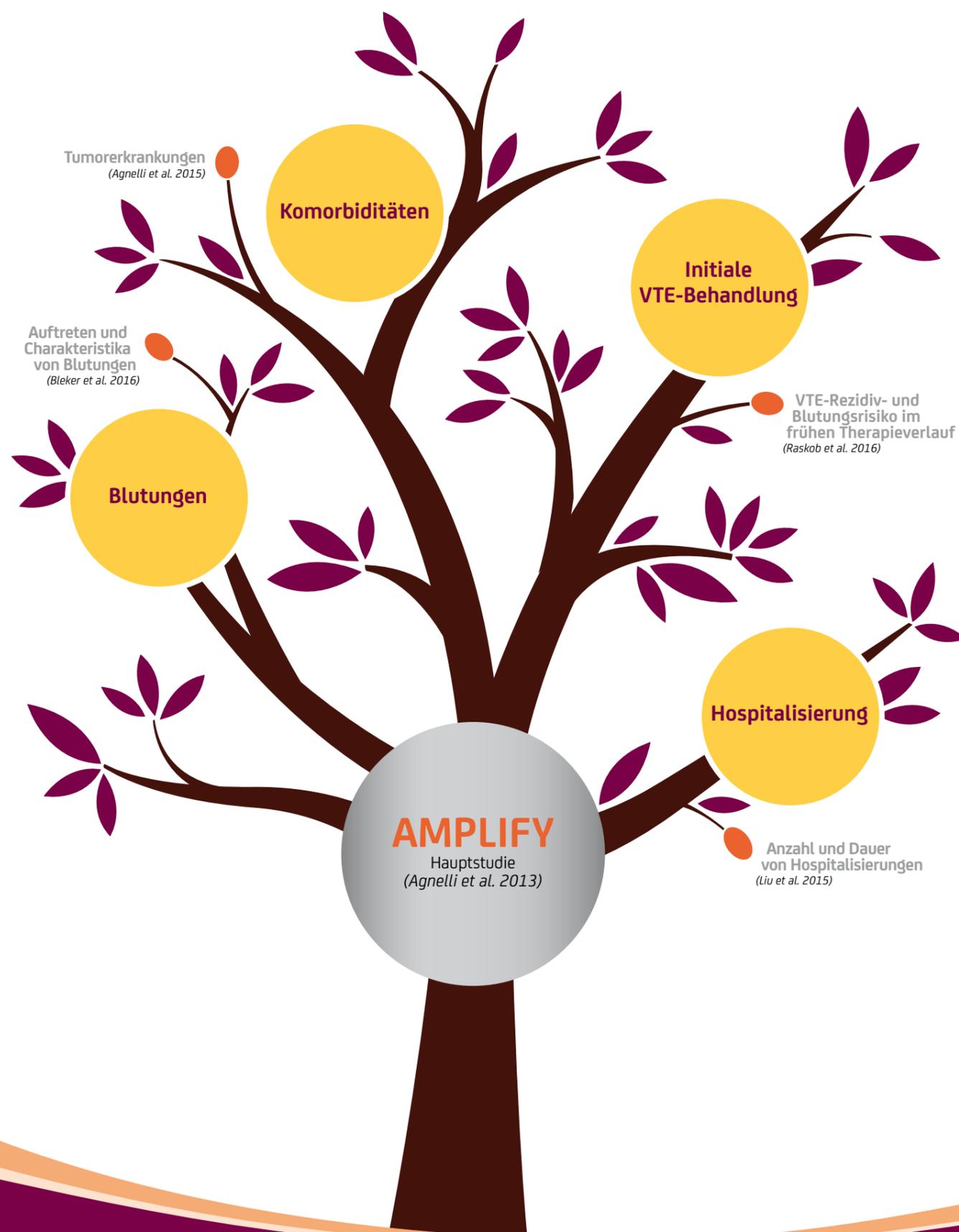
Tabelle 35: Sicherheitsergebnisse der AMPLIFY-Studie.

Parameter	Apixaban (N = 2676) (n, %)	Konventionelle Therapie (N = 2689) (n, %)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Schwere Blutungen	15 (0,6 %)	49 (1,8 %)	0,31 (0,17–0,55)	<0,001 (Überlegenheit)
Fatale Blutungen	1 (<0,1 %)	2 (0,1 %)		
Nicht tödliche schwere Blutungen mit kritischer Lokalisation	4 (0,1)	14 (0,5)		
Intrakraniell	3 (0,1 %)	6 (0,2 %)		
Retroperitoneal	1 (<0,1 %)	3 (0,1 %)		
Intrathorakal	0	1 (<0,1 %)		
Intraokular	0	2 (0,1 %)		
Intraartikulär	0	2 (0,1 %)		
Andere nicht tödliche schwere Blutungen	10 (0,4 %)	33 (1,2 %)		
Gastrointestinal	7 (0,3 %)	18 (0,7 %)		
Intramuskulär	0	5 (0,2 %)		
Epistaxis	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)		
Urogenital	1 (<0,1 %)	3 (0,1 %)		
Subkutanes Hämatom	1 (<0,1 %)	6 (0,2 %)		
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	103 (3,8 %)	215 (8,0 %)	0,48 (0,38–0,60)	–
Schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen	115 (4,3 %)	261 (9,7 %)	0,44 (0,36–0,55)	<0,001

KI: Konfidenzintervall

Modifiziert nach Agnelli et al. 2013a

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten sowie schweren unerwünschten Ereignissen waren in der Apixaban-Gruppe und der Gruppe mit konventioneller Behandlung vergleichbar (67,1 % vs. 71,5 % bzw. 15,6 % vs. 15,2 %). 6,1 % der Patienten in der Apixaban- und 7,4 % in der konventionellen Behandlungsgruppe brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.



6.1.4.a.4.A Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit einer Tumorerkrankung

Agnelli G et al. *J Thromb Haemost* 2015;13(12):2187–2191**Zusammenfassung**

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE).

Bei Patienten mit akuter VTE verminderte Apixaban das Wiederauftreten symptomatischer venöser Thromboembolien oder damit verbundene Todesfälle genauso effektiv wie eine konventionelle Behandlung mit Enoxaparin in Kombination mit Warfarin, war aber mit signifikant weniger schweren Blutungen assoziiert. Das Behandlungsergebnis war dabei unabhängig davon, ob eine Tumorerkrankung vorlag oder nicht.

Methodik

In die AMPLIFY-Studie konnten Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung oder einer Tumorerkrankung in der Vergangenheit eingeschlossen werden, wenn diese nicht einer Langzeitbehandlung mit niedermolekularem Heparin bedurfte. Als aktiv wurde eine Tumorerkrankung definiert, die innerhalb der letzten 6 Monate diagnostiziert oder behandelt worden war. Als Patienten mit zurückliegender Tumorerkrankung wurden jene definiert, die vor mehr als 6 Monaten eine Krebsdiagnose erhalten und die keine Therapie erhalten hatten (z.B. chirurgischer Eingriff, Bestrahlung, Chemotherapie und palliative Behandlung). Im Rahmen dieser Analyse wurde der Einfluss einer Tumorerkrankung auf verschiedene Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der AMPLIFY-Studie untersucht.

Ergebnisse

Von den 5395 in die AMPLIFY-Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn 169 (3,1 %) eine aktive Tumorerkrankung und 365 (6,8 %) eine mehr als 6 Monate zurückliegende Tumorerkrankung, ohne dass der Tumor während der Studie aktiv war. Davon hatten 15,9 % ein Prostata-, 14,8 % ein Brust-, 12,5 % ein Kolon-, 8,0 % ein Blasen- und 8,0 % ein Lungenkarzinom. Etwa ein Drittel der Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung hatte ein metastasiertes Krankheitsstadium. 4861 (90,1 %) hatten weder eine aktive noch eine zurückliegende Tumorerkrankung.

Unter den Patienten mit einer aktiven oder einer zurückliegenden Tumorerkrankung trat bei 1,9 % der Apixaban-Patienten und bei 6,3 % der konventionell behandelten (Enoxaparin/Warfarin) Patienten eine rezidivierende VTE oder ein VTE-bedingter Todesfall auf (RR: 0,30; 95%-KI: 0,11–0,82). Bei den Patienten ohne eine aktive oder zurückliegende Tumorerkrankung traten diese Ereignisse vergleichbar häufig auf (2,3 %). Apixaban zeigte sich damit mindestens so effektiv in der Prävention rezidivierender VTE oder VTE-bedingter Todesfälle wie Enoxaparin/Warfarin, unabhängig vom Vorliegen einer Tumorerkrankung ($p = 0,07$) (Tabelle 36).

Schwere Blutungen traten unter Apixaban bei 1,1 % und unter Enoxaparin/Warfarin bei 3,5 % der Patienten mit einer aktiven oder einer zurückliegenden Tumorerkrankung auf (RR: 0,32; 95%-KI: 0,09–0,16). Bei der Patientengruppe ohne Tumorerkrankung waren es 0,5 % bzw. 1,7 % (RR: 0,30; 95%-KI: 0,16–0,58). Die Apixaban-Behandlungsgruppe zeigte damit weniger schwere Blutungen als die Enoxaparin/Warfarin-Gruppe, unabhängig vom Vorliegen einer Tumorerkrankung ($p = 0,83$) (Tabelle 36).

Tabelle 36: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse mit Apixaban im Vergleich zur Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Tumorerkrankung.

	VTE/VTE-bedingter Tod		Schwere Blutungen		Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	
	Patienten n/N (%)					
	RR (95%-KI)					
	Apixaban	Enoxaparin/Warfarin	Apixaban	Enoxaparin/Warfarin	Apixaban	Enoxaparin/Warfarin
Aktive Tumorerkrankung	3/81 (3,7)	5/78 (6,4)	2/87 (2,3)	4/80 (5,0)	11/87 (12,6)	18/80 (22,5)
	0,56 (0,13–2,37)		0,45 (0,08–2,46)		0,57 (0,29–1,12)	
Zurückliegende Tumorerkrankung (ohne aktive Tumorerkrankung)	2/179 (1,1)	11/175 (6,3)	1/184 (0,5)	5/179 (2,8)	11/184 (6,0)	27/179 (15,1)
	0,17 (0,04–0,78)		0,20 (0,02–1,65)		0,40 (0,20–0,78)	
Aktive Tumorerkrankung und zurückliegende Tumorerkrankung[†]	5/260 (1,9)	16/253 (6,3)	3/271 (1,1)	9/259 (3,5)	22/271 (8,1)	45/279 (17,4)
	0,30 (0,11–0,82)		0,32 (0,09–0,16)		0,47 (0,29–0,75)	
Keine zurückliegende oder aktive Tumorerkrankung	54/2349 (2,3)	55/2382 (2,3)	12/2405 (0,5)	40/2430 (1,7)	93/2405 (3,9)	216/2430 (8,9)
	0,99 (0,69–1,44)		0,30 (0,16–0,58)		0,43 (0,34–0,55)	
p-Wert für Interaktion*	p = 0,07		p = 0,83		p = 0,84	

* p-Werte für Interaktion für die drei Subgruppen von Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung, einer zurückliegenden Tumorerkrankung oder ohne aktive bzw. zurückliegende Tumorerkrankung.

[†] Diese Subgruppe basiert auf den Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung und/oder Tumor in der Vorgeschichte (ohne aktive Tumorerkrankung).

KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; VTE: Venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2015

6.1.4.a.4.B Wirksamkeit und Verträglichkeit in der frühen Phase der Antikoagulation

Raskob et al. *Thromb Haemost* 2016;115(4):809–816

Zusammenfassung

Während der ersten Wochen nach einer venösen Thromboembolie (VTE) besteht trotz Antikoagulation das höchste Rezidivrisiko bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für schwere Blutungen. In der AMPLIFY-Studie verminderte Apixaban bei Patienten mit akuter VTE das Wiederauftreten symptomatischer venöser Thromboembolien oder damit verbundene Todesfälle genauso effektiv wie eine konventionelle Behandlung mit Enoxaparin in Kombination mit Warfarin, war aber mit signifikant weniger schweren Blutungen assoziiert. Dieser Behandlungseffekt für Apixaban konnte in der frühen Phase der Antikoagulation (nach 7 und 21 Tagen) sowie nach 90 Tagen bzw. 6 Monaten gezeigt werden.

Methodik

In dieser Subanalyse der AMPLIFY-Studie wurden die Rate rezidivierender VTE oder VTE-bedingter Todesfälle und die Rate schwerer Blutungen zu vordefinierten Zeitpunkten (nach 7, 21, 90 Tagen sowie nach 6 Monaten) untersucht. Dazu wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Das relative Risiko und die Konfidenzintervalle wurden mit dem Cochrane-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Ergebnisse

Während der insgesamt 6-monatigen Behandlung kam es bei 59 Patienten in der Apixaban-Gruppe (2,3 %) und bei 71 in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe (2,7 %) zum Wiederauftreten von VTE oder VTE-bedingten Todesfällen. Dabei traten 31,5 % der Ereignisse in den ersten 7 Tagen der Behandlung, 49,2 % in den ersten 21 Tagen und 80,0 % innerhalb von 90 Tagen auf. Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin waren für jeden untersuchten Zeitpunkt konsistent zur Auswertung über die gesamte Studienperiode und unabhängig davon, ob das Indexereignis eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder eine Lungenembolie (LE) war: Bis zu Tag 7 trat bei 0,68 % der Patienten unter Apixaban und 0,86 % der Patienten unter Enoxaparin/Warfarin eine VTE oder ein VTE-bedingter Todesfall auf. Nach 21 Tagen betragen die Ereignisraten 1,09 % (Apixaban) und 1,31 % (Enoxaparin/Warfarin) und nach 90 Tagen 1,75 % vs. 2,20 % (Abbildung 49).

In Bezug auf den Endpunkt schwere Blutungen traten 29,7 % der Ereignisse innerhalb der ersten 7 Tage auf, 50 % in den ersten 21 Tagen und 76,7% innerhalb der ersten 90 Tage.

Die Ergebnisse bezüglich der schweren Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin waren für jeden untersuchten Zeitpunkt konsistent zur Auswertung über die gesamte Studienperiode: Nach 7 Tagen waren unter Apixaban bei 0,11 % und unter Enoxaparin/Warfarin bei 0,60 % der Patienten schwere Blutungen aufgetreten. Innerhalb der ersten 21 Tage kam es in der Apixaban-Gruppe bei 0,19 % und in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe bei 0,97 % der Patienten zu schweren Blutungen. Nach 90 Tagen waren es 0,41 % bei Apixaban im Vergleich zu 1,41 % bei der konventionellen Behandlung (Abbildung 49).

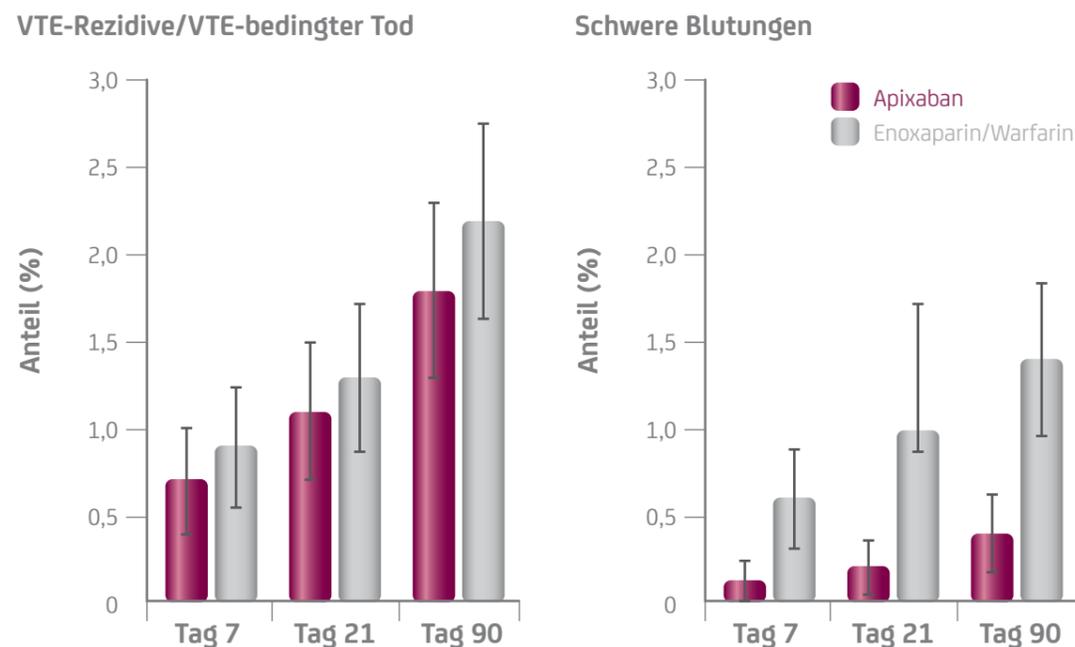


Abbildung 49: Anteil der Patienten mit rezidivierenden VTE/VTE-bedingten Todesfällen bzw. schweren Blutungen nach 7, 21 und 90 Behandlungstagen unter Apixaban vs. Warfarin. VTE: Venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Raskob et al. 2016

6.1.4.a.4.c Hospitalisierungsrate in Abhängigkeit von der antikoagulatorischen Behandlung Liu X et al. J Am Heart Assoc 2015;4(12):e002340

Zusammenfassung

Stationäre Einweisungen wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus und sind ein großer Kostenfaktor im Gesundheitssystem. In der AMPLIFY-Studie verminderte Apixaban bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (VTE) das Wiederauftreten symptomatischer venöser Thromboembolien oder damit verbundene Todesfälle genauso effektiv wie eine konventionelle Behandlung mit Enoxaparin in Kombination mit Warfarin, war aber mit signifikant weniger schweren Blutungen assoziiert. Gleichzeitig reduzierte eine Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin das Risiko für eine erneute Hospitalisierung, denn die häufigsten Gründe für eine Hospitalisierung waren das Wiederauftreten von VTE oder Blutungsereignisse.

Methodik

Für diese Subanalyse der AMPLIFY-Studie wurden Hospitalisierungen im Prüfbogen dokumentiert, die nach dem initialen Krankenhausaufenthalt oder nach dem Beginn der ambulanten Behandlung über den Studienzeitraum gemeldet wurden. Unter anderem wurden die Hospitalisierungsrate, die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Gründe für die Hospitalisierung ausgewertet. Im Rahmen weiterer Subanalysen dieser Studie wurde der Einfluss der Art des Indexereignisses, des Geschlechts, des Alters, des Gewichts und der Nierenfunktion auf den Behandlungseffekt untersucht.

Ergebnisse

Über den Studienzeitraum von 6 Monaten wurde unter Apixaban von 182 Hospitalisierungen berichtet (die initialen Hospitalisierungen aufgrund des Indexereignisses wurden nicht mitgezählt), unter Enoxaparin/Warfarin von 218. Die häufigsten Gründe für eine Hospitalisierung waren rezidivierende VTE (24,2 % unter Apixaban vs. 25,3 % der Hospitalisierungen unter Enoxaparin/Warfarin) und Blutungsereignisse (20,2 % unter Apixaban vs. 31,1 % unter Enoxaparin/Warfarin).

Bei den mit Enoxaparin/Warfarin behandelten Patienten kam es im Vergleich zur Apixaban-Gruppe bei einem größeren Prozentsatz der Patienten zu mehr als einer Hospitalisierung (5,72 % vs. 7,07 %; HR: 0,804; 95%-KI: 0,650–0,995; $p = 0,045$). Im Mittel betrug die Dauer des Krankenhausaufenthalts pro hospitalisiertem Patient unter Apixaban 10,2 Tage, unter Enoxaparin/Warfarin 11,7 Tage ($p = 0,502$). Patienten, die mit Apixaban behandelt wurden, hatten eine längere mediane Zeitspanne bis zur ersten Hospitalisierung als Patienten, die Enoxaparin/Warfarin erhielten (63,0 Tage vs. 34,5 Tage; HR: 0,80; 95%-KI: 0,65–1,00, $p = 0,045$) (Abbildung 50). Dieser Effekt blieb unabhängig von den untersuchten Subgruppen erhalten (Abbildung 51).

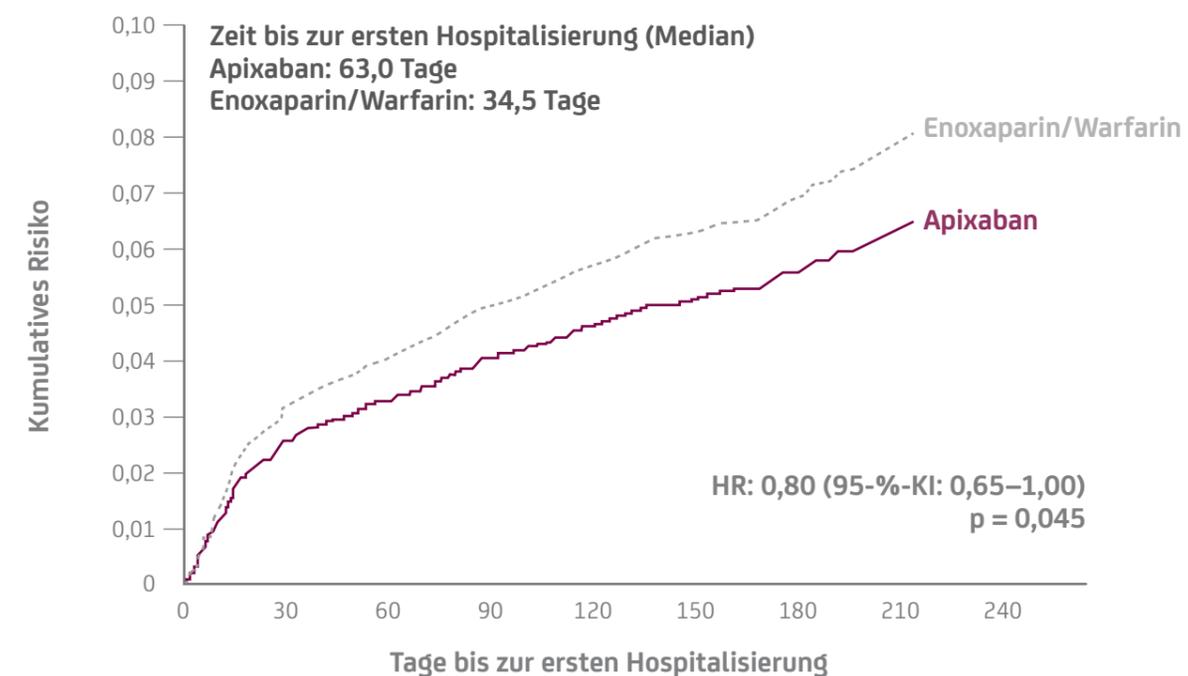


Abbildung 50: Mediane Zeitspanne bis zur ersten Hospitalisierung (die initiale Hospitalisierung aufgrund des Indexereignisses ausgeschlossen) unter Apixaban versus Enoxaparin/Warfarin. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Modifiziert nach Liu et al. 2015

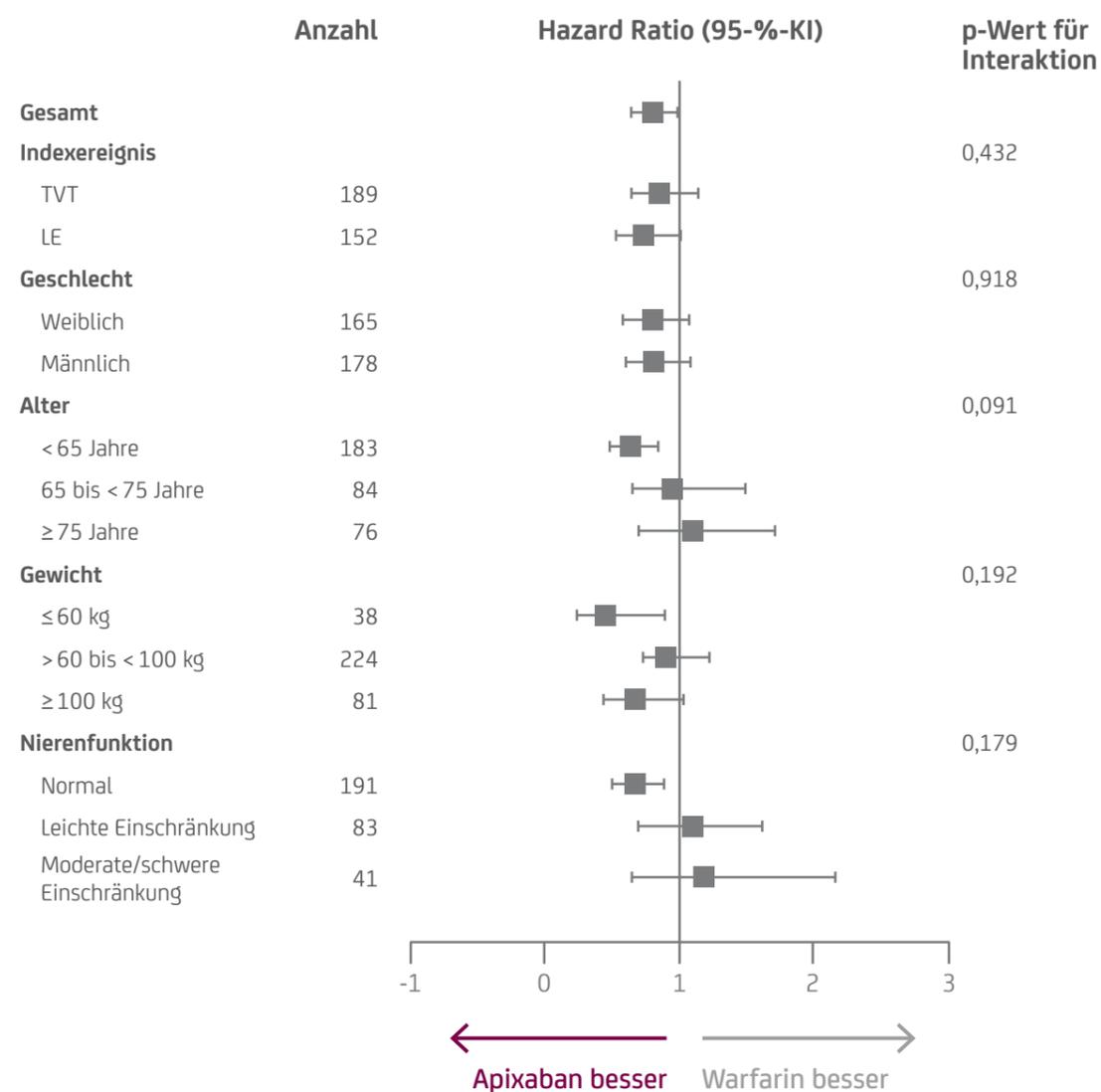


Abbildung 51: Einfluss von Apixaban versus Warfarin auf die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in wichtigen Subgruppen. LE: Lungenembolie; KI: Konfidenzintervall; TVT: tiefe Venenthrombose. Modifiziert nach Liu et al. 2015

6.1.4.a.4.D Klinische Präsentation und Verlauf von Blutungen

Bleker SM et al. *Thromb Haemost* 2016;116(6):1159–1164

Zusammenfassung

Bei einer antithrombotischen Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko, eine schwere Blutung zu erleiden. In der AMPLIFY-Studie verringerte die antikoagulatorische Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) das Risiko für schwere Blutungen. In Bezug auf die klinische Präsentation und den klinischen Verlauf der schweren und der klinisch relevanten nicht schweren Blutungen waren jedoch beide Behandlungsgruppen vergleichbar.

Methodik

Für diese Subanalyse der AMPLIFY-Studie wurden die im Laufe der Studie erfassten Blutungsereignisse von drei Gutachtern verblindet klassifiziert. Für schwere Blutungen wurde die klinische Präsentation (Schweregrad der Blutung) sowie der klinische Verlauf (Ausmaß der notwendigen Behandlungsmaßnahmen) getrennt in Kategorien vom Grad 1–4 eingeteilt (Tabelle 37). Bei klinisch relevanten nicht schweren Blutungen gingen klinische Präsentation und Verlauf zusammen in die Klassifizierung ein. Die Kategorien 3 und 4 wurden als „schwere(r) klinische Präsentation oder klinischer Verlauf“ zusammengefasst, die Kategorien 1 und 2 als „weniger schwere(r) klinische Präsentation oder klinischer Verlauf“ (Tabelle 38).

Tabelle 37: Klassifizierung schwerer Blutungen.

Kategorie	Beschreibung	
	Klinische Präsentation	Klinischer Verlauf
1	Blutungsereignisse ohne klinischen Notfall	Blutungsereignisse, bei denen nur beschwerdelindernde Maßnahmen ergriffen wurden, ohne Erythrozytentransfusion
2	Alle Blutungsereignisse, die nicht in eine der anderen drei Kategorien eingeordnet werden konnten, da Maßnahmen notwendig wurden, aber keine eindeutige Dringlichkeit bestand	Blutungsereignisse, die nur Standardbehandlungsmaßnahmen benötigten, wie z.B. Erythrozytentransfusion und einfache Maßnahmen
3	Blutungsereignisse, die als medizinischer Notfall auftraten, z.B. mit hämodynamischer Instabilität oder schwere zerebrale Blutungen mit neurologischen Symptomen	Lebensbedrohliche Blutungen, die sofortige lebensrettende Maßnahmen nötig machten. Diese Blutungen konnten trotz Interventionen dennoch tödlich verlaufen oder zu bleibenden Behinderungen führen
4	Bereits vor oder sofort nach der Einlieferung in der Klinik tödlich verlaufende Blutungsereignisse	Blutungsereignisse mit unausweichlicher Todesfolge, sodass keine lebensrettenden Maßnahmen ergriffen wurden

Modifiziert nach Bleker et al. 2016

Tabelle 38: Klassifizierung klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen.

Kategorie	Beschreibung
1	Blutungsereignisse, die: <ul style="list-style-type: none"> • selbständig kontrolliert wurden und/oder • in der Vergangenheit lagen und/oder • keinen Besuch von Arzt oder Notaufnahme, keine Maßnahmen oder Behandlungen und keinen Stop der Studienmedikation nötig machten
2	Blutungen, die nicht in eine der anderen drei Kategorien eingeordnet werden konnten (d.h. nur eine kurze Unterbrechung der Studienmedikation nötig machten; Blutungen, die nur zu einer Konsultation führten)
3	Blutungen, die den Besuch eines Arztes/der Notaufnahme sowie Maßnahmen oder Behandlungen zur Blutungskontrolle, aber keine Hospitalisierung notwendig machten
4	Blutungsereignisse, die eine Hospitalisierung und Maßnahmen oder Behandlungen zur Blutungskontrolle notwendig machten

Modifiziert nach Bleker et al. 2016

Ergebnisse

Während der Studie traten bei 15 Patienten (0,6 %) unter Apixaban- und bei 49 Patienten (1,8 %) unter Enoxaparin/Warfarin-Medikation schwere Blutungen auf. Klinisch relevante nicht schwere Blutungsereignisse wurden bei 103 Patienten (3,8 %) in der Apixaban-Gruppe sowie 215 (8,0 %) in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe beschrieben (Tabelle 39). Somit wurden insgesamt 63 schwere Blutungen und 311 klinisch relevante nicht schwere Blutungen durch die Begutachter in die oben beschriebenen Kategorien eingeteilt. Die klinische Präsentation der schweren Blutungen entsprach innerhalb der Apixaban-Gruppe in 71,4 % der Fälle der Kategorie 1 oder 2 und in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe in 55,1 % der Fälle. In der Kategorie 3 oder 4 befanden sich 28,5 % der Fälle der Apixaban-Gruppe und 44,9 % der Fälle der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe (OR für Kategorie 3 oder 4: 0,49; 95-%-KI: 0,14–1,78) (Tabelle 40). Bezüglich des klinischen Verlaufs schwerer Blutungen waren beide Behandlungsgruppen vergleichbar: Kategorie-4-Verläufe traten nicht auf. 14,3 % der unter Apixaban aufgetretenen schweren Blutungen entsprachen im Blutungsverlauf der Kategorie 3, während in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe 12,2 % der schweren Blutungen in diese Kategorie eingeordnet wurden (Tabelle 40)

Auch für die klinisch relevanten nicht schweren Blutungsereignisse war die Verteilung in die Kategorien 1–4 bezüglich klinischer Präsentation und klinischen Verlaufs für die beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 39: Klinische Ausgangscharakteristika.

	Apixaban N = 2676	Enoxaparin/Warfarin N = 2689
Patienten mit schwerem Blutungsereignis in der Studie AMPLIFY		
Anzahl Patienten mit einer schweren Blutung (n, %)	15 (0,6)	49 (1,8)
Kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte*	12 (80)	39 (80)
Andere Medikationen während der Studie		
Thrombozytenfunktionshemmer	5 (33)	17 (35)
NSAR	1 (7)	13 (27)
Ort der Blutung (n, %)		
Intrakraniell	3 (20)	6 (12)
Gastrointestinal	8 (53)	19 (39)
Retroperitoneal	1 (7)	3 (6)
Vaginal	1 (7)	0
Intraartikulär	0	2 (4)
Subkutane Hämatome	1 (7)	6 (12)
Intraokular	0	2 (4)
Intramuskulär	0	6 (12)
Hämaturie	0	3 (6)
Andere	1 (7)	2 (4)
Tage von Randomisierung bis zur Blutung (Median, Interquartilbereich)	67 (15–102)	15 (6–86)
Patienten mit einer klinisch relevanten nicht schweren Blutung in der Studie AMPLIFY		
Anzahl Patienten mit einer klinisch relevanten nicht schweren Blutung (n, %)	103 (3,8)	215 (8,0)
Kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte*	62 (62)	124 (59)
Andere Medikationen während der Studie		
Thrombozytenfunktionshemmer	18 (18)	53 (25)
NSAR	32 (31)	59 (27)
Ort der Blutung (n,%)		
Epistaxis	9 (9)	32 (15)
Gastrointestinal	25 (24)	35 (16)
Vaginal	28 (27)	24 (11)
Subkutane Hämatome	16 (16)	38 (18)
Intramuskulär	3 (3)	4 (2)
Hämaturie	18 (18)	62 (29)
Andere	4 (4)	20 (9)
Tage von Randomisierung bis zur Blutung (Median, Interquartilbereich)	63 (13–109)	28 (10–82)
VTE-Rezidive	2 (2)	4 (2)

* Schließt ein: Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Klappenerkrankung, zerebrovaskuläre Ereignisse, Angina pectoris, Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankung, Kardiomyopathie, kongenitale Herzerkrankung, Arrhythmien, Aortenerkrankung und venöse Thromboembolien.

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; VTE: venöse Thromboembolie

Modifiziert nach Bleker et al. 2016

Tabelle 40: Ergebnisse für die Klassifizierung schwerer Blutungsereignisse unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin.

	Klinische Präsentation		Klinischer Verlauf	
	Apixaban	Enoxaparin/ Warfarin	Apixaban	Enoxaparin/ Warfarin
Anzahl schwerer Blutungsereignisse	14	49	14	49
Kategorie 1 oder 2	10 (71,4 %)	27 (55,1 %)	12 (85,7 %)	43 (87,7 %)
Kategorie 3 oder 4	4 (28,5 %)	22 (44,9 %)	2 (14,3 %)	6 (12,2 %)

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Bleker et al. 2016

6.1.4.b AMPLIFY-EXT

Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708

6.1.4.b.1 Zusammenfassung

Im Gegensatz zu der AMPLIFY-Studie, welche eine Behandlung von Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (VTE) untersuchte, wurden für die AMPLIFY-EXT-Studie VTE-Patienten rekrutiert, die bereits eine Antikoagulationsbehandlung für 6–12 Monate erhalten hatten und für die das Risiko und der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung gleich groß waren. In der AMPLIFY-EXT-Studie sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Dosen Apixaban (2,5 oder 5 mg zweimal täglich) bei der Prophylaxe von rezidivierenden VTE im Vergleich zu Placebo geprüft werden.

Eine Weiterführung der antikoagulatorischen Behandlung mit Apixaban reduzierte die Rate symptomatischer VTE oder damit verbundener Todesfälle signifikant gegenüber Placebo (RR: 0,19 für 2,5 mg zweimal täglich; RR: 0,20 für 5,0 mg zweimal täglich; $p = 0,001$ für beide Dosen). Die Rate schwerer Blutungen war dabei mit Apixaban ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (RR: 0,49 für 2,5 mg zweimal täglich; RR: 0,25 für 5,0 mg zweimal täglich; p nicht gezeigt). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde 2,5 mg Apixaban zweimal täglich für die Rezidivprophylaxe nach vorheriger 6-monatiger Antikoagulationsbehandlung zugelassen und die 5 mg zweimal täglich wurde nicht zugelassen.

6.1.4.b.2 Design der Studie

In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden AMPLIFY-EXT-Studie (Apixaban after the initial Management of Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as First-line therapy-Extended Treatment) wurden Patienten 1:1:1 zu 2,5 mg Apixaban zweimal täglich, 5,0 mg Apixaban zweimal täglich oder zweimal täglich Placebo randomisiert. Die Patienten waren vor Studieneinschluss 6–12 Monate lang antikoagulatorisch behandelt worden aufgrund einer tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder einer Lungenembolie (LE). Die antikoagulatorische Behandlung vor Studieneinschluss bestand aus einer Standardtherapie zur Behandlung einer akuten venösen Thromboembolie. Es konnten aber auch Patienten aus der AMPLIFY-Studie eingeschlossen werden, die zuvor entweder eine Apixaban-Behandlung oder eine konventionelle Behandlung mit Enoxaparin und Warfarin erhalten hatten. Etwa 34 % aller Patienten stammten aus der AMPLIFY-Studie.

Die AMPLIFY-EXT-Studie verglich bei 2486 Patienten die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Apixaban gegenüber Placebo bei der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE über eine geplante Anwendungsdauer von 12 Monaten.

6.1.4.b.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen. Wichtigstes Einschlusskriterium war ein dokumentiertes Indexereignis: entweder eine proximale tiefe Venenthrombose, die mindestens die Vena poplitea oder eine weiter proximal liegende Vene betraf und sonographisch oder durch eine ascendierende Phlebographie gesichert sein musste, oder eine symptomatische Lungenembolie, die in der Spiral-Computertomographie, im Angiogramm oder mittels Lungenperfusionsscan nachgewiesen worden war. Außerdem musste eine 6- bis 12-monatige Antikoagulation vor nicht mehr als 7 Tagen abgeschlossen worden sein, die entweder der Standardbehandlung entsprach oder im Rahmen der AMPLIFY-Studie durchgeführt worden war.

Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen, wenn nach dem Indexereignis eine weitere symptomatische venöse Thromboembolie aufgetreten war. Ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit einem provozierten Indexereignis, ohne dass ein persistierender Risikofaktor für ein Rezidiv vorlag, sowie Patienten, für die zur Rezidivprophylaxe oder aus anderen Gründen eine langfristige antikoagulatorische Behandlung mit u. a. einem Vitamin-K-Antagonisten vorgesehen war.

Auch Patienten mit Erkrankungen, bei denen das Risiko für eine schwere Blutung erhöht war, konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer Dosis > 165 mg/Tag oder eine duale thrombozytenhemmende Behandlung benötigten, mit einem starken Inhibitor des Cytochroms P450 3A4 oder P-Glykoprotein behandelt wurden, wurden ausgeschlossen, genauso wie Patienten, deren Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min lag.

6.1.4.b.2.B Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Wiederauftreten einer symptomatischen venösen Thromboembolie oder Tod jeglicher Ursache. VTE-Rezidive umfassten tödliche oder nicht tödliche Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen.

Sekundäre Endpunkte: In einem präspezifizierten sekundären Endpunkt wurden das Wiederauftreten einer symptomatischen Thromboembolie und Todesfälle im Zusammenhang mit einer VTE erfasst. Als weiterer sekundärer kombinierter Endpunkt wurden Wiederauftreten einer symptomatischen venösen Thromboembolie, Tod in Verbindung mit einer venösen Thromboembolie, Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingter Todesfall zusammengefasst.

Sicherheitsendpunkte: Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen. Sekundärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen.

Eine schwere Blutung musste klinisch manifest sein und zusätzlich mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl
- Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation
- tödlicher Verlauf der Blutung

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren klinisch manifeste Blutungen, die die Kriterien für schwere Blutungen zwar nicht erfüllten, aber zur ungeplanten Vorstellung bei einem Arzt führten, eine ärztliche internistische oder chirurgische Therapie erforderten, eine Veränderung der antithrombotischen Behandlung zur Folge hatten oder zu Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens führten.

Als klinischer Netto-Nutzen galt die Reduktion der Inzidenz von symptomatischen VTE-Rezidiven, Todesfällen im Zusammenhang mit einer VTE, Myokardinfarkten, Schlaganfällen, kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder schweren Blutungen.

6.1.4.b.2.c Dosierungsschema

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu jeweils 2,5 mg Apixaban zweimal täglich, 5 mg Apixaban zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich randomisiert.

Während der vorgesehenen Studiendauer von 12 Monaten wurden die Patienten einmal monatlich sowie zusätzlich 30 Tage nach Ende der Behandlungszeit entweder telefonisch oder im Rahmen einer Visite im Studienzentrum beurteilt. Die Patienten waren darüber aufgeklärt worden, bei welchen Symptomen sie ihr Studienzentrum informieren sollten, und im Fall eines Verdachts wurde die weiterführende Diagnostik zur Sicherung eines Endpunktereignisses eingeleitet.

6.1.4.b.3 Ergebnisse

6.1.4.b.3.A Patienten

Es wurden insgesamt 2486 Patienten randomisiert, davon 842 zu 2,5 mg Apixaban, 815 zu 5,0 mg Apixaban und 829 zu Placebo.

Die demographischen und die klinischen Ausgangscharakteristika waren in den drei Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter betrug etwa 57 Jahre, etwa 57 % der Patienten waren männlich, und das Durchschnittsgewicht lag bei 85 kg. In allen Behandlungsgruppen war die Diagnose bei etwa 65 % der Patienten tiefe Venenthrombose und bei 35 % Lungenembolie. Bei weniger als 10 % lag zum Zeitpunkt des Indexereignisses ein vorübergehender oder reversibler Risikofaktor vor, in mehr als 90 % der Fälle war das Ereignis spontan eingetreten. Mit über 11 % war der häufigste Risikofaktor für ein Rezidiv eine frühere tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie (Tabelle 41).

Tabelle 41: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der AMPLIFY-EXT-Studie.

Ausgangscharakteristikum	Apixaban, 2,5 mg (n = 840) n (%)	Apixaban, 5 mg (n = 813) n (%)	Placebo (n = 829) n (%)
Dauer der Antikoagulation vor der Randomisierung			
< 6 Monate	2 (0,2 %)	4 (0,5 %)	6 (0,7 %)
6–12 Monate	828 (98,6 %)	797 (98,0 %)	811 (97,8 %)
> 12 Monate	10 (1,2 %)	12 (1,5 %)	12 (1,5 %)
Teilnehmer der AMPLIFY-Studie	282 (33,6 %)	272 (33,5 %)	282 (34,0 %)
Begleiterkrankungen			
Adipositas	228 (27,1 %)	224 (27,6 %)	219 (26,4 %)
Diabetes mellitus	100 (11,9 %)	82 (10,1 %)	93 (11,2 %)
Hypercholesterinämie	243 (28,9 %)	261 (32,1 %)	241 (29,1 %)
Hypertonie	336 (40,0 %)	324 (39,9 %)	356 (42,9 %)
Raucher	156 (18,6 %)	149 (18,3 %)	158 (19,1 %)
Kreatinin-Clearance			
≤ 30 ml/min	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	2 (0,2 %)
> 30 bis ≤ 50 ml/min	47 (5,6 %)	41 (5,0 %)	44 (5,3 %)
> 50 bis ≤ 80 ml/min	174 (20,7 %)	168 (20,7 %)	194 (23,4 %)
> 80 ml/min	595 (70,8 %)	580 (71,3 %)	564 (68,0 %)
Keine Daten	23 (2,7 %)	21 (2,6 %)	25 (3,0 %)
Initiale Diagnose			
Tiefe Venenthrombose	544 (64,8 %)	527 (64,8 %)	551 (66,5 %)
Lungenembolie	296 (35,2 %)	286 (35,2 %)	278 (33,5 %)
Klinische Präsentation der VTE bei initialer Diagnose			
Unprovokiert	783 (93,2 %)	737 (90,7 %)	755 (91,1 %)
Mit transientem oder reversiblen Risikofaktor assoziiert	56 (6,7 %)	76 (9,3 %)	72 (8,7 %)
Risikofaktoren für VTE-Rezidive			
Aktives Malignom	15 (1,8 %)	9 (1,1 %)	18 (2,2 %)
Persistierende oder permanente Immobilisation	19 (2,3 %)	29 (3,6 %)	22 (2,7 %)
Anamnese einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie	99 (11,8 %)	118 (14,5 %)	99 (11,9 %)

Ausgangscharakteristikum	Apixaban, 2,5 mg (n = 840) n (%)	Apixaban, 5 mg (n = 813) n (%)	Placebo (n = 829) n (%)
Bekannter prothrombotischer Genotyp	32 (3,8 %)	26 (3,2 %)	36 (4,3 %)
Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern	120 (14,3 %)	96 (11,8 %)	107 (13,0 %)

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013b

6.1.4.b.3.B Wirksamkeit

Primärer Endpunkt: In der 12-monatigen aktiven Studienphase kam es in der Placebo-Gruppe bei 11,6 % (96/829), unter 2,5 mg Apixaban zweimal täglich bei 3,8 % (32/840) und unter 5 mg Apixaban zweimal täglich bei 4,2 % (34/813) der Patienten zu einem Ereignis des primären Endpunkts (Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder Tod jeder Ursache). Damit war die Behandlung mit 2,5 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo überlegen in der Reduktion des primären Endpunkts (RR: 0,33; $p < 0,001$; Tabelle 42). Dabei wurden Patienten ohne Daten in der Nachverfolgung (Placebo: $n = 19$; Apixaban 2,5 mg zweimal täglich: $n = 13$; Apixaban 5,0 mg zweimal täglich: $n = 20$) gewertet, als sei ein Endpunktereignis eingetreten.

Sekundäre Endpunkte: Ein Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder ein VTE-assoziiertes Tod (sekundärer Endpunkt) wurde bei 8,8 % der Placebo-Patienten und jeweils 1,7 % der Patienten in beiden Apixaban-Gruppen beobachtet. Damit war die Behandlung mit 2,5 mg zweimal täglich Apixaban gegenüber Placebo in der Reduktion dieses Endpunkts überlegen (RR: 0,19; $p < 0,001$; Tabelle 42) (Abbildung 52).

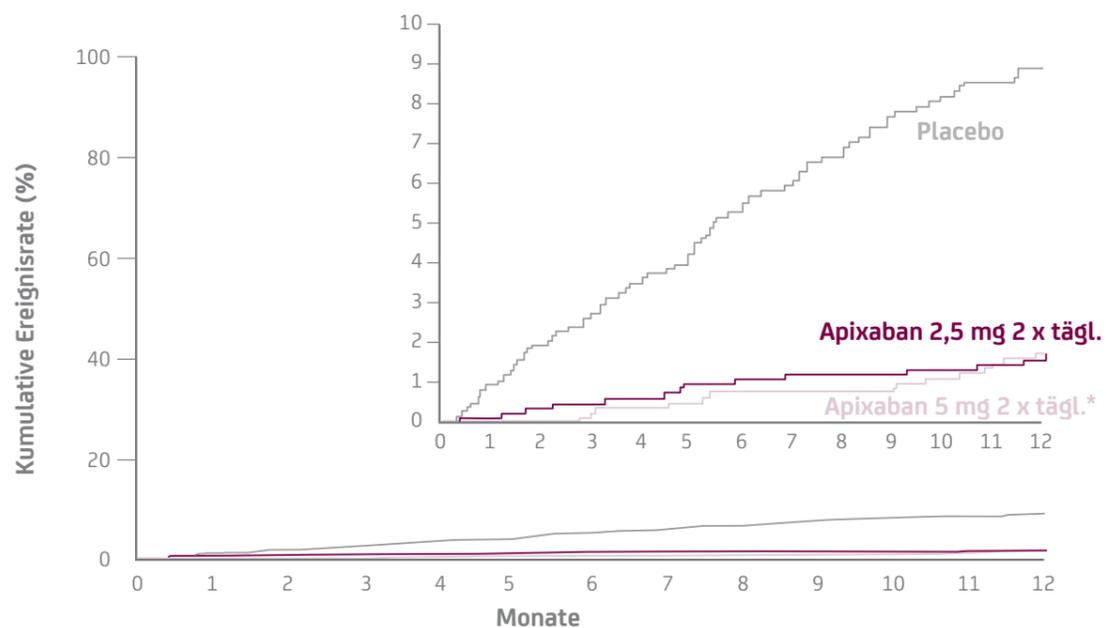
Die Wirksamkeit von Apixaban in der Prophylaxe von rezidivierenden VTE war konsistent in vielen vorab festgelegten Subgruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Nierenfunktion. Eine Übersicht der Wirksamkeitsergebnisse wird in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Wirksamkeitsergebnisse für die Behandlung mit Apixaban 2,5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo.

Endpunkte	Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (n = 840) n (%)	Apixaban 5 mg* zweimal täglich (n = 813) n (%)	Placebo (n = 829) n (%)	Relatives Risiko (95%-KI)		
				Apixaban 2,5 mg zweimal täglich vs. Placebo	Apixaban 5 mg* zweimal täglich vs. Placebo	Apixaban 2,5 mg zweimal täglich vs. Apixaban 5 mg* zweimal täglich
Primärer Endpunkt: Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder Tod jeglicher Ursache	32 (3,8 %)	34 (4,2 %)	96 (11,6 %)	0,33 (0,22–0,48)	0,36 (0,25–0,53)	–
Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiertes Tod	14 (1,7 %)	14 (1,7 %)	73 (8,8 %)	0,19 (0,11–0,33)	0,20 (0,11–0,34)	0,97 (0,46–2,02)
Nicht VTE-assoziiertes kardiovaskuläres Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	4 (0,5 %)	5 (0,6 %)	11 (1,3 %)	0,36 (0,11–1,12)	0,47 (0,16–1,33)	0,77 (0,21–2,88)
Wiederauftreten einer symptomatischen VTE, VTE-assoziiertes Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardio- vaskulär bedingter Tod	18 (2,1 %)	19 (2,3 %)	83 (10,0 %)	0,21 (0,13–0,35)	0,23 (0,14–0,38)	0,92 (0,48–1,74)

* Die nach Fachinformation empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013b



Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

* Die nach Fachinformation empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

Abbildung 52: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt Wiederauftreten einer symptomatischen VTE oder VTE-assoziiierter Tod für Apixaban (2,5 mg zweimal täglich; 5,0 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo zweimal täglich.

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013b

6.1.4.b.3.c Verträglichkeit

Zu schweren Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) kam es bei 4 Patienten in der Placebo-Gruppe (0,5 %) und in 2 Fällen bzw. in einem Fall unter Apixaban 2,5 mg zweimal täglich und 5 mg zweimal täglich (0,2 % und 0,1 %). Die Raten schwerer Blutungen waren mit 2,5 mg zweimal täglich statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo (RR: 0,49; Tabelle 43).

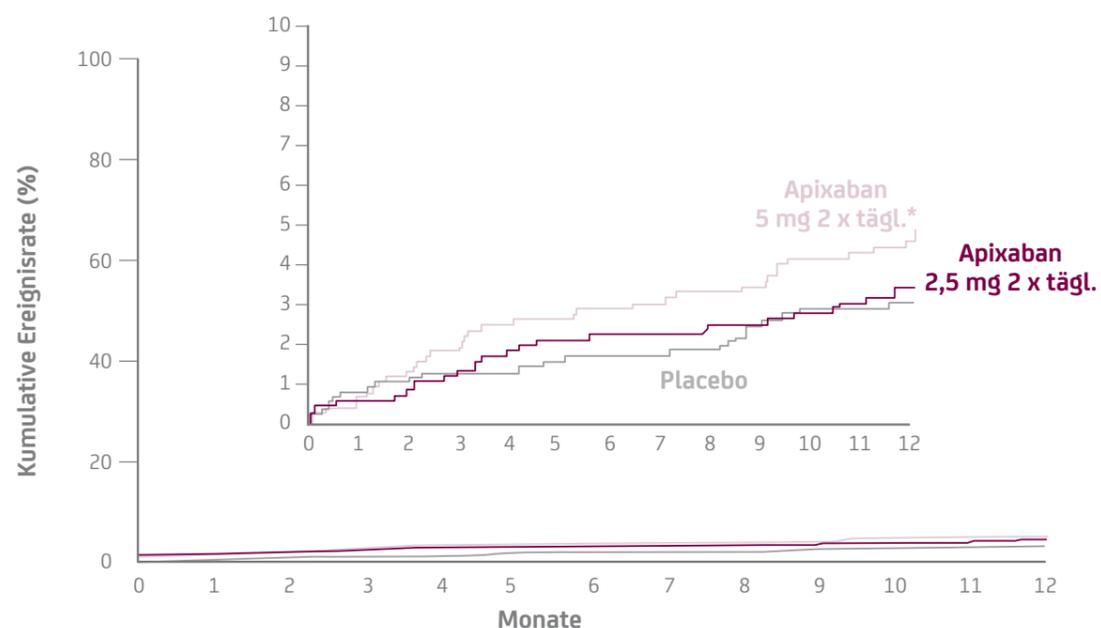
Zu schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen kam es bei 22 Patienten in der Placebo-Gruppe (2,7 %), 27 Patienten unter Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (3,2 %) und 35 Patienten (4,3 %) unter Apixaban 5,0 mg zweimal täglich. Die Raten schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen schienen unter 2,5 mg Apixaban zweimal täglich ähnlich häufig zu sein wie unter Placebo (RR: 1,20; 95%-KI: 0,69–2,10) (Tabelle 39, Abbildung 53).

Tabelle 43: Sicherheitsergebnisse der AMPLIFY-EXT-Studie.

Sicherheitsendpunkte	Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (n = 840) n (%)	Apixaban 5 mg* zweimal täglich (n = 813) n (%)	Placebo (n = 829) n (%)	Relatives Risiko (95%-KI)		
				Apixaban 2,5 mg zweimal täglich vs. Placebo	Apixaban 5 mg* zweimal täglich vs. Placebo	Apixaban 2,5 mg zweimal täglich vs. Apixaban 5 mg* zweimal täglich
Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutung	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	4 (0,5 %)	0,49 (0,09–2,64)	0,25 (0,03–2,24)	1,93 (0,18–21,25)
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	25 (3,0 %)	34 (4,2 %)	19 (2,3 %)	1,29 (0,72–2,33)	1,82 (1,05–3,18)	0,71 (0,43–1,18)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	27 (3,2 %)	35 (4,3 %)	22 (2,7 %)	1,20 (0,69–2,10)	1,62 (0,96–2,73)	0,74 (0,46–1,22)
Klin. Netto-Nutzen: VTE, VTE-assoziiierter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingter Tod oder schwere Blutung	20 (2,4 %)	20 (2,5 %)	86 (10,4 %)	0,23 (0,14–0,37)	0,24 (0,15–0,38)	0,97 (0,52–1,79)

* Die nach Fachinformation empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

VTE: venöse Thromboembolie
Modifiziert nach Agnelli et al. 2013b



Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

* Die nach Fachinformation empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

Abbildung 53: Kumulative Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung für Apixaban (2,5 mg zweimal täglich; 5,0 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo. Modifiziert nach Agnelli et al. 2013b

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Apixaban 2,5 mg zweimal täglich: 71,0 %; Apixaban 5,0 mg zweimal täglich: 66,8 %; Placebo: 73,4 %). Die Anteile der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen waren ebenfalls vergleichbar (Apixaban 2,5 mg zweimal täglich: 13,3 %; Apixaban 5,0 mg zweimal täglich: 13,2 %; Placebo: 19,1 %). 16,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe, 8,0 % in der 2,5-mg-Apixaban-Gruppe und 7,5 % in der 5,0-mg-Apixaban-Gruppe brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

6.1.4.b.4 Subanalysen

6.1.4.b.4.A Hospitalisierungsrate in Abhängigkeit von der antikoagulatorischen Behandlung Liu X et al. *Thromb Haemost* 2016;115(1):161–168

Zusammenfassung

Stationäre Einweisungen wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus und sind ein großer Kostenfaktor für das Gesundheitssystem. In der AMPLIFY-EXT-Studie reduzierte die Fortsetzung der Antikoagulation mit Apixaban die Rate symptomatischer rezidivierender venöser Thromboembolien

(VTE)/Todesfälle jeglicher Ursache signifikant gegenüber Placebo. Die Rate schwerer Blutungen war dabei unter Apixaban statistisch ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. Dadurch reduzierte die Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Placebo die Hospitalisierungsrate, denn der häufigste Grund für eine Hospitalisierung war das Wiederauftreten einer VTE.

Methodik

Für diese Subanalyse wurden die während der AMPLIFY-EXT-Studie berichteten Hospitalisierungen im Prüfbogen dokumentiert. Untersucht wurden die Hospitalisierungsrate, die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und Gründe für die Hospitalisierung sowie Prädiktoren für einen Krankenhausaufenthalt. In einer weiteren Subanalyse wurde untersucht, ob die Art des Indexereignisses, das Geschlecht, das Alter, das Gewicht oder die Nierenfunktion den Behandlungseffekt von Apixaban beeinflussten.

Ergebnisse

Von den 2482 Patienten der AMPLIFY-EXT-Studie war bei 138 ein Krankenhausaufenthalt während des Studienverlaufs erforderlich. Die Behandlung mit Apixaban reduzierte die Hospitalisierungsrate im Vergleich zu Placebo um 36 % (Apixaban 2,5 mg zweimal täglich; HR: 0,64; 95%-KI: 0,43–0,95; $p = 0,026$) bzw. 46 % (Apixaban 5 mg zweimal täglich; HR: 0,54; 95%-KI: 0,36–0,82; $p = 0,004$) (Abbildung 54). In der Placebo-Gruppe waren in 51,6 %, in der Apixaban-Gruppe in 26,2 % (2,5 mg zweimal täglich) bzw. in 17,7 % (5 mg zweimal täglich) der Fälle rezidivierende VTE der Grund für die erste Hospitalisierung (Tabelle 44).

Tabelle 44: Ursachen für die erste Hospitalisierung in den Behandlungsgruppen der AMPLIFY-EXT-Studie.

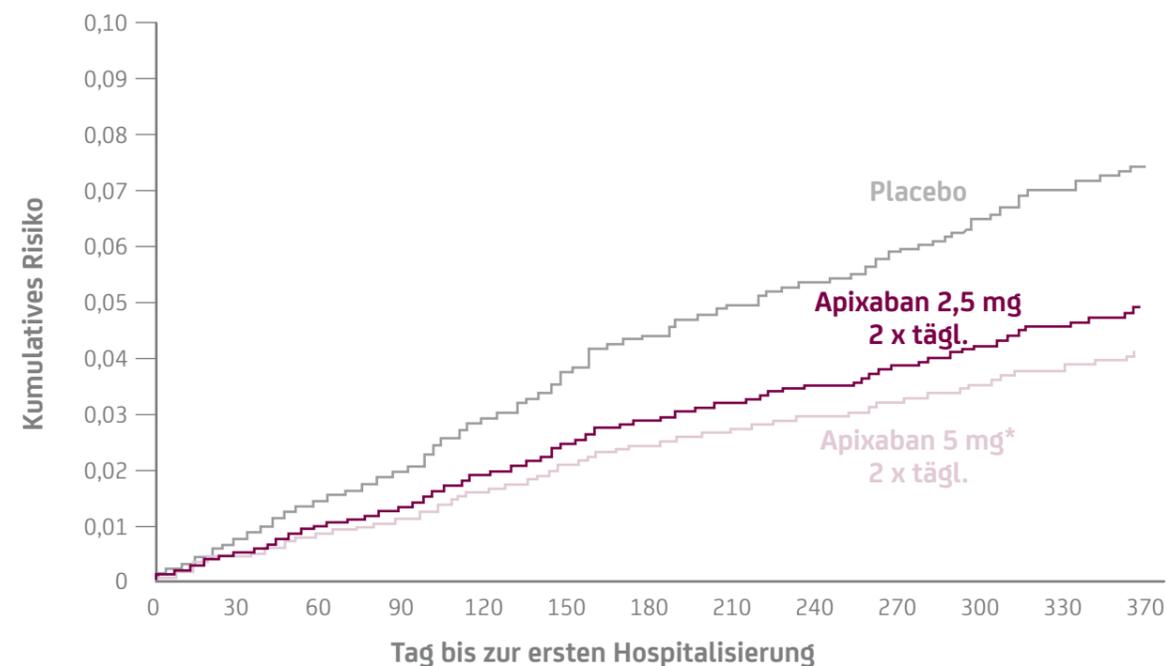
Intention-to-treat-Analyse	Placebo n/N (%)	Apixaban 2,5 mg 2 x tgl. n/N (%)	Apixaban 5 mg 2 x tgl.* n/N (%)
VTE-Rezidive	32/62 (51,6)	11/42 (26,2)	6/34 (17,7)
Blutungen	3/62 (4,8)	7/42 (16,7)	4/34 (11,8)
Schlaganfall	5/62 (8,1)	1/42 (2,4)	3/34 (8,8)
Nicht ZNS-bedingte system. Embolie	0/62	0/42	1/34 (2,9)
Myokardinfarkt	3/62 (4,8)	3/42 (7,1)	2/34 (5,9)
Andere KV-Erkrankung	7/62 (11,3)	6/42 (14,3)	3/34 (8,8)
Andere	12/62 (19,4)	14/42 (33,3)	15/34 (44,1)
Gesamt	62/62 (100)	42/42 (100)	34/34 (100)

* Die empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

ZNS: zentrales Nervensystem; KV: kardiovaskulär
Modifiziert nach Liu et al. 2016

Daher stellte sich die Behandlung mit Apixaban in der Dosis 2,5 mg zweimal täglich bzw. 5 mg zweimal täglich als signifikanter Prädiktor für niedrige Hospitalisierungsraten heraus ($p = 0,031$ bzw. $p = 0,005$). Im Gegensatz dazu war eine schwere oder moderate Beeinträchtigung der Nierenfunktion prädiktiv für eine Hospitalisierung (HR: 2,26; 95%-KI: 1,30–3,92; $p = 0,0037$).

Konsistent mit diesen Ergebnissen war in der Subanalyse Apixaban über alle Subgruppen (Art des Indexereignisses, das Geschlecht, das Alter, das Gewicht oder die Nierenfunktion) hinweg mit einer geringeren Hospitalisierungsrate im Vergleich zu Placebo assoziiert (p -Wert für Interaktion $> 0,05$).



Anzahl der Risikofälle

Apixaban 2,5 mg	840	837	832	827	821	816	813	808	799	796	788	787	782
Apixaban 5 mg	813	805	805	801	793	789	783	780	779	770	766	762	753
Placebo	829	818	808	801	788	780	770	762	760	750	744	738	731

* Die empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg zweimal täglich.

Abbildung 54: Kumulatives Risiko für die erste Hospitalisierung bei der Rezipientenprophylaxe von VTE mit Apixaban (2,5 mg zweimal täglich bzw. 5 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo. Modifiziert nach Liu et al. 2016

6.1.4.c ADAM VTE

McBane RD 2nd et al. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2):411–421

6.1.4.c.1 Zusammenfassung

Die randomisierte, offene Studie ADAM VTE verglich bei 287 Patienten mit tumorassoziierter akuter venöser Thromboembolie (VTE) eine Therapie mit Apixaban (10 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg zweimal täglich) mit subkutanem Dalteparin (200 IU/kg einmal täglich für einen Monat, gefolgt von 150 IU/kg einmal täglich) für jeweils insgesamt 6 Monate. Primärer Endpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Schwere Blutungen traten bei 0 % der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 1,4 % der Patienten in der Dalteparin-Gruppe auf (HR: nicht bestimmbar; $p = 0,138$ für Überlegenheit). Zum Wiederauftreten einer VTE kam es bei 0,7 % der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 6,3 % der Patienten in der Dalteparin-Gruppe (HR: 0,099; $p = 0,0281$ für Überlegenheit). Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten in beiden Gruppen bei je 6 % der Patienten auf (HR: 0,931; $p = 0,88$ für Überlegenheit). Apixaban war Dalteparin in Bezug auf das Wiederauftreten von VTE signifikant überlegen. Das Risiko schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen war unter beiden antikoagulatorischen Behandlungen vergleichbar.

6.1.4.c.2 Design der Studie

Die Investigator-initiierte, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-IV-Parallelgruppen-Überlegenheitsstudie ADAM VTE (Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism) verglich bei 287 Patienten mit aktiver maligner Erkrankung die Verträglichkeit von Apixaban mit Dalteparin in der Behandlung einer akuten venösen Thromboembolie (VTE).

Die geplante Behandlungs- und Nachverfolgungsdauer betrug 6 Monate. In die primäre Analyse wurden alle Ereignisse aufgenommen, die während oder bis zu sieben Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

6.1.4.c.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit bestätigter aktiver Krebserkrankung, akuter venöser Thromboembolie (akute TVT der unteren oder oberen Extremitäten, Lungenembolie, Viszeral- oder Sinusvenenthrombose) und ECOG-Performance-Status ≤ 2 eingeschlossen, deren Lebenserwartung mindestens 60 Tage betrug. Zu den erforderlichen Laborwerten gehörten eine Thrombozytenzahl von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, Leberenzyme ALT/AST $< 3 \times \text{ULN}$, INR $\leq 1,6$, eine berechnete Kreatinin-Clearance von $\geq 30\ \text{ml/min}$ nach Cockcroft-Gault und im Falle von Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest.

Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit aktiver Blutung, schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B oder C), dokumentierter VTE während einer Antikoagulation oder früherer Heparin-induzierter Thrombozytopenie sowie Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren einnahmen oder die für mehr als sieben Tage vor Randomisierung eine Antikoagulation erhalten hatten.

6.1.4.c.2.B Dosierungsschema

Die Patienten wurden 1:1 zu einer Behandlung mit Apixaban oder Dalteparin randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach Stratifizierung hinsichtlich des Status der Krebserkrankung und des damit einhergehenden Risikos für VTE entsprechend Khorana-Score.

Patienten, die zu Apixaban randomisiert worden waren, erhielten während der ersten 7 Tage 10 mg Apixaban zweimal täglich, danach folgten 5 mg Apixaban zweimal täglich. Patienten, die zu Dalteparin randomisiert worden waren, erhielten während des ersten Monats eine subkutane gewichtsadaptierte Dosis von 200 IU/kg einmal täglich, danach folgten 150 IU/kg einmal täglich. Die Gesamtdauer der Therapie betrug in beiden Gruppen 6 Monate.

Im Falle eines erforderlichen operativen Eingriffs mit hohem Blutungsrisiko wurde die Behandlung mit Apixaban 48 Stunden und bei Eingriffen ohne hohes Blutungsrisiko 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff unterbrochen. Patienten, die mit Dalteparin behandelt wurden, erhielten am Morgen des Vortages des Eingriffs eine letzte Dosis von 100 IU/kg. Nach erfolgtem Eingriff wurde eine TVT-Prophylaxe empfohlen, wobei die erste prophylaktische Dosis 24 Stunden nach dem Eingriff verabreicht werden sollte. Die therapeutische Antikoagulation wurde wieder aufgenommen, sofern eine angemessene Hämostase nachgewiesen war, jedoch frühestens 72 Stunden nach dem Eingriff.

Eine Dosisanpassung der Antikoagulation erfolgte monatlich abhängig von Körpergewicht, Thrombozytenzahl und Kreatinin-Clearance. Bei einer Änderung des Körpergewichts um > 10 % wurde die Dalteparin-Dosis angepasst. Im Falle einer akuten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wurde die Dalteparin-Dosis bis zur Erholung um 50 % reduziert. Im Falle einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) wurde die Behandlung mit Dalteparin bis zur Erholung unterbrochen. Die Apixaban-Dosis wurde im Falle einer akuten Nierenfunktionsstörung nicht angepasst. Bei einer moderaten Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl 25 000–50 000/μl) wurde die Dosierung von Apixaban oder Dalteparin auf die jeweilige prophylaktische Dosis reduziert. Im Falle einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 25 000) wurde die Antikoagulation bis zur Erholung unterbrochen. Wenn eine Behandlung mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren erforderlich war, wurde die Apixaban-Dosis auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert.

6.1.4.c.2.c Endpunkte

Primärer Endpunkt: Primärer Sicherheitsendpunkt der Studie waren schwere Blutungen. Eine schwere Blutung musste klinisch manifest sein und zusätzlich mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl
- Transfusion von ≥ 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation (intrakraniell, intraspinal/epidural, intraokulär, retroperitoneal, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom)
- tödlicher Verlauf der Blutung

Sekundäre Endpunkte: Prädefinierte sekundäre Endpunkte waren ein kombinierter Sicherheitsendpunkt, bestehend aus schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen, sowie als kombinierter Wirksamkeitseindpunkt das Wiederauftreten jeglicher thromboembolischer Ereignisse einschließlich TVT, Lungenembolie mit oder ohne tödlichen Ausgang oder arterieller Thromboembolie.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren klinisch manifeste Blutungen, die die Kriterien für schwere Blutungen zwar nicht erfüllten, aber zur Vorstellung bei einem Arzt führten, eine ärztliche Behandlung erforderten oder eine Unterbrechung der Antikoagulation zur Folge hatten.

6.1.4.c.3 Ergebnisse

6.1.4.c.3.A Patienten

Insgesamt wurden 300 Patienten aus 28 Zentren in den USA randomisiert, von denen je 150 in die Apixaban- oder Dalteparin-Gruppe randomisiert wurden. Der für die Studienteilnahme qualifizierende Indexthrombus war bei 52,5 % der randomisierten Patienten eine Lungenembolie und bei 47,5 % eine TVT. Unter den in die Apixaban-Gruppe randomisierten Patienten hatten 86 (60,1 %) vor Beginn der Behandlung mit Apixaban eine Vorbehandlung mit niedermolekularem Heparin (LMWH) erhalten, wobei die durchschnittliche Dauer der Vorbehandlung 3,6 Tage betrug. Die demographischen und die klinischen Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar: Das mittlere Alter betrug in beiden Gruppen etwa 64 Jahre und etwa die Hälfte der Patienten war männlich. Die klinischen Charakteristika und die für die Studienteilnahme qualifizierenden Diagnosen werden in Tabelle 45 dargestellt.

Insgesamt 287 der 300 randomisierten Patienten erhielten die jeweilige Studienbehandlung und wurden in die primäre Analyse eingeschlossen. Von diesen Patienten erhielten 145 Apixaban und 142 Dalteparin. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Apixaban-Gruppe 5,78 Monate und in der Dalteparin-Gruppe 5,65 Monate.

Tabelle 45: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der ADAM-VTE-Studie (Auswahl).

Charakteristikum	Apixaban (n = 150)	Dalteparin (n = 150)
Alter (Jahre), Mittelwert \pm SD	64,4 \pm 11,3	64,0 \pm 10,8
Weibliches Geschlecht, n (%)	78 (52,0)	77 (51,3)
Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min, n (%)	14 (9,3)	14 (9,3)
Thrombozytenzahl 50–100 000/μl, n (%)	10 (6,7)	13 (8,7)
Körpergewicht (kg), Mittelwert \pm SD	84,8 \pm 23,2	86,8 \pm 20,5
< 60 kg, n (%)	19 (12,9)	13 (8,8)
> 120 kg, n (%)	10 (6,8)	8 (5,4)
Indexthrombus, n (%)		
Lungenembolie	81 (55,1)	75 (50,7)
TVT	71 (48,3)	70 (47,3)
Nur Lungenembolie	64 (43,5)	57 (38,5)
Lungenembolie und TVT	17 (11,6)	18 (12,2)
Nur TVT	54 (36,7)	52 (35,1)
TVT der unteren Extremitäten	46 (31,3)	50 (33,8)
TVT der oberen Extremitäten	25 (17,0)	21 (14,2)
Sinusvenenthrombose	2 (1,4)	0 (0,0)
Viszeralvenenthrombose*	12 (8,2)*	27 (18,2)*
Fehlende Angabe	3 (2,0)	2 (1,4)
Antikoagulation vor Randomisierung, n (%)	89 (60,5)	82 (55,4)
ECOG-Score, n (%)		
0	60 (40,0)	62 (41,3)
1	70 (46,7)	76 (50,7)
2	20 (13,3)	12 (8,0)

Fernmetastasen	96 (65,3)	97 (66,0)
Gleichzeitige systemische Krebstherapie	108 (73,5)	110 (74,3)
Solider Tumor, n (%)		
Hirn	3 (2,0)	5 (3,4)
Brust	16 (10,9)	12 (8,1)
Kolorektal	18 (12,2)	29 (19,6)
Hals, Nase, Ohren	3 (2,0)	1 (0,7)
Urogenital	13 (8,7)	14 (9,3)
Gynäkologisch	14 (9,5)	15 (10,1)
Lunge	32 (21,8)	19 (12,8)
Melanom	0 (0,0)	4 (2,7)
Neuroendokrin	2 (1,4)	3 (2,0)
Pankreatisch/Hepatobiliär	23 (15,6)	24 (16,2)
Sarkom	3 (2,0)	1 (0,7)
Schilddrüse	0 (0,0)	1 (0,7)
Oberer Gastrointestinaltrakt	7 (4,8)	4 (2,7)
Sonstige	0 (0,0)	1 (0,7)
Hämatologische maligne Erkrankung, n (%)		
Leukämie	1 (0,7)	3 (2,0)
Lymphom	10 (6,8)	6 (4,1)
Multipl. Myelom	2 (1,4)	5 (3,4)
Sonstige	0 (0,0)	1 (0,7)
Frühere Venenthrombose, n (%)	8 (5,4)	12 (8,1)
Familiäre Häufung von Thrombosen, n (%)	3 (2,0)	7 (4,8)
Kürzliche Hospitalisierung (innerhalb von 3 Monaten), n (%)	68 (46,3)	61 (41,2)
Kürzliche Operation (innerhalb von 3 Monaten), n (%)	24 (16,3)	37 (25,0)
Tumorstatus, n (%)		
Reseziert ohne Restgewebe	16 (10,9)	18 (12,5)
Reseziert mit bekanntem Restgewebe	36 (24,5)	40 (27,8)
Nicht reseziert	78 (53,1)	72 (50,0)
Rezidiv	17 (11,6)	14 (9,7)
Nicht erfasst/Unbekannt	3 (2)	6 (4)

*p < 0,05 für Interaktion

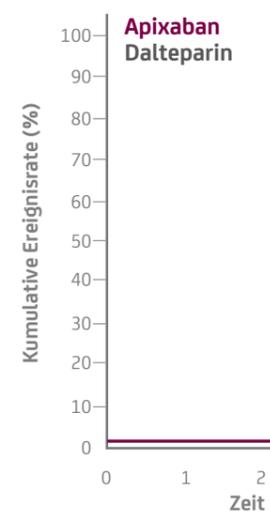
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standardabweichung; TVT: Tiefe Venenthrombose.

Modifiziert nach McBane et al. 2020

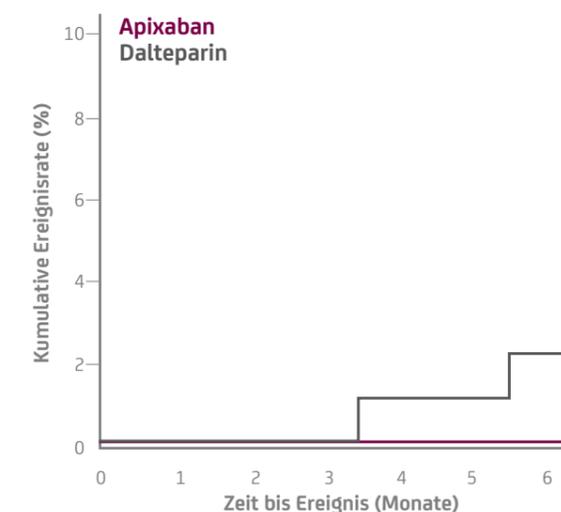
6.1.4.c.3.B Verträglichkeit

Primärer Endpunkt: Der primäre Verträglichkeitsendpunkt (schwere Blutung) wurde bei keinem von 145 (0 %) der Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 2 von 142 (1,4 %) der Patienten der Dalteparin-Gruppe beobachtet (HR: nicht bestimmbar, da in der Apixaban-Gruppe kein Ereignis aufgetreten war; p=0,138 für Überlegenheit nicht signifikant; Abbildung 55). Zu den schweren Blutungsereignissen in der Dalteparin-Gruppe gehörten eine retroperitoneale Blutung und eine intrakranielle Blutung. Beide Blutungsereignisse traten während der Behandlung auf. Unter den beiden mit Dalteparin behandelten Patienten, bei denen es zu schweren Blutungen kam, war der für die Studienteilnahme qualifizierende Indexthrombus in einem Fall eine TVT der oberen Extremitäten.

Gesamte Y-Achse



Vergrößerte Y-Achse



Patienten unter Risiko

Apixaban	145	133	125	115	102	96	88	78	145	133	125	115	102	96	88	78
Dalteparin	142	123	114	107	100	89	76	64	142	123	114	107	100	89	76	64

Abbildung 55: Zeit bis zum Auftreten des primären Verträglichkeitsendpunkts (schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.

Modifiziert nach McBane et al. 2020

Sekundärer Endpunkt: Der sekundäre kombinierte Verträglichkeitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung) wurde bei 9 von 145 (6,2 %) der Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 9 von 142 (6,3 %) der Patienten der Dalteparin-Gruppe beobachtet (HR: 0,931; 95%-KI: 0,43–2,02; p=0,88 für Überlegenheit; Abbildung 56).

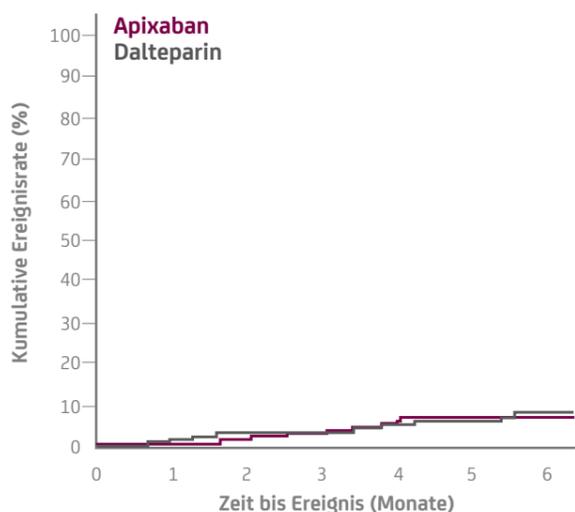
Zum Tod kam es bei 23 von 145 (16 %) der Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 15 von 142 (11 %) der Patienten der Dalteparin-Gruppe (HR: 1,40; 95%-KI: 0,82–2,43; p=0,3078 für Überlegenheit). Keiner dieser Sterbefälle war auf eine schwere Blutung oder eine Thromboembolie zurückzuführen.

Im Verlauf der Studie wurden 83 operative Eingriffe durchgeführt (45 in der Apixaban-Gruppe und 38 in der Dalteparin-Gruppe). Bei 36 (43 %) davon handelte es sich um größere Eingriffe. Innerhalb von 30 Tagen nach den Eingriffen kam es zu keinen venösen Thromboembolien oder schweren Blutungen.

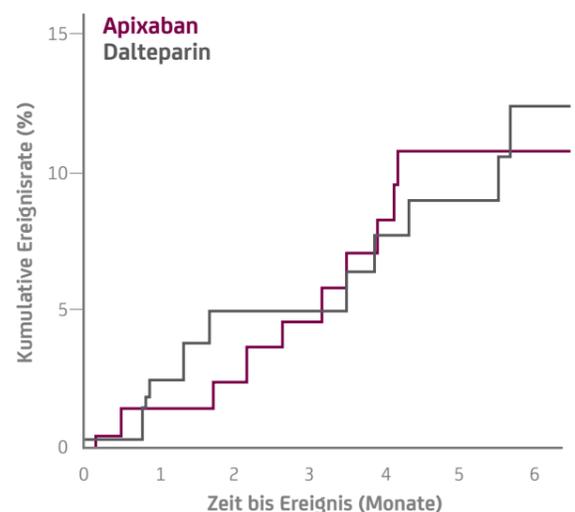
6.1.4.c.3.c Wirksamkeit

Sekundärer Endpunkt: Der sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt (Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse einschließlich TVT, Lungenembolie, tödlicher Lungenembolie oder arterieller Thromboembolie) wurde bei 1 von 145 (0,7 %) der Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 9 von 142 (6,3 %) der Patienten der Dalteparin-Gruppe beobachtet (HR: 0,099; 95%-KI: 0,013–0,780; p=0,0281 für Überlegenheit; Abbildung 57). Die absolute Risikodifferenz zwischen Apixaban und Dalteparin betrug –5,6 Prozentpunkte.

Gesamte Y-Achse



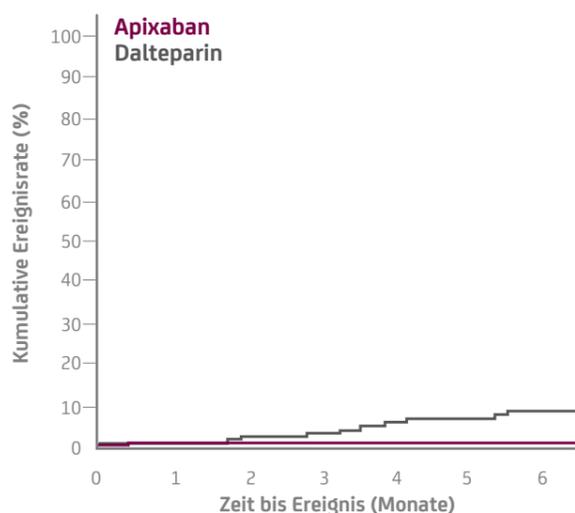
Vergrößerte Y-Achse



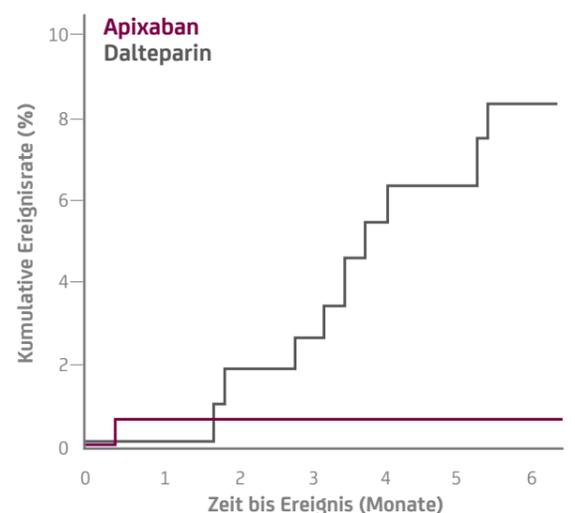
Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6				
Apixaban	145	133	125	115	102	96	88	78	74	145	133	125	115	102	96	88	78	74
Dalteparin	142	123	114	107	100	90	76	64	62	142	123	114	107	100	90	76	64	62

Abbildung 56: Zeit bis zum Auftreten des sekundären Verträglichkeitsendpunkts (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin. Modifiziert nach McBane et al. 2020

Gesamte Y-Achse



Vergrößerte Y-Achse



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6		
Apixaban	145	133	126	118	106	102	93	83	145	133	126	118	106	102	93	83
Dalteparin	142	124	116	107	97	88	75	65	142	124	116	107	97	88	75	65

Abbildung 57: Zeit bis zum Auftreten des sekundären Wirksamkeitsendpunkts (Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse) mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin. Modifiziert nach McBane et al. 2020

Sechs der beobachteten thromboembolischen Ereignisse traten während der Behandlung auf. Vier weitere thromboembolische Ereignisse traten innerhalb von drei Tagen nach Ende der Behandlung auf. Fünf der wiederaufgetretenen thromboembolischen Ereignisse waren symptomatisch. In beiden Behandlungsgruppen trat je eine arterielle Thrombose auf. Diese Ereignisse betrafen ausschließlich Patienten, die gleichzeitig von einer VTE betroffen waren, und sind damit bereits berücksichtigt (Tabelle 46). Unter den neun mit Dalteparin behandelten Patienten, bei denen es zum Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse kam, war der für die Studienteilnahme qualifizierende Indexthrombus in drei Fällen eine Viszeralvenenthrombose. Bei dem einzelnen mit Apixaban behandelten Patienten, bei dem es zum Wiederauftreten eines thromboembolischen Ereignisses kam, war der Indexthrombus eine TVT der unteren Extremitäten.

Tabelle 46: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ADAM-VTE-Studie.

	Apixaban (n=145)	Dalteparin (n=142)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Primärer Verträglichkeitsendpunkt				
Schwere Blutung, n (%)	0 (0,0)	2 (1,4)	n. b.	0,138
Sekundärer Verträglichkeitsendpunkt				
Blutung, n (%)				
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	9 (6,2)	7 (4,2)		
Schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutung	9 (6,2)	9 (6,3)		0,8816
Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt*				
VTE, n (%)	1 (0,7)	9 (6,3)	0,099 (0,013–0,78)	0,0281
Lungenembolie	0	1 (0,7)		
TVT der unteren Extremitäten	0	4 (2,8)		
TVT der oberen Extremitäten	0	2 (1,4)		
Viszeralvenenthrombose	0	2 (1,4)		
Sinusvenenthrombose	1 (0,7)	0		
Arterielle Thrombose, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)		
Mortalität, n (%)	23 (16)	15 (11)		0,3078

*Arterielle Thrombosen traten ausschließlich bei Patienten auf, die gleichzeitig von einer VTE betroffen waren, und sind damit bereits berücksichtigt.
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; TVT: Tiefe Venenthrombose; VTE: Venöse Thromboembolie.
 Modifiziert nach McBane et al. 2020

6.1.4.d CARAVAGGIO

Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–1607

6.1.4.d.1 Zusammenfassung

Die randomisierte, offene Studie CARAVAGGIO verglich bei 1155 Patienten mit tumorassoziierter akuter venöser Thromboembolie (VTE) eine Therapie mit Apixaban (10 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg zweimal täglich) mit subkutanem Dalteparin (200 IU/kg einmal täglich für einen Monat, gefolgt von 150 IU/kg einmal täglich) für jeweils insgesamt 6 Monate. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Wiederauftreten von VTE. Der primäre Verträglichkeitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Zum Wiederauftreten von VTE kam es bei 5,6 % der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 7,9 % der Patienten in der Dalteparin-Gruppe (HR: 0,63; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,09$ für Überlegenheit). Schwere Blutungen traten bei 3,8 % der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 4,0 % der Patienten in der Dalteparin-Gruppe auf (HR: 0,82; $p = 0,60$ für Überlegenheit). Apixaban war Dalteparin in Bezug auf das Wiederauftreten von VTE nicht unterlegen bei einem vergleichbaren Risiko für das Auftreten schwerer Blutungen.

6.1.4.d.2 Design der Studie

Die Investigator-initiierte, randomisierte, multinationale, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudie CARAVAGGIO (Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer) verglich bei 1155 Patienten mit maligner Erkrankung die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban mit Dalteparin in der Behandlung einer akuten venösen Thromboembolie (VTE). Die geplante Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

6.1.4.d.2.A Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit aktiver Krebserkrankung oder Krebserkrankung in der Vorgeschichte und einer symptomatischen oder als Zufallsbefund neu diagnostizierten Lungenembolie (LE) oder einer tiefen Venenthrombose (TVT) der proximalen unteren Extremitäten (Vena poplitea oder proximal von dieser) eingeschlossen. Als Zufallsbefund galt eine LE oder TVT, die durch ein bildgebendes Verfahren festgestellt wurde, das aus einem anderen Grund als der klinischen Annahme einer VTE durchgeführt wurde. Für die Studienteilnahme qualifizierten alle Krebserkrankungen mit Ausnahme eines Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, eines primären Hirntumors, bekannter Hirnmetastasen oder akuter Leukämie. Als aktiv war eine Krebserkrankung definiert, die innerhalb der letzten 6 Monate diagnostiziert wurde, die bei Studieneinschluss oder innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung unter Behandlung war oder bei der es sich um eine rezidivierende lokal fortgeschrittene oder metastatische Erkrankung handelte. Zu den Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte zählten diejenigen, deren Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Studieneinschluss diagnostiziert wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit den folgenden Kriterien (Auszug):

- ECOG-Performance-Status ≥ 3
- Lebenserwartung unterhalb von 6 Monaten
- Behandlung mit therapeutischen Dosen von LMWH, Fondaparinux oder UFH für mehr als 72 Stunden vor Randomisierung
- Drei oder mehr Dosen eines VKA vor Randomisierung
- Thrombektomie, Einsatz eines Vena-Cava-Filters oder Thrombolyse zur Behandlung des Indexereignisses
- Indikation für eine Antikoagulation aus anderen Gründen als dem Indexereignis

- Gleichzeitige Behandlung mit starken dualen CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren oder -Induktoren
- Gleichzeitige Behandlung mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, mit ASS bei einer Tagesdosis ≥ 165 mg oder mit dualer Plättchenhemmung
- Aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko
- Operativer Eingriff an ZNS, Wirbelsäule oder Auge innerhalb eines Monats vor Randomisierung
- Hämoglobin < 8 g/dl (5,0 mmol/l), Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$ oder heparininduzierte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte des Patienten
- Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (Cockcroft-Gault)

6.1.4.d.2.B Dosierungsschema

Die Patienten wurden 1:1 zu einer Behandlung mit Apixaban oder Dalteparin randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach Stratifizierung hinsichtlich Art der VTE (symptomatisch oder Zufallsbefund) und Status der Krebserkrankung (aktiv oder in der Vorgeschichte). Der maximale Anteil von Patienten mit Zufallsbefund einer VTE oder mit Krebserkrankung in der Vorgeschichte war auf 20 % begrenzt.

Patienten, die zu Apixaban randomisiert worden waren, erhielten während der ersten 7 Tage 10 mg Apixaban zweimal täglich, danach folgten 5 mg Apixaban zweimal täglich. Patienten, die zu Dalteparin randomisiert worden waren, erhielten während des ersten Monats eine subkutane gewichtsadaptierte Dosis von 200 IU/kg einmal täglich, danach folgten 150 IU/kg einmal täglich. Die maximale zugelassene Tagesdosis Dalteparin betrug 18 000 IU.

Im Falle einer Verringerung der Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$, einer anderen Situation mit erhöhtem Blutungsrisiko wie beispielsweise einem operativen Eingriff oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion konnte die Studienbehandlung vorübergehend unterbrochen werden. Das Studienprotokoll wurde im Verlauf der Studie angepasst, um Anpassungen der Dalteparin-Dosis entsprechend der jeweiligen lokalen Zulassung zu erlauben.

6.1.4.d.2.C Endpunkte

Primäre Endpunkte: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Wiederauftreten einer VTE einschließlich einer TVT der proximalen unteren Extremitäten, einer symptomatischen TVT der oberen Extremitäten oder einer LE (symptomatisch, Zufallsbefund oder tödlich) während des Studienzeitraums.

Der primäre Verträglichkeitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen. Diese waren definiert als akute, klinisch manifeste Blutungen mit mindestens einem der folgenden Kriterien:

- Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl
- Transfusion von ≥ 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat
- Blutung mit kritischer Lokalisation (intrakraniell, intraspinal, intraokulär, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom oder retroperitoneal)
- Blutung erfordert chirurgische Intervention
- tödlicher Verlauf der Blutung

Berücksichtigt wurden entsprechende Blutungen, die innerhalb des Studienzeitraums sowie bis zu 72 Stunden nach Gabe der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten.

Sekundäre Endpunkte:

Zu den sekundären Endpunkten gehörten u. a. die folgenden Endpunkte:

- Die individuellen Komponenten des primären Wirksamkeitsendpunkts (TVT oder Lungenembolie)
- Symptomatisches Wiederauftreten von VTE
- Tod jeglicher Ursache
- Ein kombinierter Endpunkt aus den beiden primären Endpunkten
- Ein kombinierter Endpunkt aus den beiden primären Endpunkten und Tod jeglicher Ursache
- Ein kombinierter Endpunkt aus Wiederauftreten von VTE und Tod jeglicher Ursache
- Klinisch relevante nicht schwere Blutungen
- Klinisch relevante Blutungen (definiert als schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen)

6.1.4.d.3 Ergebnisse**6.1.4.d.3.A Patienten**

Insgesamt wurden 1170 Patienten aus 119 Zentren in neun europäischen Ländern, Israel und den USA randomisiert. Von diesen Patienten wurden insgesamt 1155 in die modifizierte Intention-to-treat(mITT)-Analyse eingeschlossen. Unter den Patienten der mITT-Population gehörten 576 zu der mit Apixaban behandelten Gruppe und 579 zu der mit Dalteparin behandelten Gruppe. Die demographischen und klinischen Ausgangscharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 47). Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Apixaban-Gruppe 178 Tage (Interquartilbereich 106–183) und in der Dalteparin-Gruppe 175 Tage (Interquartilbereich 79–183) ($p=0,15$).

Tabelle 47: Klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der CARAVAGGIO-Studie.

Charakteristikum	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n = 579)
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	67,2 ± 11,3	67,2 ± 10,9
Männliches Geschlecht, n (%)	292 (50,7)	276 (47,7)
Gewicht in kg, Mittelwert ± SD	75,7 ± 16,1	76,1 ± 16,7
Patienten mit Thrombozytenzahl < 100 000/mm ³ , n (%)	21 (3,6)	22 (3,8)
Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min, n (%)	51 (8,9)	61 (10,5)
Art der VTE bei qualifizierender Diagnose, n (%)		
Lungenembolie mit oder ohne TVT	304 (52,8)	334 (57,7)
Nur TVT	272 (47,2)	245 (42,3)
Symptomatische Lungenembolie oder TVT	460 (79,9)	465 (80,3)
Zufallsbefund von Lungenembolie oder TVT	116 (20,1)	114 (19,7)
VTE in Patientenvorgeschichte vor Indexereignis, n (%)	45 (7,8)	61 (10,5)
Status der Krebserkrankung, n (%)		
Aktive Krebserkrankung	559 (97,0)	565 (97,6)
Rezidivierend lokal fortgeschritten oder metastatisch	389 (67,5)	396 (68,4)

Art der Krebserkrankung, n (%)		
Solider Tumor, n (%)		
Kolorektal	121 (21,0)	113 (19,5)
Lunge	105 (18,2)	95 (16,4)
Brust	79 (13,7)	76 (13,1)
Urogenital	66 (11,5)	73 (12,6)
Gynäkologisch	60 (10,4)	59 (10,2)
Pankreatisch/Hepatobiliär	44 (7,6)	43 (7,4)
Oberer Gastrointestinaltrakt	23 (4,0)	31 (5,4)
Kopf und Hals	14 (2,4)	8 (1,4)
Knochen/Weichteilgewebe	11 (1,9)	7 (1,2)
Haut (Melanom)	4 (0,7)	7 (1,2)
Sonstige	16 (2,8)	15 (2,6)
Hämatologische maligne Erkrankung, n (%)		
	33 (5,7)	52 (9,0)
Krebstherapie, n (%)		
Bei Studieneinschluss	350 (60,8)	367 (63,4)
Innerhalb von 6 Monaten	143 (24,8)	129 (22,3)
Während Studiendauer	344 (59,7)	346 (59,8)
ECOG-Score, n (%)		
0	186 (32,3)	170 (29,4)
1	281 (48,8)	277 (47,8)
2	109 (18,9)	132 (22,8)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standardabweichung; TVT: Tiefe Venenthrombose.
Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

6.1.4.d.3.B Wirksamkeit

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Wiederauftreten von VTE) wurde bei 32 von 576 Patienten der Apixaban-Gruppe (5,6 %) und bei 46 von 579 Patienten der Dalteparin-Gruppe (7,9 %) beobachtet (HR: 0,63; 95%-KI: 0,37–1,07; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,09$ für Überlegenheit; Abbildung 58).

6.1.4.d.3.C Verträglichkeit

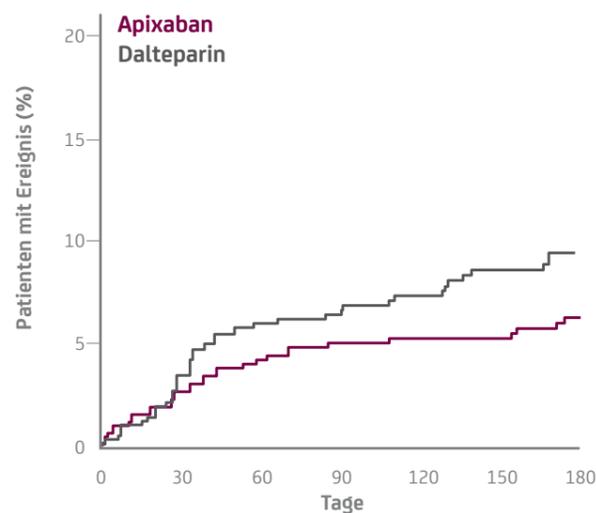
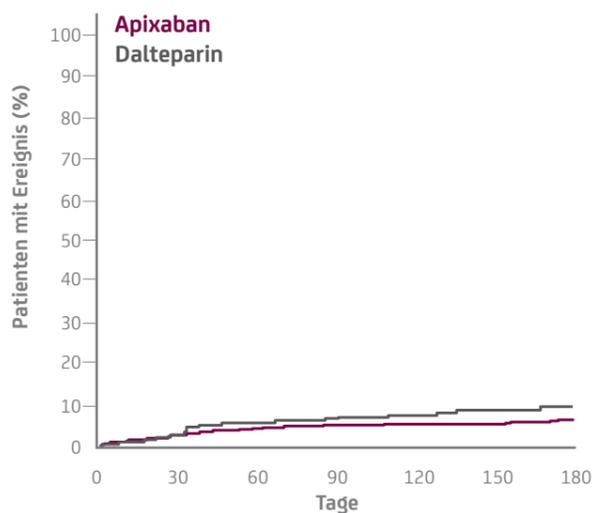
Der primäre Verträglichkeitsendpunkt (schwere Blutungen) wurde bei 22 von 576 Patienten der Apixaban-Gruppe (3,8 %) und bei 23 von 579 Patienten der Dalteparin-Gruppe (4,0 %) beobachtet (HR: 0,82; 95%-KI: 0,40–1,69; $p = 0,60$ für Überlegenheit (nicht signifikant); Abbildung 59). Schwere gastrointestinale Blutungen wurden bei 11 Patienten der Apixaban-Gruppe (1,9 %) und bei 10 Patienten der Dalteparin-Gruppe (1,7 %) beobachtet. Zu tödlichen Blutungen kam es bei keinem Patienten der Apixaban-Gruppe (0 %) und bei 2 Patienten der Dalteparin-Gruppe (0,3 %). Die verschiedenen Arten aufgetretener schwerer Blutungen sind in Tabelle 48 aufgeführt. Die Zeit des ereignisfreien Überlebens (frei von Wiederauftreten von VTE, schwerer Blutung oder Tod) ist in Abbildung 60 dargestellt.

Gesamte Y-Achse

Vergrößerte Y-Achse

Wiederauftreten venöser Thromboembolien

Wiederauftreten venöser Thromboembolien



Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180	Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180
Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217	Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217		
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241	Apixaban	575	522	481	453	424	399	241		

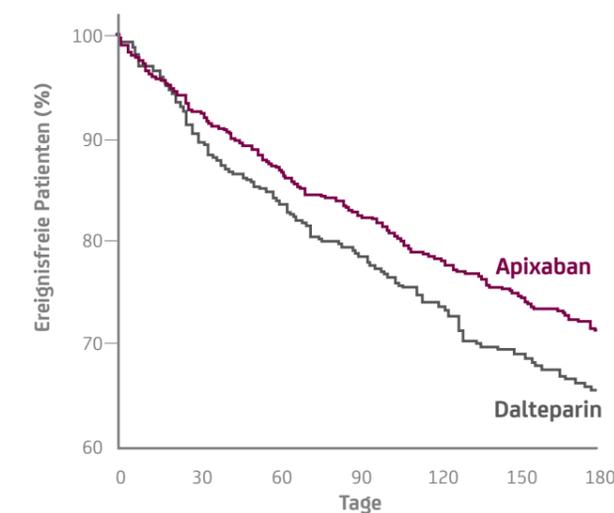
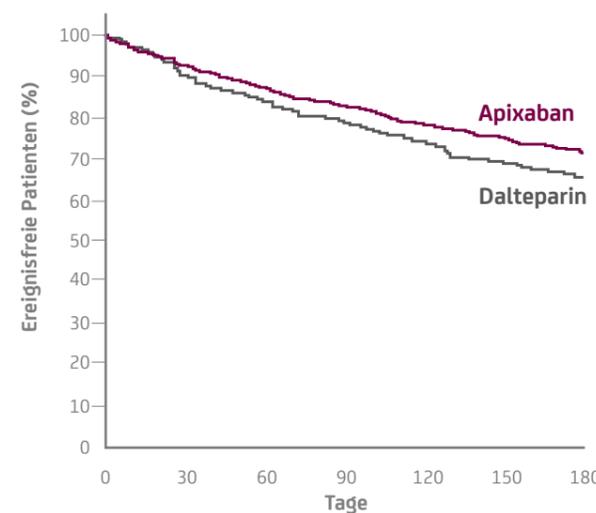
Abbildung 58: Zeit bis zum Auftreten des primären Wirksamkeitselements (Wiederauftreten venöser Thromboembolien) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin. Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

Gesamte Y-Achse

Vergrößerte Y-Achse

Ereignisfreies Überleben

Ereignisfreies Überleben



Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180	Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180
Dalteparin	579	497	454	412	374	343	213	Dalteparin	579	497	454	412	374	343	213		
Apixaban	575	515	478	446	416	392	234	Apixaban	575	515	478	446	416	392	234		

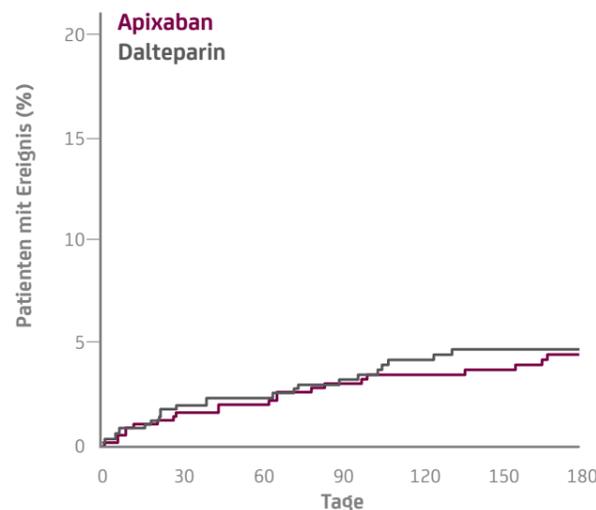
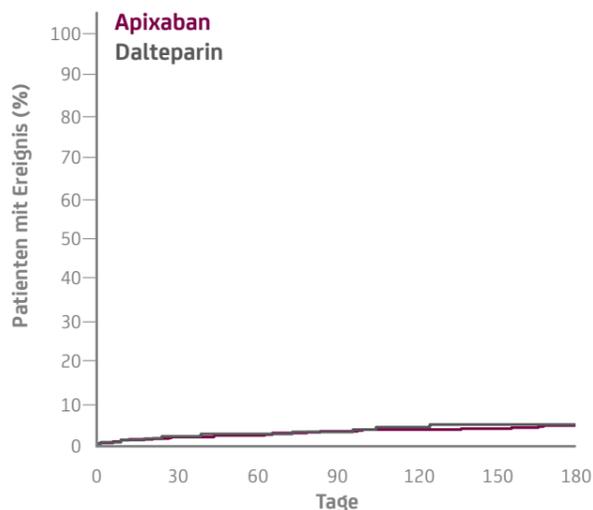
Abbildung 60: Ereignisfreies Überleben (frei von Wiederauftreten von VTE, schwerer Blutung oder Tod) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin. Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

Gesamte Y-Achse

Vergrößerte Y-Achse

Schwere Blutungen

Schwere Blutungen



Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180	Patienten unter Risiko		0	30	60	90	120	150	180
Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222	Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222		
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238	Apixaban	575	527	490	458	427	402	238		

Abbildung 59: Zeit bis zum Auftreten des primären Verträglichkeitselements (schwere Blutungen) unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin. Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

Sekundäre Endpunkte:

Die kombinierte kumulative Inzidenz für Wiederauftreten von VTE oder schwere Blutungen betrug 8,9% in der Apixaban-Gruppe und 11,4% in der Dalteparin-Gruppe (HR: 0,70; 95%-KI: 0,45–1,07). Klinisch relevante nicht schwere Blutungen wurden bei 52 von 576 Patienten der Apixaban-Gruppe (9,0%) und bei 35 von 579 Patienten der Dalteparin-Gruppe (6,0%) beobachtet (HR: 1,42; 95%-KI: 0,88–2,30). Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten bei 70 Patienten der Apixaban-Gruppe (12,2%) und bei 56 Patienten der Dalteparin-Gruppe (9,7%) auf (HR: 1,16; 95%-KI: 0,77–1,75). Die Lokalisationen der klinisch relevanten nicht schweren Blutungen sowie weitere Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten sind in Tabelle 48 aufgeführt.

Zu Tod jeglicher Ursache bis Tag 210 nach Randomisierung kam es bei 135 Patienten der Apixaban-Gruppe (23,4%) und bei 153 Patienten der Dalteparin-Gruppe (26,4%). Die meisten Sterbefälle standen in Zusammenhang mit der jeweiligen Krebserkrankung (85,2% in der Apixaban-Gruppe und 88,2% in der Dalteparin-Gruppe); je Behandlungsgruppe standen 4 Sterbefälle in Zusammenhang mit VTE und 2 Sterbefälle in Zusammenhang mit Blutungen. Die 2 Sterbefälle in der Apixaban-Gruppe traten mehr als 3 Tage nach dem Absetzen der Studienbehandlung auf.

6.1.4.d.3.d Subgruppenanalyse

Für das Wiederauftreten von VTE und für schwere Blutungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt (Abbildung 61 und Abbildung 62). Eine signifikante Interaktion wurde zwischen den Alterssubgruppen und der Behandlung zur Prophylaxe des Wiederauftretens von VTE festgestellt.

Tabelle 48: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der CARAVAGGIO-Studie.

Endpunkt	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n = 579)	HR (95 %-KI)
Primärer Wirksamkeitseindpunkt, n (%)			
Wiederauftreten von VTE	32 (5,6)	46 (7,9)	0,63 (0,37–1,07)
Wiederauftreten von TVT	13 (2,3)	15 (2,6)	0,87 (0,34–2,21)
Wiederauftreten einer Lungenembolie	19 (3,3)	32 (5,5)	0,54 (0,29–1,03)
Tödliche Lungenembolie	4 (0,7)	3 (0,5)	1,93 (0,40–9,41)
Primärer Verträglichkeitseindpunkt, n (%)			
Schwere Blutung	22 (3,8)	23 (4,0)	0,82 (0,40–1,69)
Gastrointestinal	11 (1,9)	10 (1,7)	1,05 (0,44–2,50)
Oberer Gastrointestinaltrakt	5 (0,9)	6 (1,0)	
Unterer Gastrointestinaltrakt	6 (1,0)	4 (0,7)	
Nicht gastrointestinal	11 (1,9)	13 (2,2)	0,68 (0,21–2,20)
Abdominal	1 (0,2)	0	
Intrakraniell	0	2 (0,3)	
Intraspinal	0	1 (0,2)	
Perikardial	1 (0,2)	0	
Intraartikulär	0	1 (0,2)	
Retroperitoneal	0	1 (0,2)	
Kutan	1 (0,2)	1 (0,2)	
Urogenital	4 (0,7)	1 (0,2)	
Pulmonal	1 (0,2)	1 (0,2)	
Muskulär	0	2 (0,3)	
Obere Atemwege	1 (0,2)	2 (0,3)	
Unbestimmte Blutungsstelle	2 (0,3)	2 (0,3)	
Tödliche Blutung*	0	2 (0,3)*	
Sekundäre Endpunkte			
Wiederauftreten von VTE oder schwere Blutung	51 (8,9)	66 (11,4)	0,70 (0,45–1,07)
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	52 (9,0)	35 (6,0)	1,42 (0,88–2,30)
Abdominal	1 (0,2)	1 (0,2)	
Intramuskulär	1 (0,2)	1 (0,2)	
Kutan	6 (1,0)	4 (0,7)	
Urogenital	19 (3,3)	10 (1,7)	
Hämaturie	15 (2,6)	7 (1,2)	
Vaginal	4 (0,7)	3 (0,5)	
Pulmonal	3 (0,5)	2 (0,3)	
Obere Atemwege	12 (2,1)	3 (0,5)	
Gastrointestinal	11 (1,9)	15 (2,6)	
Oberer Gastrointestinaltrakt	2 (0,3)	8 (1,4)	
Unterer Gastrointestinaltrakt	9 (1,6)	7 (1,2)	
Unbestimmte Blutungsstelle	1 (0,2)	0	
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	70 (12,2)	56 (9,7)	1,16 (0,77–1,75)
Tod jeglicher Ursache	135 (23,4)	153 (26,4)	0,82 (0,62–1,09)
Ereignisfreies Überleben	422 (73,3)	397 (68,6)	1,36 (1,05–1,76)

*Die Lokalisation der tödlichen Blutung war bei einem Patienten intrakraniell und bei einem Patienten retroperitoneal.
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; TVT: Tiefe Venenthrombose; VTE: Venöse Thromboembolie.
 Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

Wiederauftreten von venösen Thromboembolien in der mITT-Population

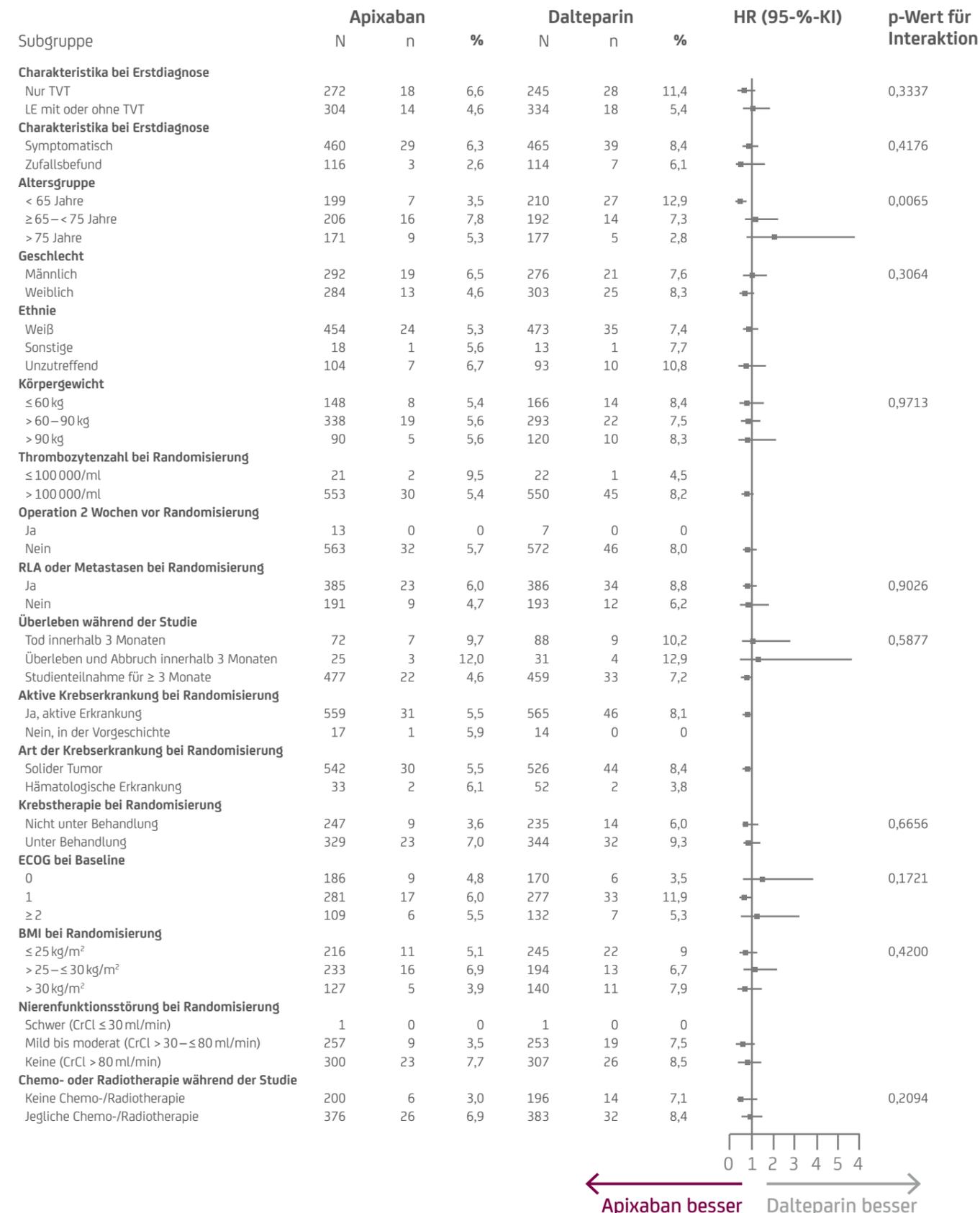


Abbildung 61: Rate des Wiederauftretens von VTE bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin in verschiedenen Subgruppen.
 Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

Schwere Blutungen in der Sicherheitspopulation

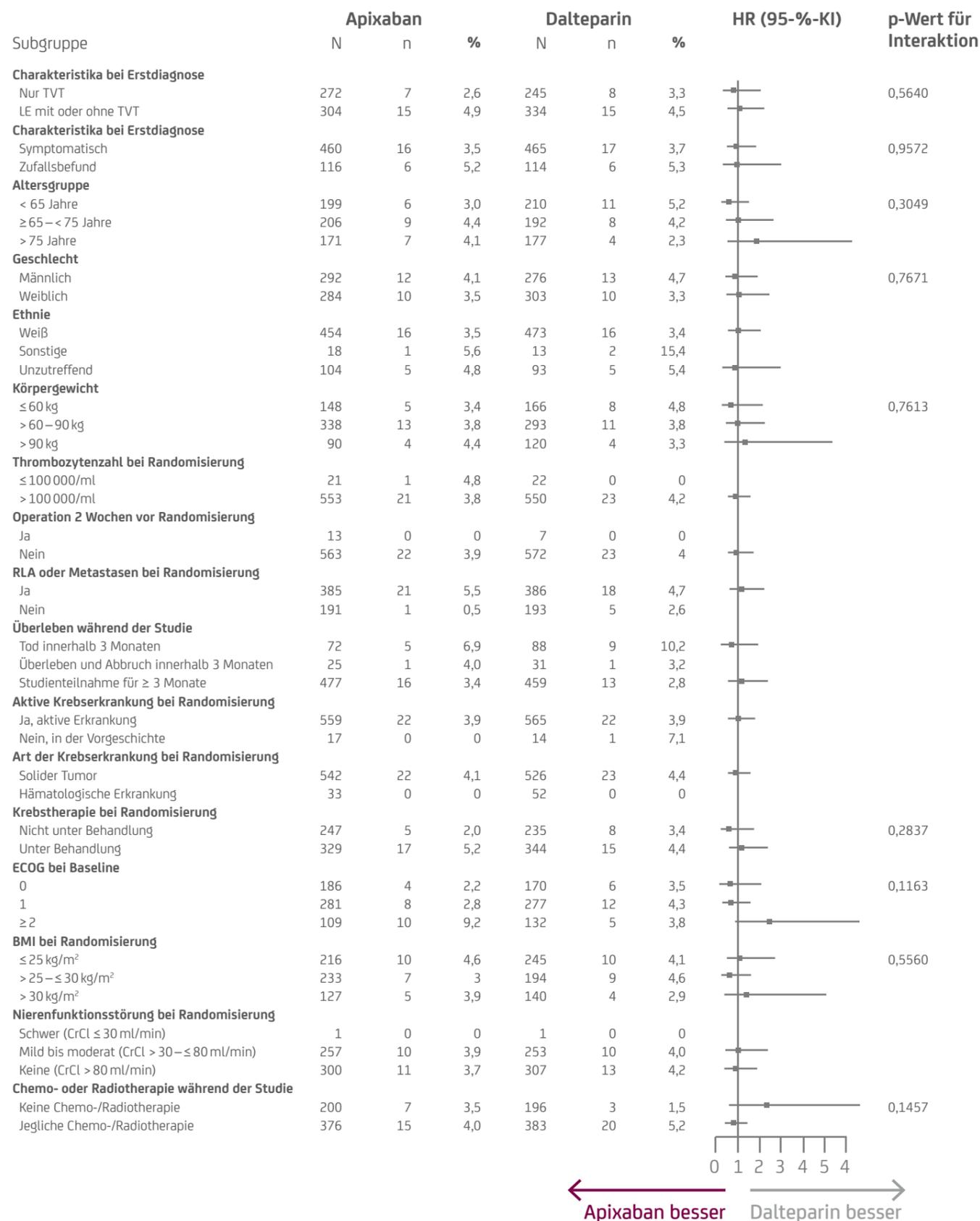


Abbildung 62: Rate schwerer Blutungen bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin in verschiedenen Subgruppen.
Modifiziert nach Agnelli et al. 2020

6.2 Indikationen

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

- Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten und Eliquis® 5 mg Filmtabletten

- Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium ≥ II)
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

6.3 Kontraindikationen

Die Gegenanzeigen für Eliquis® (Apixaban) lauten (aktuelle Eliquis® Fachinformation):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile wie Lactose, mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxidoxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172).
- Akute klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.), außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird.

6.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden. Es wird empfohlen, es bei Erkrankungen mit

erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit Apixaban abgebrochen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert, außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. Die gleichzeitige Einnahme von Apixaban und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), einschließlich Acetylsalicylsäure, behandelt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach einem chirurgischen Eingriff wird die Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban nicht empfohlen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankungen, für die eine einfache oder duale Plättchenhemmung angezeigt ist, sollte vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Apixaban eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko einer größeren Blutung unter Apixaban von 1,8 % pro Jahr auf 3,4 % pro Jahr und das Blutungsrisiko unter Warfarin von 2,7 % pro Jahr auf 4,6 % pro Jahr. In dieser Studie war nur eine begrenzte Anzahl von Patienten (2,1 %) unter gleichzeitiger dualer Plättchenhemmung (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In einer klinischen Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und ACS und/oder PCI und einer geplanten Behandlungsdauer mit einem P2Y12-Inhibitor, mit oder ohne ASS, und einem oralen Antikoagulans (entweder Apixaban oder VKA) für 6 Monate eingeschlossen. Die gleichzeitige Anwendung von ASS erhöhte das Risiko für ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei mit Apixaban behandelten Patienten von 16,4 % pro Jahr auf 33,1 % pro Jahr (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hohem Risiko nach akutem Koronarsyndrom ohne Vorhofflimmern (gekennzeichnet durch mehrere kardiale und nicht kardiale Komorbiditäten), die Acetylsalicylsäure oder Acetylsalicylsäure + Clopidogrel erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos für schwere Blutungen (gemäß ISTH-Klassifikation) für Apixaban (5,13 % pro Jahr) versus Placebo (2,04 % pro Jahr) beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, vor (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit künstlichen Herzklappen

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Apixaban wurden nicht bei Patienten mit künstlichen Herzklappen untersucht, weder mit noch ohne Vorhofflimmern. Daher wird die Behandlung mit Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen einschließlich Apixaban werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Operationen und invasive Eingriffe

Apixaban sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Apixaban sollte mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Wenn die Operation bzw. der invasive Eingriff nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Die Therapie mit Apixaban sollte, unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase, nach dem invasiven Eingriff bzw. der Operation so bald wie möglich wieder aufgenommen werden. Apixaban kann bei Patienten im Rahmen einer Kardioversion begonnen oder weiter angewendet werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten, die sich einer Katheterablation wegen Vorhofflimmern unterziehen, können Apixaban weiter einnehmen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Apixaban kann bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, begonnen oder fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhoffthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z.B. transösophageale Echokardiographie [TEE] oder Computertomographie [CT]) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Richtlinien.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Apixaban behandelt wurden, sollten 5 mg zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion gegeben werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen. Das Dosisregime sollte reduziert werden auf 2,5 mg Apixaban

zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen), wenn der Patient für eine Dosisreduktion in Frage kommt (**Abbildung 66**). Wenn eine Kardioversion erforderlich ist, bevor 5 Dosen Apixaban verabreicht werden können, sollte eine Aufsättigungsdosis von 10 mg eingenommen werden, gefolgt von 5 mg zweimal täglich. Das Dosierungsschema sollte auf eine 5-mg-Aufsättigungsdosis gefolgt von 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden, wenn der Patient die Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt (**Abbildung 66**). Die Gabe der Aufsättigungsdosis sollte mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion erfolgen.

Für alle Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, sollte vor der Kardioversion eine Bestätigung verlangt werden, dass der Patient Apixaban wie verschrieben eingenommen hat. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sind die gängigen Leitlinien zur Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Vorübergehende Unterbrechung der Therapie

Das Absetzen von Antikoagulanzen, einschließlich Apixaban, wegen aktiver Blutungen, geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen erhöht das Thromboserisiko der Patienten. Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Wenn die Therapie mit Apixaban begründet unterbrochen werden muss, sollte sie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Das Risiko für solche Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder die gleichzeitige Anwendung von anderen auf die Hämostase wirkenden Arzneimitteln erhöht werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen mindestens 5 Stunden vor der ersten Dosis von Apixaban entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktion erhöht werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z. B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, oder Patienten, die Antikoagulanzen zur Thromboseprophylaxe erhalten sollen, den potenziellen Nutzen gegen das Risiko abwägen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Es gibt keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von Apixaban mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern. Falls eine Notwendigkeit besteht, sollte, basierend auf den pharmakokinetischen Daten von Apixaban, zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von 20–30 Stunden (d. h. 2 × Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban kann frühestens 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen neuen Antikoagulanzen ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Hämodynamisch instabile Lungenembolie-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolysen oder pulmonale Embolektomie benötigen

Apixaban wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolysen oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und die Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit aktiver Krebserkrankung

Patienten mit aktiver Krebserkrankung können ein hohes Risiko für sowohl venöse Thromboembolien als auch Blutungen haben. Wenn Apixaban zur Behandlung von TVT oder LE bei Krebspatienten in Erwägung gezogen wird, sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen das Risiko erfolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte klinische Daten deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) erhöht ist, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Daher sollte Apixaban in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen, die Behandlung von Lungenembolien sowie die Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) und Patienten mit Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich erhalten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min oder für dialysepflichtige Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Ältere Patienten

Höheres Alter kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen. Auch die Kombination von Apixaban mit Acetylsalicylsäure sollte bei älteren Patienten aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Körpergewicht

Ein geringes Körpergewicht (< 60 kg) kann mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Apixaban ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) sollte es mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST $> 2 \times$ ULN (oberer Grenzwert des Normbereichs) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp)

Die Anwendung von Apixaban wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp, wie einige Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), erhalten. Diese Arzneimittel können die Apixaban-Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Exposition erhöhen (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-Fache oder stärker erhöhen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Wechselwirkung mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50 % führen. In einer klinischen Studie wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Für Patienten, die gleichzeitig mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, gelten die folgenden Empfehlungen (aktuelle Eliquis® Fachinformation):

- In der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.
- Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und die Behandlung von Lungenembolien sollte Apixaban nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann.

Operationen nach Hüftfraktur

Apixaban wurde nicht in klinischen Studien zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben, untersucht. Daher wird die Anwendung von Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Laborparameter

Gerinnungstests (z. B. Prothrombinzeit [PT], International Normalized Ratio [INR] und aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT]) werden wie erwartet durch den Wirkmechanismus von Apixaban beeinflusst. Die bei diesen Gerinnungstests beobachteten Veränderungen bei der erwarteten therapeutischen Dosis sind gering und zeigen einen hohen Grad an Variabilität (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf die Behandlung mit Apixaban verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Apixaban zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Fertilität

Tierstudien mit Apixaban haben keine Auswirkung auf die Fertilität ergeben (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Informationen über sonstige Bestandteile

Eliquis® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

7 CHARAKTERISIERUNG DER GALENISCHEN ZUBEREITUNG

7.1 Beschreibung

7.1.1 Art der Arzneiform

Filmtabletten (aktuelle Eliquis® Fachinformation)

7.1.2 Form und Größe

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban. Gelbe, runde Tablette mit der Prägung „893“ auf der einen und „2½“ auf der anderen Seite (Abbildung 63) (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation)



Abbildung 63: Ansicht der Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten (Tablette nicht in Originalgröße dargestellt).

Tablettenabmaße und Gewicht

Durchmesser: 5,95 mm
Höhe: 2,80 mm
Gewicht: 105 mg

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban. Pinke, ovale Tablette mit der Prägung „894“ auf der einen und „5“ auf der anderen Seite (Abbildung 64) (aktuelle Eliquis® 5 mg Filmtabletten Fachinformation)



Abbildung 64: Ansicht der Eliquis® 5 mg Filmtabletten (Tablette nicht in Originalgröße dargestellt).

Tablettenabmaße und Gewicht

Breite: 5,16 mm
Länge: 9,73 mm
Höhe: 4,30 mm
Gewicht: 207 mg

7.1.3 Art des Überzugs und dessen Eigenschaften

Filmüberzug bestehend aus (aktuelle Eliquis® Fachinformationen):

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Triacetin
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Triacetin
- Eisen(III)-oxid (E172)

7.1.4 Beschriftung der Einzeldosis

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

„2½“ und „893“ (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation)

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

„5“ und „894“ (aktuelle Eliquis® 5 mg Filmtabletten Fachinformation)

7.1.5 Teilbarkeit der Tablette

Nicht teilbar.

7.1.6 Emulsionstyp

Nicht zutreffend.

7.2 Zusammensetzung

7.2.1 Dosierung der aktiven Substanz

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation).

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban (aktuelle Eliquis® 5 mg Filmtabletten Fachinformation).

7.2.2 Zusätze

7.2.2.a Allgemeine Zusätze

Tablettenkern bestehend aus (aktuelle Eliquis® Fachinformation):

- Lactose
- mikrokristalline Cellulose (E460)
- Croscarmellose-Natrium
- Natriumdodecylsulfat
- Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug bestehend aus (aktuelle Eliquis® Fachinformationen):

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Triacetin
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Triacetin
- Eisen(III)-oxid (E172)

7.2.2.b Stabilisatoren

Nicht enthalten.

7.2.2.c Konservierungsmittel

Nicht enthalten.

7.2.3 Elektrolyte und Spurenelemente (in mg und mmol)

Nicht zutreffend.

7.2.4 Kohlenhydrate (in g)

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 51,4 mg Lactose (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation).

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 102,9 mg Lactose (aktuelle Eliquis® 5 mg Filmtabletten Fachinformation).

7.2.5 Energiegehalt (in kJ/kcal)

Nicht spezifiziert.

7.3 Stabilität

7.3.1 Lagerbedingungen und Haltbarkeitsdauer des Originalpräparats

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

7.3.2 Haltbarkeit in Abhängigkeit von Temperatur, Zeit, Licht, Feuchtigkeit und pH-Wert des Originalpräparats

Siehe Abschnitt 2.4.1.

7.3.3 Haltbarkeit nach Rekonstitution oder Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert

Zerstoßene Tabletten sind in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

7.3.4 Haltbarkeit nach Anbruch (Oralia)

Nicht zutreffend.

7.3.5 Einfluss von Tiefkühlung oder Erwärmung auf die Haltbarkeit

Siehe Abschnitt 2.4.1.

7.3.6 Risiko durch Zerfallsprodukte (Art und Ausmaß)

Siehe Abschnitt 2.4.1.

7.4 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

7.4.1 Absorptionskinetik (C_{max} , t_{max}) für die verschiedenen Arzneiformen, Plasmakonzentration nach einmaliger Arzneimittelgabe

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosen bis zu 10 mg etwa 50 %. Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die Fläche unter der Kurve (AUC) oder die C_{max} von Apixaban. Apixaban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Apixaban zeigt bei oraler Gabe von bis zu 10 mg eine lineare Pharmakokinetik, wobei die Exposition proportional zur Dosis zunimmt. Bei der für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien empfohlenen initialen Dosis von 10 mg Apixaban zweimal täglich über 7 Tage scheint es einen Trend zu mehr als einem dosisproportionalen Anstieg der Apixaban-Plasmakonzentration zu geben (EPAR 2014). Bei Dosen ≥ 25 mg zeigt Apixaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen und in 30 ml Wasser gelösten 5-mg-Tabletten war die Exposition vergleichbar mit derjenigen Exposition nach Einnahme von zwei ganzen 5-mg-Tabletten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen 5-mg-Tabletten mit 30 g Apfelmus waren C_{\max} um 21 % und AUC um 16 % geringer als nach Einnahme von 2 ganzen 5-mg-Tabletten. Die verringerte Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5-mg-Apixaban-Tablette, welche in 60 ml 5%iger Glucose in Wasser gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition, wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in welchen gesunde Probanden eine einzelne Dosis einer 5-mg-Apixaban-Tablette eingenommen hatten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In Anbetracht des vorhersagbaren dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Apixaban sind die Resultate zur Bioverfügbarkeit aus den durchgeführten Studien auch auf niedrigere Apixaban-Dosen übertragbar (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

7.4.2 Absolute und relative Bioverfügbarkeit

Siehe Abschnitte 4.1.2 und 7.4.1.

7.4.3 Bioäquivalenz

Keine Angaben.

7.4.4 Bioverfügbarkeit nach wiederholter Arzneimittelgabe

Nach zweimal täglicher Einnahme von Apixaban nehmen die Plasmakonzentrationen nach C_{\max} zunächst rasch ab; darauf folgt ein langsamerer Abfall in der Endphase mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von 8–15 h (Abbildungen 65 und 66) (Frost et al. 2007a). Apixaban zeigt bei oraler Gabe von bis zu 10 mg eine lineare Pharmakokinetik, wobei die Exposition proportional zur Dosis zunimmt (aktuelle Eliquis® Fachinformation). Bei der für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien empfohlenen initialen Dosis von 10 mg Apixaban zweimal täglich über 7 Tage scheint es einen Trend zu mehr als einem dosisproportionalen Anstieg der Apixaban-Plasmakonzentration zu geben (EPAR 2014). Die Dauer bis zum Erreichen des Steady State steht im Einklang mit der Halbwertszeit von rund 12 Stunden (Frost et al. 2007a).

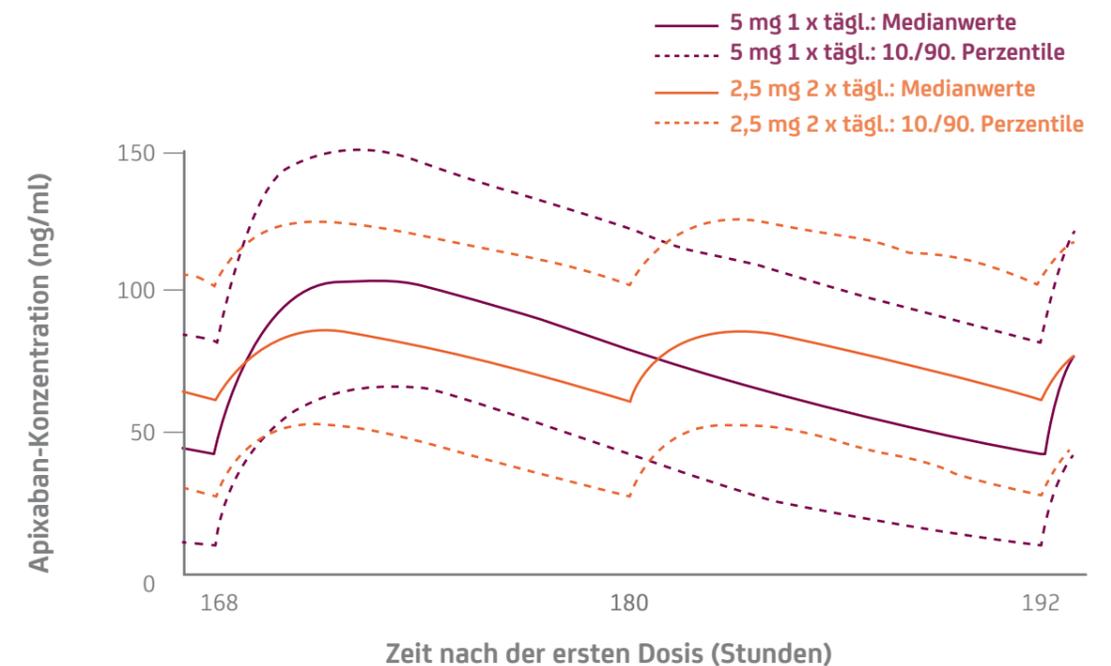


Abbildung 65: Erwartete Medianwerte der Apixaban-Plasmakonzentration im Steady State vs. Zeit nach der ersten Dosis mit Apixaban. Die Werte basieren auf den Apixaban-Plasmakonzentrationen in Blutproben von 1238 erwachsenen Patienten nach einer Kniegelenkersatzoperation. Die Messung der Apixaban-Konzentrationen erfolgte mithilfe einer validierten Methode mit Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie. Modifiziert nach Leil et al. 2010 mit Genehmigung durch Macmillan Publishers Ltd.

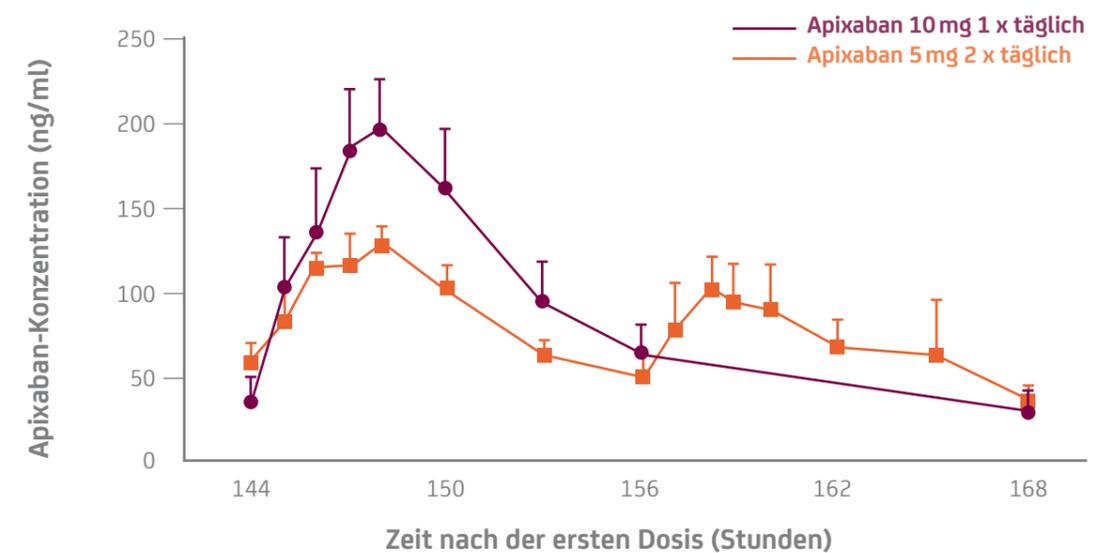


Abbildung 66: Gemessene mittlere Plasmakonzentration (+SD) von Apixaban im Steady State bei Personen, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich oder 10 mg einmal täglich erhielten. SD: Standardabweichung. Modifiziert nach Frost et al. 2013

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in Tabelle 49 dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-Fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen, Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Tabelle 49: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Steady State.

	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban maximale Anti-FXa- Aktivität (I.E./ml)	Apixaban minimale Anti-FXa- Aktivität (I.E./ml)
Median (5.–95. Perzentile)				
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen				
2,5 mg zweimal täglich	77 (41–146)	51 (23–109)	1,3 (0,67–2,4)	0,84 (0,37–1,8)
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern				
2,5 mg zweimal täglich*	123 (69–221)	79 (34–162)	1,8 (1,0–3,3)	1,2 (0,51–2,4)
5 mg zweimal täglich	171 (91–321)	103 (41–230)	2,6 (1,4–4,8)	1,5 (0,61–3,4)
Behandlung von tiefen Venenthrombosen, Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien				
2,5 mg zweimal täglich	67 (30–153)	32 (11–90)	1,0 (0,46–2,5)	0,49 (0,17–1,4)
5 mg zweimal täglich	132 (59–302)	63 (22–177)	2,1 (0,91–5,2)	1,0 (0,33–2,9)
10 mg zweimal täglich	251 (111–572)	120 (41–335)	4,2 (1,8–10,8)	1,9 (0,64–5,8)

* Patientenpopulation in der ARISTOTLE-Studie, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren.

C_{max}: maximale Konzentration; C_{min}: minimale Konzentration
Modifiziert nach aktueller Eliquis® Fachinformation

8 ANWENDUNGS- RICHTLINIEN

8.1 Dosierung und Dauer der Behandlung

8.1.1 Dosierung bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen

Apixaban ist nur bei **erwachsenen Patienten** zugelassen.

Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen bei erwachsenen Patienten

Die empfohlene Apixaban-Dosis ist 2,5 mg, zweimal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 12–24 Stunden nach der Operation erfolgen (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation).

Ärzte sollten bei der Entscheidung über den Anwendungszeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters den möglichen Nutzen einer früheren Antikoagulation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien gegen das Risiko postoperativer Blutungen abwägen (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation).

Bei Patienten mit einer Hüftgelenkersatzoperation beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 32–38 Tage. Bei Patienten mit einer Kniegelenkersatzoperation beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 10–14 Tage (aktuelle Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten Fachinformation).

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei erwachsenen Patienten

Die empfohlene Apixaban-Dosis ist 5 mg, zweimal täglich eingenommen. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens 2 der folgenden Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl [≥ 133 µmol/l]) ist die empfohlene Dosis von Apixaban 2,5 mg, zweimal täglich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) sollten auch die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich erhalten (Abbildung 66).

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

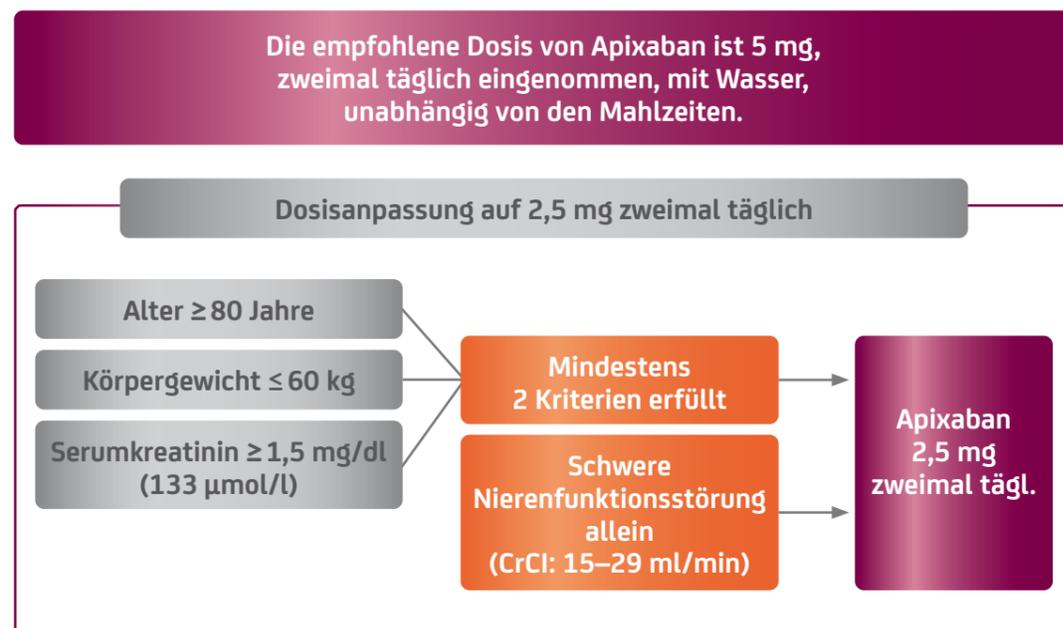


Abbildung 67: Dosierungsempfehlungen von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. CrCl: Kreatinin-Clearance

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Behandlung von Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei erwachsenen Patienten

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 10 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von 5 mg zweimal täglich. Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2,5 mg zweimal täglich. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2,5 mg zweimal täglich) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder Apixaban 5 mg zweimal täglich oder einem anderen Antikoagulans) begonnen werden (Tabelle 50) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die Gesamtdauer der Therapie sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

Für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET) ist **keine** Dosisanpassung wegen Alter, Gewicht oder Nierenfunktion erforderlich.

Tabelle 50: Übersicht über die Dosierung von Apixaban bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen und der Behandlung von Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien.

	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
Behandlung einer TVT oder LE	10 mg zweimal täglich für die ersten 7 Tage	20 mg
	gefolgt von 5 mg zweimal täglich	10 mg
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE	2,5 mg zweimal täglich	5 mg

LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose
Modifiziert nach aktueller Eliquis® Fachinformation

Art der Anwendung

Zur Einnahme.

Apixaban sollte mit Wasser und kann unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können die Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Apixaban sofort einnehmen und danach mit der zweimal täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Umstellung

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Apixaban (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

Bei der Umstellung von einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Apixaban sollte die Therapie mit Warfarin oder anderen VKA beendet werden. Die Behandlung mit Apixaban kann beginnen, sobald der INR (International Normalized Ratio)-Wert < 2,0 ist.

Bei Patienten, die von Apixaban auf eine VKA-Therapie umgestellt werden, sollte Apixaban mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten Apixaban-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert ≥ 2,0 ist (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen, der Behandlung von TVT und der Behandlung von LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nur bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die ≥ 80 Jahre alt sind und eines der folgenden Kriterien erfüllen (Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl [≥ 133 $\mu\text{mol/l}$]), ist die empfohlene Dosis von Apixaban 2,5 mg zweimal täglich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Körpergewicht

Bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen, bei der Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie bei der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien ist keine Dosisanpassung erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist keine Dosisanpassung erforderlich, solange die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllt sind. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens zwei der folgenden Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl [≥ 133 $\mu\text{mol/l}$]) ist die empfohlene Dosis von Apixaban 2,5 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Geschlecht

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten, die sich einer Katheterablation unterziehen (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)

Patienten können Apixaban während einer Katheterablation weiter einnehmen.

Kardioversion bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Apixaban kann bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, begonnen oder fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z. B. transösophageale Echokardiographie [TEE] oder Computertomographie [CT]) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Richtlinien.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Apixaban behandelt wurden, sollten 5 mg zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion gegeben werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen. Das Dosisregime sollte reduziert werden auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen), wenn der Patient für eine Dosisreduktion in Frage kommt (Abbildung 67).

Wenn eine Kardioversion erforderlich ist, bevor 5 Dosen Apixaban verabreicht werden können, sollte eine Aufsättigungsdosis von 10 mg eingenommen werden, gefolgt von 5 mg zweimal täglich. Das Dosierungsschema sollte auf eine 5-mg-Aufsättigungsdosis gefolgt von 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden, wenn der Patient die Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt (siehe oben, Abbildung 67). Die Gabe der Aufsättigungsdosis sollte mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion erfolgen.

Für alle Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, sollte vor der Kardioversion eine Bestätigung verlangt werden, dass der Patient Apixaban wie verschrieben eingenommen hat. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sind die gängigen Leitlinien zur Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom (ACS) und/oder perkutaner Koronar-Intervention (PCI)

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Apixaban-Behandlung in der für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern empfohlenen Dosierung vor, wenn Apixaban in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit ACS und/oder PCI nach Erreichen der Hämostase angewendet wird (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Apixaban bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.1.2 Dosierung bei Nieren- und Leberinsuffizienz**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Empfehlungen:

- In der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist bei Patienten mit Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, eine Dosisreduktion notwendig (Abbildung 66). Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) gelten die folgenden Empfehlungen:

- In der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.
- In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sollten Patienten die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich erhalten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min oder für dialysepflichtige Patienten vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Apixaban ist bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann es mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ALT/AST > 2-Fache des oberen Grenzwerts des Normbereichs (Upper Limit of Normal = ULN) oder mit Gesamtbilirubin-Werten $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.1.3 Spezielle Dosierung bei Herzerkrankungen, Diabetes, Enzymmangel sowie pharmakogenetische Erkenntnisse

Es ist keine Dosisanpassung wegen Herzerkrankungen, Diabetes, Enzymmangel sowie aufgrund von pharmakogenetischen Erkenntnissen erforderlich.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Apixaban wurden nicht bei Patienten mit künstlichen Herzklappen untersucht, weder mit noch ohne Vorhofflimmern. Daher wird die Behandlung mit Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hohem Risiko nach akutem Koronarsyndrom ohne Vorhofflimmern (gekennzeichnet durch mehrere kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten), die ASS oder ASS+Clopidogrel erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos für schwere Blutungen für Apixaban vs. Placebo beobachtet (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.1.4 Applikation über eine Magensonde

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Apixaban-Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen und in 30 ml Wasser gelösten 5-mg-Tabletten war die Exposition vergleichbar mit derjenigen Exposition nach Einnahme von zwei ganzen 5-mg-Tabletten. Nach der Einnahme von 10 mg Apixaban in Form von zwei zerstoßenen 5-mg-Tabletten mit 30 g Apfelmus waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 21 % und die Fläche unter der Kurve (AUC) um 16 % geringer als nach Einnahme von zwei ganzen 5-mg-Tabletten. Die verringerte Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5-mg-Apixaban-Tablette, welche in 60 ml 5 % Glucose in Wasser gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition, wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in welchen gesunde Probanden eine einzelne Dosis einer 5-mg-Apixaban-Tablette eingenommen hatten (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In Anbetracht des vorhersagbaren dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Apixaban sind die Resultate zur Bioverfügbarkeit aus den durchgeführten Studien auch auf niedrigere Apixaban-Dosen übertragbar (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.2 Art der Anwendung

8.2.1 Zubereitung der Arzneiform

Filmtabletten (aktuelle Eliquis® Fachinformation)

8.2.1.a Art des Lösungsmittels, erforderliches Volumen und Vorgehen

Nicht erforderlich.

Falls Patienten keine ganzen Apixaban-Tabletten schlucken können, können die Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.2.1.b Übliche Lösungsmittelmenge, minimale Lösungsmittelmenge und Endkonzentration

Nicht zutreffend.

8.2.1.c Lagerbedingungen und Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte und/oder gelöste Produkt (vgl. 2.4.1)

Nicht zutreffend.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können: Zerstoßene Apixaban-Tabletten sind in Wasser, 5%iger Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

8.2.1.d Möglichkeit, das Präparat tiefzukühlen oder zu erwärmen

Nicht zutreffend.

8.2.2 Spezielle Anwendungsempfehlungen

Keine Angaben.

8.2.3 Dosierungsintervalle und optimale Dosierungszeiträume

Siehe auch Abschnitt 8.1.1.

Die Entscheidung zu einer zweimal täglichen Gabe in den Phase-III-Studien der zugelassenen Indikationen basiert auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie APROPOS (Lassen et al. 2007).

In der APROPOS-Studie wurden Dosisregime für die Phase-III-Studien zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen getestet (Lassen et al. 2007).

Auch wenn die APROPOS-Studie nicht dafür konzipiert wurde, Unterschiede zwischen dem einmal täglichen und dem zweimal täglichen Dosierungsschema festzustellen, deutete die weitere Analyse der Daten darauf hin, dass eine zweimal tägliche im Vergleich zu einer einmal täglichen Gabe mit einer höheren Wirksamkeit verbunden ist. Deshalb wurde das Schema mit zweimal täglich bevorzugt, obschon die Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata statistisch nicht signifikant waren (Lassen et al. 2007).

In der Folge ergab eine modellbasierte Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der in der APROPOS-Studie geprüften Apixaban-Dosierungen, dass von den geprüften Dosierungen die zweimal tägliche Einnahme anscheinend durchweg den günstigsten therapeutischen Nutzenindex und die weitest-mögliche Ausgewogenheit von Wirksamkeit und Verträglichkeit aufwies (Leil et al. 2010).

Zudem zeigte das pharmakokinetische Modell, dass die Schwankungen zwischen Spitzen- und Talspiegeln bei einer zweimal täglichen Medikamentengabe geringer waren als bei einer einmal täglichen Medikamentengabe, was ebenfalls für das zweimal tägliche Dosierungsschema von Apixaban spricht (Leil et al. 2010).

8.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Sicherheit von Apixaban wurde in 7 Phase-III-Studien mit mehr als 21 000 Patienten untersucht:

- über 5000 Patienten in Studien zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen,
- über 11 000 Patienten in Studien mit Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und
- über 4000 Patienten in Studien zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Die mittlere Exposition betrug dabei:

- 20 Tage für die Studien zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen,
- 1,7 Jahre für die Studien mit Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bzw.
- 221 Tage für die Studien zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Häufige Nebenwirkungen waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome. In Tabelle 50 sind die Nebenwirkungsprofile und die Häufigkeiten der Nebenwirkungen nach Indikation getrennt dargestellt (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In den Studien zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen traten bei insgesamt 11 % der mit 2,5 mg Apixaban zweimal täglich behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, betrug 10 % in den Apixaban-Enoxaparin-Vergleichsstudien (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In den beiden Studien mit Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 24,3 % (Studie Apixaban vs. Warfarin) und 9,6 % (Studie Apixaban vs. Acetylsalicylsäure). In der Apixaban-Warfarin-Vergleichsstudie betrug die Inzidenz schwerer (gemäß ISTH-Kriterien) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) 0,76 %/Jahr in der Apixaban-Gruppe. Die Inzidenz schwerer (gemäß ISTH-Kriterien) Blutungen am Auge betrug 0,18 %/Jahr in der Apixaban-Gruppe (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

In den Studien zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 15,6 % (Studie Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin) und 13,3 % (Studie Apixaban vs. Placebo) (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Tabelle 51: Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Apixaban.

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren	Zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien und Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankung des Nervensystems			
Gehirnblutung [†]	Nicht bekannt	Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen			
Blutungen am Auge (einschl. Bindehautblutung)	Selten	Häufig	Gelegentlich
Gefäßkrankungen			
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschl. Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Intraabdominalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung der Atemwege	Nicht bekannt	Selten	Selten

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren	Zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien und Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hämorrhoidalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung im Mundraum	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Selten	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Nicht bekannt	Selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautauschlag	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig
Alopezie	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Erythema multiforme	Nicht bekannt	Sehr selten	Nicht bekannt
Muskel- und Bindegewebs-erkrankungen			
Muskelblutung	Selten	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren	Zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien und Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Blutung an der Applikationsstelle	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
Untersuchungen			
Okkultes Blut positiv	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Kontusion	Häufig	Häufig	Häufig
Postoperative Blutung (einschl. postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunkionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschl. Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Traumatische Blutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich

* Generalisierter Pruritus trat in der Studie CV185057 (Langzeit-VTE-Prophylaxe) nicht auf.

† Der Begriff „Hirnblutung“ umfasst alle intrakraniellen oder intraspinalen Blutungen (z.B. hämorrhagischer Schlaganfall oder Putamenblutungen, Kleinhirnblutungen, intraventrikuläre oder subdurale Blutungen).

Die Tabelle zeigt die Nebenwirkungen unterteilt in Organsysteme und unter Angabe der Häufigkeit, definiert nach folgenden Kriterien: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind geordnet nach Indikationen.
Modifiziert nach aktueller Eliquis® Fachinformation

Die Anwendung von Apixaban kann mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder sichtbare Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu einer posthämorrhagischen Anämie führen können. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad können je nach Lokalisation, Stärke oder Ausmaß der Blutung variieren (aktuelle Eliquis® Fachinformation).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

8.4 Kontraindikationen

Siehe Abschnitt 6.3.

8.5 Wechselwirkungen

Siehe Abschnitt 3.2.

8.6 Empfehlungen für die Therapieüberwachung

Siehe Abschnitt 2.3.2.

8.7 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Maßnahmen hierzu finden Sie in Abschnitt 5.2.3.

9 VERPACKUNG

9.1 Behälter**9.1.1 Beschreibung des Mehrdosenbehältnisses**

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen oder perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen (aktuelle Eliquis® Fachinformation)

9.1.2 Text der Beschriftung

Die Beschriftung der Blister lautet:

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

- Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten
- Apixaban
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
- EXP
- Lot/Batch

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

- Eliquis® 5 mg Filmtabletten
- Apixaban
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
- EXP
- Lot/Batch

9.1.3 Art und Qualität des Behältermaterials

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen oder perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen (aktuelle Eliquis® Fachinformation)

9.1.4 Spezialfälle (Gase, Entfeuchter und Ähnliches)

Nicht zutreffend.

9.1.5 Latexgehalt einzelner Verpackungsbestandteile

Keine.

9.2 Art der äußeren Verpackung

9.2.1 Beschreibung

Umkarton:



Abbildung 68: Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten.



Abbildung 69: Eliquis® 5 mg Filmtabletten.

9.2.2 Text der Beschriftung (Faksimile)

Die Beschriftung der Umkartons lautet:

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten

- Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten
- Apixaban
- Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.
- Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation.
- <Anzahl der enthaltenen Filmtabletten>
- Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Verwendbar bis < >
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland
- <Zulassungsnummer>
- Ch.-B.: < >
- Verschreibungspflichtig
- Eliquis 2,5 mg (in Braille-Schrift)

Eliquis® 5 mg Filmtabletten

- Eliquis® 5 mg Filmtabletten
- Apixaban
- Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.
- Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation.
- <Anzahl der enthaltenen Filmtabletten>
- Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Verwendbar bis < >
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland
- <Zulassungsnummer>
- Ch.-B.: < >
- Verschreibungspflichtig
- Eliquis 5 mg (in Braille-Schrift)

9.2.3 Art und Qualität des Materials

Packungsgrößen zu 20, 60 und 200 Filmtabletten

Klinikpackungen

(aktuelle Eliquis® Fachinformation)

9.3 Präsentation

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen oder perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen

Packungsgrößen zu 20, 60 und 200 Filmtabletten

Klinikpackungen

(aktuelle Eliquis® Fachinformation)

9.4 Muster der Gebrauchsinformation

9.4.1 Gebrauchsinformation Eliquis 2,5 mg Filmtabletten

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender Eliquis 2,5 mg Filmtabletten

Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzen bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Erwachsenen eingesetzt:

- um die Bildung von Blutgerinnseln (tiefe Venenthrombose [TVT]) nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern. Nach einer derartigen Operation an Hüfte oder Knie haben Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Blutgerinnsel in Ihren Beinvenen zu entwickeln. Dies kann zu einem schmerzhaften oder schmerzlosen Anschwellen der Beine führen. Wenn ein Blutgerinnsel aus Ihrem Bein in Ihre Lunge gelangt, kann es den Blutfluss blockieren und Luftnot mit oder ohne Schmerzen in der Brust verursachen. Eine solche Erkrankung (Lungenembolie) kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.
- um die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu verhindern. Blutgerinnsel können sich lösen, zum Gehirn wandern und dort einen Schlaganfall verursachen

oder zu anderen Organen wandern und dort den normalen Blutfluss behindern (dies wird auch systemische Embolie genannt). Ein Schlaganfall kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.

- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht eingenommen werden, wenn:

- Sie **allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- Sie **übermäßig bluten**
- Sie an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leiden, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** in Ihrem Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**)
- Sie eine **Lebererkrankung** haben, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie)
- Sie ein **Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnehmen** (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei Ihnen ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in Ihr Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:

- erhöhtes **Blutungsrisiko**, z.B.:
 - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen
 - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck**, der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
 - wenn Sie älter als 75 Jahre sind
 - wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen
- wenn Sie an **einer schweren Nierenerkrankung leiden oder dialysiert werden**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit**
Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird Eliquis nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden
- **wenn Sie einen Plastikschauch (Katheter) oder eine Injektion in Ihre Wirbelsäule** (zur Anästhesie oder Schmerzminderung) hatten, wird Sie Ihr Arzt anweisen, Eliquis 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters oder später einzunehmen
- wenn Sie eine **künstliche Herzklappe** haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:

- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn Sie sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen müssen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, Eliquis vorübergehend abzusetzen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Eliquis wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Eliquis behandelt werden sollen, wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, und wie eng Sie überwacht werden müssen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:

- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol)
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir)
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin)
- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen.
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem)
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:

- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin)
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression)
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit Eliquis schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel während der Stillzeit einnehmen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit Eliquis absetzen/nicht beginnen sollen. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium.

Bitte nehmen Sie Eliquis daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist im wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist Eliquis einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosis

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Eliquis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Falls Sie Schwierigkeiten mit dem Schlucken der ganzen Tablette haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alternative Wege, Eliquis einzunehmen. Die Tablette kann zerstoßen werden und kurz vor der Einnahme in Wasser, 5% Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus vermischt werden.

Anleitung für das Zerstoßen:

- Zerstoßen Sie die Tabletten mit einem Pistill und Mörser.
- Überführen Sie das gesamte Pulver vorsichtig in ein geeignetes Behältnis und mischen Sie das Pulver mit z.B. 30 ml (2 Esslöffel) Wasser oder einer der anderen oben genannten Flüssigkeiten, um eine Mischung herzustellen.
- Schlucken Sie das Gemisch.
- Spülen Sie danach das Pistill und den Mörser, welche Sie zum Zerstoßen der Tablette verwendet haben, und das Behältnis mit ein wenig Wasser oder einer der anderen Flüssigkeiten (z.B. mit 30 ml) ab und trinken die aufgefangene Flüssigkeit.

Falls notwendig, kann Ihnen der Arzt auch die zerstoßene Eliquis Tablette in 60 ml Wasser oder 5% Glucose in Wasser lösen und über eine Magensonde geben.

Nehmen Sie Eliquis wie folgt ein:Zur Verhinderung der Blutgerinnungsbildung nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation

Die empfohlene orale Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis 2,5 mg, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.
Sie sollten die erste Tablette 12 bis 24 Stunden nach Ihrer Operation einnehmen.

Nach einer größeren **Hüftoperation** werden Sie die Tabletten üblicherweise für 32 bis 38 Tage einnehmen.

Nach einer größeren **Knieoperation** werden Sie die Tabletten üblicherweise für 10 bis 14 Tage einnehmen.

Zur Verhinderung der Blutgerinnungsbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor

Die empfohlene orale Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **5 mg**.

Die empfohlene orale Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **2,5 mg**, wenn:

- Sie eine **schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion** haben
- **mindestens zwei der folgenden Kriterien auf Sie zutreffen:**
- Ihre Blutwerte deuten auf eine verminderte Nierenfunktion hin (Wert für Serumkreatinin ist 1,5 mg/dl [133 Micromol/l] oder höher)
- Sie sind mindestens 80 Jahre alt.
- Ihr Körpergewicht beträgt 60 kg oder weniger.

Die empfohlene orale Dosis beträgt eine Tablette 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Die empfohlene orale Dosis beträgt **zwei Tabletten** Eliquis **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene orale Dosis **eine Tablette** Eliquis **5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten

Die empfohlene orale Dosis beträgt eine Tablette Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn nötig, kann Ihr Arzt Ihre gerinnungshemmende Behandlung wie folgt umstellen:

- **Umstellung von Eliquis auf gerinnungshemmende Arzneimittel**
Beenden Sie die Einnahme von Eliquis. Beginnen Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel (z.B. Heparin) zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Tablette eingenommen hätten.
- **Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis**
Beenden Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel. Beginnen Sie mit der Einnahme von Eliquis zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätten. Dann fahren Sie wie normal fort.
- **Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis**
Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird bestimmen, wann Sie mit der Eliquis-Behandlung beginnen können.
- **Umstellung von Eliquis auf eine gerinnungshemmende Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin)**
Wenn Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten beginnen sollen, müssen Sie Eliquis noch mindestens die ersten 2 Tage mit dem Vitamin-K-Antagonisten gemeinsam einnehmen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen und Ihnen sagen, wann Sie die Einnahme von Eliquis beenden sollen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Wenn bei Ihnen ein anormaler Herzschlag mittels einer sogenannten Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie Eliquis genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden, um der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers vorzubeugen.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Eliquis eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben als empfohlen, kann bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich werden.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis vergessen haben

- Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie sich daran erinnern, und:
 - nehmen Sie die nächste Tablette Eliquis zur üblichen Zeit ein,
 - danach setzen Sie die Einnahme wie normal fort.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, oder wenn Sie mehr als eine Dosis versäumt haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Eliquis nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da das Risiko, ein Blutgerinnsel zu entwickeln, erhöht sein könnte, wenn Sie die Behandlung vorzeitig abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Eliquis kann für drei unterschiedliche Krankheitsbilder eingesetzt werden. Die bekannten Nebenwirkungen und die Häufigkeit des Auftretens können sich je nach Krankheitsbild unterscheiden und sind weiter unten separat aufgeführt. Für diese Krankheitsbilder sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Eliquis Blutungen, welche auch möglicherweise lebensbedrohlich sein können und sofort medizinisch abgeklärt werden müssen.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- Blutungen einschließlich:
 - Blutergüsse und Schwellungen
- Übelkeit (Unwohlsein)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Blutungen:
 - kommen nach Ihrer Operation vor einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder Injektionsstelle
 - im Magen, Darm oder helles/rotes Blut im Stuhl
 - Blut im Urin
 - Nasenbluten
 - aus der Vagina
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine gestörte Leberfunktion
 - den Anstieg bestimmter Leberenzyme
 - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.
- Juckreiz

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.
- Blutungen:
 - in einen Muskel
 - in den Augen
 - aus dem Zahnfleisch und Blut im Speichel beim Husten
 - aus dem Enddarm (Mastdarm)
 - Haarverlust

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blutungen:
 - im Gehirn oder in der Wirbelsäule
 - in Lunge und Rachen
 - im Mund
 - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle.
 - von einer Hämorrhoid
 - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen
- Hautausschlag

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen einschließlich:
 - in den Augen
 - im Magen oder Darm
 - aus dem Enddarm (Mastdarm)
 - Blut im Urin
 - Nasenbluten
 - Zahnfleischbluten
 - Blutergüsse und Schwellungen
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blutungen:
 - im Gehirn oder in der Wirbelsäule
 - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten
 - in den Bauch oder aus der Vagina
 - helles/rotes Blut im Stuhl
 - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle
 - von einer Hämorrhoid
 - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine gestörte Leberfunktion
 - den Anstieg bestimmter Leberenzyme
 - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.
- Hautauschlag
- Juckreiz
- Haarverlust
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können.
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Blutungen:
 - in Lunge und Rachen
 - in den Raum hinter der Bauchhöhle
 - in einen Muskel

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Erythema multiforme

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Behandlung oder Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen einschließlich:
 - Nasenbluten
 - Zahnfleischbluten
 - Blut im Urin
 - Blutergüsse und Schwellungen
 - Blutungen im Magen, im Darm, aus dem Enddarm (Mastdarm)
 - im Mund
 - aus der Vagina

- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Hautauschlag
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Niedriger Blutdruck, wodurch Sie sich schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben können

- Blutungen:
 - in den Augen
 - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten
 - helles/rotes Blut im Stuhl
 - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen
 - Blutungen, die nach der Operation auftreten, einschließlich Quetschungen und Schwellungen, Blut oder Flüssigkeit, die aus der chirurgischen Wund/Inzision (Wundsekret) oder der Injektionsstelle austritt
 - von einer Hämorrhoid
 - in einen Muskel
- Juckreiz
- Haarverlust
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können.
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine gestörte Leberfunktion
 - den Anstieg bestimmter Leberenzyme
 - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Blutungen:
 - im Gehirn oder in der Wirbelsäule
 - in der Lunge

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blutungen:
 - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle
- Erythema multiforme

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen (Kontaktinformation siehe unten). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 BRUSSEL
Website: www.fagg-afmps.be
E-Mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält

- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Tablette enthält 2,5 mg Apixaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettkern: **Lactose (siehe Abschnitt 2)**, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b).
 - Filmüberzug: **Lactose-Monohydrat**, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Siehe Abschnitt 2 „Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium“

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind gelb, rund und mit „893“ auf der einen und mit „2½“ auf der anderen Seite versehen.

- Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons zu 10, 20, 60, 168 und 200 Filmtabletten erhältlich.
- Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons zu 60 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten zur Verwendung in Krankenhäusern sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung

In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Eliquis einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert)
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum:
 - Name:
 - Geburtsdatum:
 - Indikation:
 - Dosierung: ... mg 2 x täglich
 - Name des Arztes:
 - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte und tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
 Plaza 254
 Blanchardstown Corporate Park 2
 Dublin 15, D15 T867
 Irland

Hersteller

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
 Plaza 254
 Blanchardstown Corporate Park 2
 Dublin 15, D15 T867
 Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
 Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
 Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

France

Bristol-Myers Squibb SARL
 Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
 Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Niederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
 Tel: + 31 (0)30 300 2222

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
 Tel: + 43 1 60 14 30

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2020.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

9.4.2 Gebrauchsinformation Eliquis 5 mg Filmtabletten

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
Eliquis 5 mg Filmtabletten

Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzen bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Erwachsenen eingesetzt:

- um die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu verhindern. Blutgerinnsel können sich lösen, zum Gehirn wandern und dort einen Schlaganfall verursachen oder zu anderen Organen wandern und dort den normalen Blutfluss behindern (dies wird auch systemische Embolie genannt). Ein Schlaganfall kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht eingenommen werden, wenn:

- Sie **allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- Sie **übermäßig bluten**
- Sie an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leiden, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** in Ihrem Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**)
- Sie eine **Lebererkrankung** haben, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie)
- Sie ein **Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnehmen** (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei Ihnen ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in Ihr Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:

- erhöhtes **Blutungsrisiko**, z.B.:
 - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen
 - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck**, der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
 - wenn Sie älter als 75 Jahre sind
 - wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen
- wenn Sie an **einer schweren Nierenerkrankung leiden oder dialysiert werden**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit**
Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird Eliquis nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden
- wenn Sie eine **künstliche Herzklappe** haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:

- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn Sie sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen müssen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, Eliquis vorübergehend abzusetzen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Eliquis wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Eliquis behandelt werden sollen, wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, und wie eng Sie überwacht werden müssen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:

- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol)
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir)
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin)
- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen.
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem)
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:

- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin)
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression)
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Apixaban während der Schwangerschaft vermieden werden. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit Eliquis schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Apixaban in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel während der Stillzeit einnehmen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit Eliquis absetzen/nicht beginnen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium.

Bitte nehmen Sie Eliquis daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist im wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist Eliquis einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosis

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Eliquis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Falls Sie Schwierigkeiten mit dem Schlucken der ganzen Tablette haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alternative Wege, Eliquis einzunehmen. Die Tablette kann zerstoßen werden und kurz vor der Einnahme in Wasser, 5% Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus vermischt werden.

Anleitung für das Zerstoßen:

- Zerstoßen Sie die Tabletten mit einem Pistill und Mörser.
- Überführen Sie das gesamte Pulver vorsichtig in ein geeignetes Behältnis und mischen Sie das Pulver mit z.B. 30 ml (2 Esslöffel) Wasser oder einer der anderen oben genannten Flüssigkeiten, um eine Mischung herzustellen.
- Schlucken Sie das Gemisch.
- Spülen Sie danach das Pistill und den Mörser, welche Sie zum Zerstoßen der Tablette verwendet haben, und das Behältnis mit ein wenig Wasser oder einer der anderen Flüssigkeiten (z.B. mit 30 ml) ab und trinken die aufgefangene Flüssigkeit.

Falls notwendig, kann Ihnen der Arzt auch die zerstoßene Eliquis Tablette in 60 ml Wasser oder 5% Glucose in Wasser lösen und über eine Magensonde geben.

Nehmen Sie Eliquis wie folgt ein:

Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor

Die empfohlene orale Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **5 mg**.

Die empfohlene orale Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **2,5 mg**, wenn:

- Sie eine **schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion** haben
- **mindestens zwei der folgenden Kriterien auf Sie zutreffen:**
- Ihre Blutwerte deuten auf eine verminderte Nierenfunktion hin (Wert für Serumkreatinin ist 1,5 mg/dl [133 Micromol/l] oder höher)
- Sie sind mindestens 80 Jahre alt.
- Ihr Körpergewicht beträgt 60 kg oder weniger.

Die empfohlene orale Dosis beträgt eine Tablette 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Die empfohlene orale Dosis beträgt **zwei Tabletten** Eliquis **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene orale Dosis **eine Tablette** Eliquis **5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten

Die empfohlene orale Dosis beträgt eine Tablette Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn nötig, kann Ihr Arzt Ihre gerinnungshemmende Behandlung wie folgt umstellen:

- **Umstellung von Eliquis auf gerinnungshemmende Arzneimittel**
Beenden Sie die Einnahme von Eliquis. Beginnen Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel (z.B. Heparin) zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Tablette eingenommen hätten.
- **Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis**
Beenden Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel. Beginnen Sie mit der Einnahme von Eliquis zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätten. Dann fahren Sie wie normal fort.
- **Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis**
Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird bestimmen, wann Sie mit der Eliquis-Behandlung beginnen können.
- **Umstellung von Eliquis auf eine gerinnungshemmende Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin)**
Wenn Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten beginnen sollen, müssen Sie Eliquis noch mindestens die ersten 2 Tage mit dem Vitamin-K-Antagonisten gemeinsam einnehmen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen und Ihnen sagen, wann Sie die Einnahme von Eliquis beenden sollen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Wenn bei Ihnen ein anormaler Herzschlag mittels einer sogenannten Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie Eliquis genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden, um der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers vorzubeugen.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Eliquis eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben als empfohlen, kann bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich werden.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis vergessen haben

- Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie sich daran erinnern, und:
 - nehmen Sie die nächste Tablette Eliquis zur üblichen Zeit ein,
 - danach setzen Sie die Einnahme wie normal fort.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, oder wenn Sie mehr als eine Dosis versäumt haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Eliquis nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da das Risiko, ein Blutgerinnsel zu entwickeln, erhöht sein könnte, wenn Sie die Behandlung vorzeitig abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Eliquis sind Blutungen, welche auch möglicherweise lebensbedrohlich sein können und sofort medizinisch abgeklärt werden müssen.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutungen einschließlich:

- in den Augen
- im Magen- oder Darm
- aus dem Enddarm (Mastdarm)
- Blut im Urin
- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Blutergüsse und Schwellungen
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Blutungen:

- im Gehirn oder in der Wirbelsäule
- im Mund oder Blut im Speichel beim Husten
- in den Bauch, oder aus der Vagina
- helles/rotes Blut im Stuhl
- Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle
- von einer Hämorrhoid
- nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen

- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine gestörte Leberfunktion
 - den Anstieg bestimmter Leberenzyme
 - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Haarverlust
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können.
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Blutungen:

- in Lunge und Rachen
- in den Raum hinter der Bauchhöhle
- in einen Muskel

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Erythema multiforme

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Behandlung oder Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutungen einschließlich:

- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Blut im Urin
- Blutergüsse und Schwellungen
- Blutungen im Magen, im Darm, aus dem Enddarm (Mastdarm)
- im Mund
- aus der Vagina
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Hautausschlag
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
- eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Niedriger Blutdruck, wodurch Sie sich schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben können Blutungen:

- in den Augen
- im Mund oder Blut im Speichel beim Husten
- helles/rotes Blut im Stuhl
- nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen
- Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle
- von einer Hämorrhoid
- in einen Muskel
- Juckreiz
- Haarverlust
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
 - eine gestörte Leberfunktion
 - den Anstieg bestimmter Leberenzyme
 - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Blutungen:

- im Gehirn oder in der Wirbelsäule
- in der Lunge

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Blutungen:

- in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle
- Erythema multiforme

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen (Kontaktinformation siehe unten). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 BRUSSEL
Website: www.fagg-afmps.be
E-Mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält

- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Tablette enthält 5 mg Apixaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: **Lactose (siehe Abschnitt 2)**, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b).
 - Filmüberzug: **Lactose-Monohydrat**, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172).

Siehe Abschnitt 2 „Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium“.

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind pink, oval und mit „894“ auf der einen und mit „5“ auf der anderen Seite versehen.

- Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons zu 14, 20, 26, 56, 60, 168 und 200 Filmtabletten erhältlich.
- Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons zu 100 x 1 Filmtabletten zur Verwendung in Krankenhäusern sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung

In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Eliquis einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert)
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum:
 - Name:
 - Geburtsdatum:
 - Indikation:
 - Dosierung: ... mg 2 x täglich
 - Name des Arztes:
 - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte und tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Hersteller

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Niederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2020.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

10 PATIENTENPASS

Patientenausweis – Eliquis® (Apixaban)

TRAGEN SIE DIESEN AUSWEIS STÄNDIG BEI SICH.

Zeigen Sie diesen Ausweis Ihrem Apotheker, Ihrem Zahnarzt und allen Ärzten, die Sie behandeln.

Information für Patienten

- Nehmen Sie Eliquis® regelmäßig nach den Anweisungen Ihres Arztes ein. Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die Tablette, sobald Sie es bemerken, und setzen Sie danach die Einnahme wie gewohnt fort.
- Brechen Sie die Behandlung mit Eliquis® nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da bei Ihnen das Risiko eines Schlaganfalls oder anderer Komplikationen besteht.
- Eliquis® hilft, Ihr Blut zu verdünnen. Dies kann jedoch das Risiko für Blutungen erhöhen.
- Anzeichen und Symptome von Blutungen können Blutergüsse oder Einblutungen unter der Haut, Teerstuhl, Blut im Urin, Nasenbluten, Schwindel, Müdigkeit, Blässe, Schwäche, plötzliche starke Kopfschmerzen, Abhusten von Blut oder blutiges Erbrechen sein.
- **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf**, falls bei Ihnen eine Blutung nicht selbständig aufhört.
- Falls bei Ihnen eine Operation notwendig sein sollte, informieren Sie vor der Operation Ihren behandelnden Arzt, dass Sie Eliquis® einnehmen.

Ich werde mit dem Antikoagulans Eliquis® (Apixaban) behandelt, um der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen.

Information für Arzt und Apotheker

- Eliquis® (Apixaban) ist ein orales Antikoagulans, das durch die direkte, selektive Hemmung des Blutgerinnungsfaktors Xa wirkt.
- Eliquis® kann das Risiko für Blutungen erhöhen. Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Eliquis® unverzüglich abubrechen.
- Die Behandlung mit Eliquis® erfordert keine Routineüberwachung der Exposition. Ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test kann in Ausnahmesituationen, z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen, nützlich sein (Prothrombinzeit (PT), International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) Gerinnungstests sind nicht empfohlen) – siehe Fachinformation.
- Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung.

Bitte füllen Sie diesen Abschnitt aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Indikation: _____

Dosierung: _____ mg 2 x täglich

Name des Arztes: _____

Telefonnummer des Arztes: _____

11 SONSTIGE INFORMATIONEN

11.1 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)

Das zum 01.01.2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) regelt die Gestaltung der Preise und deren Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) für neue innovative zugelassene Arzneimittel (AM), die nach Markteinführung unter Patentschutz stehen. „Innovative“ Arzneimittel beziehungsweise „Innovation“ bezieht sich auf die Neuartigkeit des/der eingesetzten Wirkstoffs/Wirkstoffe bzw. Wirkungsmechanismen.

Mit dem Gesetz soll eine neue Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit von Arzneimitteln geschaffen werden, indem der Preis der neuen Arzneimittel an deren Zusatznutzen bestimmt wird. Dies gilt für neu eingeführte patentgeschützte Arzneimittel, die nach dem 01.01.2011 zugelassen wurden. Der Kern des AMNOG ist die frühe Nutzenbewertung. Ziel dieser Bewertung ist es, den Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln. Hierfür legt der pharmazeutische Hersteller ein entsprechendes Nutzendossier vor.

Über den Zusatznutzen entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Regel auf Basis eines vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgelegten Gutachtens. Der Zusatznutzen wird dabei in folgende Kategorien eingeteilt:

Tabelle 52: Einteilung des Zusatznutzens.

Kategorie	Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	Definition
1	Erheblich	Nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapeutischen Nutzens
2	Beträchtlich	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens
3	Gering	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapeutischen Nutzens
4	Nicht quantifizierbar	Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Grundlage dies nicht zulässt.
5	Kein Zusatznutzen	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
6	Geringerer Nutzen	Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Falle, dass einem Arzneimittel bzw. einem neuen Wirkstoff ein Zusatznutzen (Stufe 1 bis 4) zugesprochen wird, verhandeln der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der pharmazeutische Hersteller einen Erstattungsbetrag gemäß § 130b SGB V. Dieser wird durch den pharmazeutischen Unternehmer an die Preismeldestelle gemeldet.

Kommt es innerhalb von sechs Monaten zu keiner Einigung zwischen GKV-SV und dem Hersteller, entscheidet eine Schiedsstelle und legt einen Erstattungsbetrag fest.

Wird kein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen festgestellt, kann dieses Medikament in eine Festbetragsgruppe eingeordnet werden. Liegt keine geeignete Festbetragsgruppe vor oder kann keine Festbetragsgruppe gebildet werden, wird wiederum zwischen GKV-SV und dem Hersteller ein Erstattungsbetrag für diesen Wirkstoff vereinbart. Dieser soll bei Wirkstoffen ohne Zusatznutzen nicht höher sein als die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Falle eines geringeren Nutzens soll sogar ein Abschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vereinbart werden.

Wer profitiert vom Erstattungsbetrag?

Der verhandelte Erstattungsbetrag gilt für den gesamten GKV- und den PKV-Bereich. Zusammengefasst gliedert sich das Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit anschließender Preisverhandlung in sechs Schritte:

- Dossiereinreichung durch den pharmazeutischen Unternehmer
- Bewertung des Dossiers durch das IQWiG und anschließende Veröffentlichung des Dossiers
- Stellungnahmeverfahren und mündliche Anhörung des pharmazeutischen Unternehmers vor der Beschlussfassung durch den G-BA
- G-BA Beschlussfassung über Nutzenbewertung
- Erstattungsbetragsverhandlung zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-SV
- Bei Nichteinigung: Eröffnung des Schiedsverfahrens

Die Indikation „Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ wurde im ersten AMNOG-Verfahren für Eliquis® bewertet: Hier stellte der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Teilgruppe nach elektiven Hüftgelenkersatzoperationen und keinen Zusatznutzen nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin fest.

Im zweiten AMNOG-Verfahren für Eliquis® hat der G-BA in der Nutzenbewertung der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten festgestellt.

In der Indikation „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie zur parallel einzuleitenden Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE“ hat der G-BA im dritten AMNOG-Verfahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Eliquis® in der initialen Behandlungsphase (6 Monate) festgestellt. Die Vergleichstherapie lautete: Initial niedermolekulare Heparine (für diese Indikation zugelassene) sowie parallel einzuleitend Vitamin-K-Antagonisten.

Für den Zeitraum über 6 Monate hinaus sieht der G-BA keinen Zusatznutzen für Eliquis®. Er weist aber in seinem Beschluss darauf hin, dass für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung, nicht infrage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, die Fortführung der Therapie mit Eliquis® gemäß Fachinformation angezeigt sein kann. Eine Begründung zu dieser Therapieentscheidung durch den Arzt ist zu dokumentieren.

Auf Grundlage dieser G-BA-Entscheidungen wurde der Erstattungsbetrag für Eliquis® mit dem GKV-Spitzenverband verhandelt.

11.2 Einkaufs- und Lieferbedingungen

Im April 2007 schlossen Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH eine Allianz, um gemeinsam neue Optionen in der Behandlung und der Prophylaxe thrombotischer Ereignisse zu erforschen und aktuelle Therapiestandards zu verbessern. Im Mittelpunkt der Kooperation steht die Entwicklung des neuen oralen Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban (Eliquis®).

Die Bestellung und Distribution laufen ausschließlich über BMS. Bitte entnehmen Sie daher die Einkaufs- und Lieferbedingungen den Allgemeinen Verkaufs- und Lieferbedingungen von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA.

11.3 Rücknahmebedingungen (für nicht mehr verwendbare oder überlagerte Arzneimittel)

Auf Anfrage.

11.4 Namen/Abteilungen der im Unternehmen zuständigen Mitarbeiter für Fragen, die pharmazeutische, therapeutische oder administrative Belange betreffen

Im April 2007 schlossen Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH eine Allianz, um gemeinsam neue Optionen in der Behandlung und der Prophylaxe thrombotischer Ereignisse zu erforschen und aktuelle Therapiestandards zu verbessern. Im Mittelpunkt der Kooperation steht die Entwicklung des neuen oralen Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban (Eliquis®).

Bitte wenden Sie sich bei Fragen an folgende Abteilungen:

Allgemeine Fragen:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstr. 29
80636 München
Telefon: 0800 0752002

Pfizer Pharma GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Telefon: 030 550055 01
Telefax: 030 550054 99999
E-Mail: info@pfizer.de

Medizinisch-wissenschaftliche Fragen:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
 Medical Information
 Arnulfstr. 29
 80636 München
 www.bmsmedinfo.de
 E-Mail: medwiss.info@bms.com
 Telefon: 0800 075 2002

Nebenwirkungsmeldungen:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
 Medizinische Information
 Arnulfstraße 29
 80636 München
 E-Mail: medwiss.info@bms.com
 Telefon: 0800 075 2002
 Telefax: 0800 800 8110

Bei Fragen und für zusätzliche Informationen zum Thema Arzneimittelsicherheit kontaktieren Sie bitte die Pharmakovigilanz:

E-Mail: germany.arzneimittelsicherheit@bms.com

Telefon: 0800 7239 780

Für dringende medizinische Notfälle können Sie den medizinischen Notfalldienst der Firma Bristol-Myers Squibb unter der Telefonnummer: 0800 0752002 auch außerhalb der Geschäftszeiten erreichen.

12 LITERATUR

12.1 Literatur, die zur Verfügung gestellt wird

12.1.1 Informationsbroschüren

Auf Anfrage.

12.1.2 Marketingbroschüren

Auf Anfrage.

12.2 Originalarbeiten

Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013a;369(9):799–808

Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013b;368(8):699–708

Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13(12):2187–2191

Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–1607

Alexander JH, Andersson U, Lopes RD et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1(6):673–681

Alexander JH, Lopes RD, Thomas L et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(4):224–232

Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019;208:123–131

Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34(31):2464–2471

Andexanet alfa Fachinformation, Stand Juli 2020

Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:221–228

Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):60–64

Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132(8):624–632

- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013;170(2):215–220
- Barrett YC, Wang Z, Frost C et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1263–1271
- Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;450–456
- Bleker SM, Cohen AT, Büller HR et al. Clinical presentation and course of bleeding events in patients with venous thromboembolism, treated with apixaban or enoxaparin and warfarin. Results from the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;116(6):1159–1164
- Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(12):1937–1945
- Comp PC. Selective factor Xa inhibition improves efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):772–787
- Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806–817
- Conolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom J et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131–1141
- Coppens M, Synhorst D, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1856–1863
- Dabigatran Fachinformation, Stand Dezember 2019
- De Caterina R, Andersson U, Alexander JH et al. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J* 2016;175:175–183
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11(3):225–231
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6):503–511
- Edoxaban Fachinformation, Stand Juni 2020
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(6):429–435
- Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N et al. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest* 2009a;135(2):513–520
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, O'Donnell M et al. Major bleeding, mortality, and efficacy of fondaparinux in venous thromboembolism prevention trials. *Circulation* 2009b;120(20):2006–2011
- Eliquis® Fachinformation, Stand August 2020

- European public assessment report (EPAR) Apixaban 2011, aktualisiert 2012 und 2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. Eliquis. Apixaban. Procedure No. EMEA/H/C/002148. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Letzter Zugriff: September 2014)
- Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacotherapy* 2015;1(2):86–94
- Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018;39(32):2959–2971
- Flaker F, Lopes RD, Hylek E et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2014a;64(15):1541–1550
- Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014b;63(11):1082–1087
- Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: The apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43(12):3291–3297
- Focks JJ, Brouwer MA, Wojdyla DM et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353: i2868
- Frost C, Yu Z, Moore K et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. Posterpräsentation anlässlich des 21. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Juli 2007a; Genf, Schweiz. Poster P-M-664
- Frost C, Yu Z, Moore K et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. Posterpräsentation anlässlich des 21. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Juli 2007b; Genf, Schweiz. Poster P-M-665
- Frost C, Nepal S, Wang J et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(5):776–786.
- Garcia D, Alexander JH, Wallentin L et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124(25):3692–3698
- Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J* 2013;166(3):549–558
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S–400S
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–992

Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(1):52–60

Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864–1872

Held C, Hylek EM, Alexander JH et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015;36(20):1264–1272

Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(1):52–61

Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2274–2284

Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2013;34(35):2752–2759

Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821–2830

Hu PT, Lopes RD, Stevens SR et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6(1):e004699

Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(20):2141–2147

Jiang X, Crain EJ, Luetzgen JM et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost* 2009;101(4):780–782

Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39(32):2942–2955

Kubitza D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Invest Drug* 2006;15(8):843–855

Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010a;375(9717):807–815

Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010b;363(26):2487–2498

Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361(18):594–604

Lassen MR, Davidson BL, Gallus A et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2368–2375

Leil TA, Feng Y, Zhang L et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharm Ther* 2010;88(3):375–382

Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(9):2097–2112

Lip GY, Connolly S, Yusuf S et al. Modification of outcomes with aspirin or apixaban in relation to CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in patients with atrial fibrillation: a secondary analysis of the AVERROES study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):31–38

Liu X, Johnson M, Mardekian J et al. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12):e002340

Liu X, Thompson J, Phatak H et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial. *Thromb Haemost* 2016;115(1):161–168

Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9855):1749–1758

Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM et al. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159(3):331–339

Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16):1509–1524

Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. Lopes RD et al. *Circulation* 2020;141(9):781–783

Luetzgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM et al. In vitro evaluation of apixaban, a novel, potent, selective and orally bioavailable Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:Abstract 4130

McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–421

McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):451–460

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010). Clinical Guideline 92. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf> (Letzter Zugriff: Mai 2011)

Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S et al. Discovery of 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation Factor Xa. *J Med Chem* 2007;50(22):5339–5356

Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74–81

Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12):e002015

Raskob GE, Gallus AS, Sanders P et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;115(4):809–816

Rivaroxaban Fachinformation, Stand Oktober 2019

Rosencher N, Zufferey P, Laporte S et al. Key features of the EXPANSE clinical program for apixaban in the prevention and treatment of thrombotic disorders. *Clin Invest* 2011;1(5):725–737

Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U et al. The ‚obesity paradox‘ in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37(38):2869–2878

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):2575–2985

Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373(25):2413–2424

Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1238–1247

Vora AN, Alexander JH, Wojdyla DM et al. Hospitalization among patients with atrial fibrillation and a recent acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention treated with apixaban or aspirin: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation* 2019;140(23):1960–1963

Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127(22):2166–2176

Wang L, He K, Maxwell B et al. Tissue distribution and elimination of [14C] apixaban in rats. *Drug Metab Dispos* 2011;39(2):256–264

Windecker S, Lopes RD, Massaro T et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation* 2019;140(23):1921–1932

Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):478–492

Wong PC, Crain EJ, Xin B et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, anti-thrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):820–829

Zhang D, He K, Raghavan N et al. Comparative metabolism of 14C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(8):1738–1748

13 ABKÜRZUNGEN

ACCP	American College of Chest Physicians
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACT	Aktivierete Gerinnungszeit
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterien-Bypassoperation
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CTPH	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

cTTR	Zentrums-TTR-Wert
DBP	Diastolischer Blutdruck
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHRA	European Heart Rhythm Association
ENDORSE	Studie „Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting“
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
FXa	Faktor Xa
FIT	Fuß-Impuls-Technik
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HDPE	Hart-Polyethylen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HR	Hazard Ratio
HÜFT-TEP	Hüfttotalendoprothese
IC₅₀	Halbmaximale inhibitorische Konzentration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	International Normalized Ratio
IPK	Intermittierende pneumatische Kompression
IR	Infrarotspektrum
iTTR	Individueller TTR-Wert
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IUA	International Union of Angiology
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNIE-TEP	Knietotalendoprothese

LD₅₀	Letale Dosis für 50 % der Versuchstiere
LE	Lungenembolie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NMH	Niedermolekulares Heparin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NNT	Number Needed to Treat
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (höchste Dosis, bei der keine toxischen Befunde beobachtet werden)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P2Y12	P2Y-Purinozeptor 12
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
P-gp	P-Glykoprotein
pKa	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K _a
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PT	Prothrombinzeit
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
rF	Relative Luftfeuchtigkeit
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SBP	Systolischer Blutdruck
SSE	Schlaganfälle oder systemische Embolien
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SD	Standardabweichung
SE	Systemische Embolie
SF-12	12-Item Short Form Health Survey

SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
t_{1/2}	Halbwertszeit
t_{max}	Zeit nach der Gabe bis zum Erreichen von C _{max}
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TTR	Behandlungszeit innerhalb des therapeutischen Bereichs
TVT	Tiefe Venenthrombose
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs
V_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady State
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thromboembolie
ZNS	Zentrales Nervensystem

14 ANHANG

Basisinformation

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, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid.

Anwendungsgebiete: Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem 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 Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale

Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 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, kutane Vaskulitis.

Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.

Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. v14