

Prävention venöser Thromboembolien mit Apixaban

Wirksam und sicher über längere Zeit?

Wie lange sollte eine Behandlung mit Antikoagulanzen nach einer venösen Thromboembolie dauern? Eine Studie untersuchte, ob sich der Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban im Zweifelsfall als Fortsetzungstherapie eignet.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Damit venöse Thromboembolien (VTE) nicht erneut auftreten, werden schon lange Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. In Nordamerika wird vor allem Warfarin verordnet, wohingegen in der Schweiz das ähnliche Phenprocoumon (Marcoumar®) üblich ist. Nachteilig sind vor allem das regelmäßige Monitoring der Laborwerte, spezielle Essensvorschriften und die Sorge wegen Blutungen. Wird Warfarin trotz vorhandener Risikofaktoren abgesetzt, beträgt das Risiko einer wiederholten VTE 6 bis 10 Prozent pro Jahr. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärer Tod. Ein Wirkstoff wesentlich neueren Datums ist der Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban (Eliquis®). Er kann oral eingenommen werden, und ein engmaschiges Monitoring der Laborparameter ist nicht mehr notwendig. Studien ergaben, dass 2-mal täglich 5 mg Apixaban zur Prävention eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam sind. Des Weiteren kann Apixaban zur Thromboseprophylaxe nach einer grösseren orthopädischen Operation eingesetzt werden. Die übliche Dosierung beträgt hier 2-mal täglich 2,5 mg. In der randomisierten, doppelblinden AMPLIFY-EXT-Studie sollte nun abgeklärt werden, ob sich Apixaban auch als Fortsetzungstherapie zur Prävention venöser Thromboembolien eignet.

Studiendesign

Zwischen Mai 2008 und Juli 2011 wurden Patienten mit einer VTE an 328 Zentren in 28 Ländern rekrutiert. Sie hatten bereits eine 6- bis 12-monatige Therapie mit Antikoagulanzen hinter sich, und es bestand eine gleichgewichtete Unsicherheit, ob die Behandlung beendet werden kann oder besser fortgesetzt wird. Nach dem Zufallsprinzip wurden 2486 Teilnehmer in 3 Gruppen aufgeteilt und erhielten 12 Monate lang entweder 2-mal täglich 2,5 mg Apixaban, 2-mal täglich 5 mg Apixaban oder Placebo. Während dieser Zeit waren eine duale plättchenhemmende Therapie, mehr als 165 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag sowie Inhibitoren von Zytochrom P-450 3A4 und P-Glykoprotein untersagt. Am Schluss konnten die Daten von 2482 Personen für die Intention-to-Treat-Analyse verwendet werden.

Ergebnisse

Als primäre Endpunkte wurden das erneute Auftreten einer symptomatischen VTE oder ein Todesfall jeglicher Ursache definiert. Ein derartiges Vorkommnis ereignete sich bei 96 von 829 Patienten in der Placebogruppe (11,6%), bei 32 von 840 Patienten in der 2,5-mg-Apixaban-Gruppe (3,8%) und bei 34 von 813 Patienten in der 5-mg-Apixaban-Gruppe (4,2%). Der Unterschied zwischen Placebo und der niedrigen Apixabandosis betrug 7,8 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall [KI]: 5,5–10,3), und der Unterschied zwischen Placebo und der höheren Apixabandosis betrug 7,4 Prozentpunkte (95%-KI: 4,8–10,0; $p < 0,001$ für beide Vergleiche).

In zweiter Linie wurden auch das erneute Auftreten einer symptomatischen VTE oder ein Todesfall aufgrund einer VTE untersucht. Ein solches Ereignis wurde bei 73 Patienten in der Placebogruppe (8,8%),

Merksatz

- Bei der 12-monatigen Fortsetzungstherapie waren beide Apixabandosierungen im Vergleich zu Placebo wirksam und sicher.

bei 14 Patienten in der 2,5-mg-Apixaban-Gruppe (1,7%) und bei 14 Patienten in der 5-mg-Apixaban-Gruppe (1,7%) beobachtet. Wie sah es mit der Verträglichkeit aus? Grössere Blutungen traten bei 4 Patienten (0,5%) in der Placebogruppe im Vergleich zu 2 Patienten (0,2%) in der 2,5-mg-Apixaban-Gruppe und im Vergleich zu 1 Patienten (0,1%) in der 5-mg-Apixaban-Gruppe auf. Klinisch relevante kleinere Blutungen ereigneten sich bei 19 Patienten (2,3%) in der Placebogruppe im Vergleich zu 25 Patienten (3,0%) in der 2,5-mg-Apixaban-Gruppe und im Vergleich zu 34 Patienten (4,2%) in der 5-mg-Apixaban-Gruppe. Daneben waren die Zahlen im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen in allen drei Kollektiven ähnlich.

Diskussion

Bei der 12-monatigen Fortsetzungstherapie waren beide Apixabandosierungen der Placebogabe im Hinblick auf den primären Endpunkt überlegen, und grössere Blutungen traten nicht in erhöhtem Masse auf. Diese Ergebnisse liefern einen Ansatzpunkt, wenn bei Patienten mit VTE unklar ist, ob die Einnahme von Antikoagulanzen noch länger andauern soll.

In der Schweiz ist Apixaban bis anhin nur für die Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach einer elektiven Hüft- oder Knieersatzoperation zugelassen. Die Grundversicherung übernimmt die Kosten nur für einen bestimmten Zeitraum, weshalb eine längerfristige Verordnung vorerst vermutlich nicht zum gängigen Praxisalltag gehören wird. ❖

Monika Lenzer

Quelle: Agnelli G et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Bristol-Myers Squibb und Pfizer gesponsert.