DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 45, S. 92a; Ausgabe 12 / 2011

Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten mit hohem Risiko: Apixaban für einen Monat versus Enoxaparin für eine Woche

Apixaban (Eliquis®) ist ein oraler, direkter Inhibitor von Faktor Xa. Er wurde zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven orthopädischen Operationen zugelassen. Wir haben kürzlich über die wahrscheinliche Indikationsausweitung zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern berichtet (1).

Grundlage der Zulassung von Apixaban waren drei ADVANCE-Studien, bei denen zweimal 2,5 mg/d Apixaban p.o. mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (Clexane®) einmal 40 mg/d s.c. bzw. zweimal 30 mg/d bei orthopädischen Patienten verglichen wurde (2-4). Dabei zeigte sich eine *Nicht-Unterlegenheit* von Apixaban gegenüber Enoxaparin bei etwas weniger Blutungen.

Nun sollte in einer sehr aufwändigen Studie mit dem Akronym ADOPT eine *Überlegenheit* einer längeren Einnahme von Apixaban (einen Monat lang) gegenüber einer Standardprophylaxe mit Enoxaparin nachgewiesen werden (5). Hierfür erhielten stationäre internistische Patienten mit hohem Thromboserisiko in einem Doppeltblind- und Doppelt-Dummy-Design entweder Apixaban (zweimal 2,5 mg/d p.o.) 30 Tage lang oder Enoxaparin (einmal 40 mg/d s.c.) für die Zeit des Krankenhausaufenthalts. Es handelte sich um Patienten mit manifester Herzinsuffizienz (39%), akuter pulmonaler Erkrankung (37%), Infektionen (22%), rheumatischer Erkrankung oder entzündlichen Darmerkrankungen mit mindestens einem weiteren Risikofaktor für Thrombosen: z.B. Alter ≥ 75 Jahre, anamnestische Thromboembolie, Krebserkrankung, BMI ≥ 30, moderate bis vollständige Immobilisation. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit einer GFR 30 ml/min oder mit laufender dualer Plättchenhemmung.

Der primäre Effektivitäts-Endpunkt war zusammengesetzt aus: Tod in Folge einer Thromboembolie, jede Lungenembolie, jede symptomatische oder asymptomatische tiefe Venenthrombose. Hierfür sollte bei jedem Patienten nach 30 Tagen eine bilaterale Kompressions-Sonografie durchgeführt werden. Primäre Sicherheitsendpunkte waren größere Blutungen, alle Blutungen, Herzinfarkt, Schlaganfall u.a.

Ergebnisse: Insgesamt wurden in dreieinhalb Jahren 6.758 akut kranke Patienten an 302 Zentren eingeschlossen. Davon konnten nur 4.495 (2211 Apixaban, 2284 Enoxaparin) hinsichtlich des primären Endpunkts nach 30 Tagen evaluiert werden. Zu der hohen „Drop-out Rate" (33,5%; in beiden Gruppen etwa gleich hoch) kam es überwiegend dadurch, dass die vorgesehene Beinvenen-Sonografie gänzlich fehlte oder unzureichend war. Die basalen Risiken waren gleich verteilt (mittleres Alter 66,7 Jahre, 29,7% ≥ 75 Jahre, 50% Männer). Die mittlere Expositionszeit von Apixaban betrug 25 Tage, die von

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Enoxaparin 7,3 Tage. Nach 30 Tagen erreichten 2,71% in der Apixaban- und 3,06% in der Enoxaparin-Gruppe den primären zusammengesetzten Endpunkt (RR: 0,87; 95%-CI: 0,62-1,23; p = 0,44). Keiner der einzelnen klinischen oder ultrasonografischen Endpunkte trat in der Apixaban-Gruppe seltener auf als in der Enoxaparin-Gruppe. Dem gegenüber wurden unter der längeren Prophylaxe mit Apixaban signifikant häufiger schwerwiegende Blutungen beobachtet: 0,47% vs. 0,19% (RR: 2,58; CI: 1,02-7,24; p = 0,04). Auch waren die Blutungen insgesamt unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin häufiger (7,73% vs. 6,81%; RR: 1,13; CI: 0,95-1,34; p = 0,18). Alle übrigen untersuchten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

ADOPT ist eine reine Herstellerstudie. Die Autoren sind allesamt als Berater, durch Forschungsunterstützung oder auf andere Weise eng mit den Herstellern von Apixaban verbunden oder direkte Mitarbeiter von Bristol Myers Squibb.

Fazit: Bei akutkranken internistischen Risikopatienten treten Thrombosen unter einer entsprechenden Prophylaxe eher selten auf: Lungenembolien bei 0,2%, symptomatische Beinvenenthrombosen bei 0,5% und asymptomatische bei 2%. Eine 30-tägige Thromboseprophylaxe mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban (zweimal 2,5 mg/d) ist nicht wirksamer als eine einwöchige Standardprophylaxe mit Enoxaparin (einmal 40 mg/d s.c.). Unter Apixaban traten jedoch mehr schwerwiegende Blutungen auf (0,47% vs. 0,15%). Daher besteht keine Veranlassung, Patienten, die niedermolekulares Heparin gut vertragen, mit dem viel teureren Apixaban zu behandeln.

Literatur

1. AMB 2011, **45**,73. Link zur Quelle
2. Lassen, M.R., et al. (ADVANCE-1 = **A**pixaban **D**oseorally **V**ersus **AN**ti**C**oagulant with **E**noxaparin 1): N.Engl. J. Med. 2009, **361**, 594. Link zur Quelle
3. Lassen, M.R., et al. (ADVANCE-2 = **A**pixaban **D**oseorally **V**ersus **AN**ti**C**oagulation with injectable **E**noxaparin2): Lancet 2010, **375**, 807. Link zur Quelle
4. Lassen, M.R., et al. (ADVANCE-3 = **A**pixaban **D**osedorally **V**ersus **AN**ti**C**oagulation with injectable **E**noxaparinto prevent venous thromboembolism 3): N. Engl. J. Med. 2010, **363**, 2487 Link zur Quelle . Vgl. AMB 2011, **45**, 73. Link zur Quelle
5. Goldhaber, S.Z., et al. (ADOPT = **A**pixaban **D**osing to **O**ptimize**P**rotection from **T**hrombosis): N. Engl. J. Med. 2011, online 2011. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.