



ELIQUIS® versus Placebo in der Prophylaxe rezidivierender venöser Thromboembolien (AMPLIFY-EXT):

eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;368:699–708.

Hintergrund:

Mit über 540.000 Todesfällen pro Jahr ist die venöse Thromboembolie (VTE) eine der häufigsten vaskulären Todesursachen (nach Herzinfarkt und Schlaganfall) in Europa.¹ Nach einer antikoagulatorischen Therapie, die je nach Risikokonstellation häufig 3–6 Monate andauert (bei hohem Rezidivrisiko auch länger), stellt die Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung eine Herausforderung dar. Dabei ist das Risiko für das Auftreten von Blutungen einerseits und VTE-Rezidiven andererseits abzuwägen. ELIQUIS®, ein direkter, oraler Faktor-Xa-Inhibitor, zeigte bereits in vorangegangenen Phase-III-Studien ein überlegenes Risiko-Nutzen-Profil und sollte in dieser Studie versus Placebo in der verlängerten Behandlung zur Prophylaxe von VTE-Rezidiven untersucht werden.

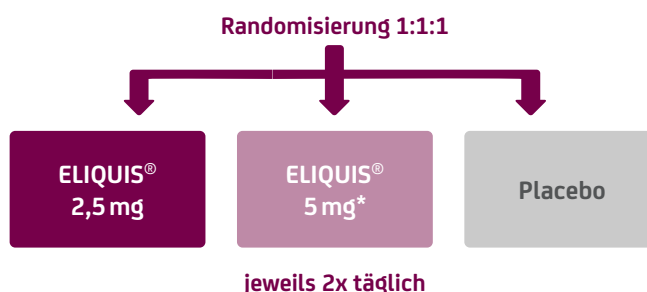
Methoden:²

AMPLIFY-EXT wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie konzipiert. Insgesamt wurden 2.486 Patient:innen mit vorangegangener symptomatischer VTE in die Studie eingeschlossen, die bereits eine 6- bis 12-monatige Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) abgeschlossen oder an der AMPLIFY-Studie teilgenommen hatten. Die Patient:innen wurden innerhalb von max. 7 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis des Antikoagulans bzw. bei Antikoagulation mit VKA, wenn der INR $\leq 2,0$ war, im gleichen Verhältnis auf die Studienarme Placebo, ELIQUIS® 2,5 mg, ELIQUIS® 5 mg* jeweils 2x täglich randomisiert. Die Empfehlung zum weiteren Fortsetzen einer antikoagulatorischen Therapie war bei den eingeschlossenen Patient:innen klinisch nicht eindeutig gegeben. Deshalb wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit einer 12-monatigen fortgesetzten Behandlung mit ELIQUIS® im Vergleich zu Placebo untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten rezidivierender symptomatischer VTE (tödliche/nicht tödliche LE und TVT) oder Tod jeglicher Ursache. Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Studiendesign AMPLIFY-EXT-Studie:²

2.486 erwachsene Patient:innen

mit bestätigter symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie mit/ohne gleichzeitiger tiefer Venenthrombose nach 6–12 monatiger antikoagulatorischer Behandlung



Eingeschlossen waren Patient:innen:

- entweder nach Abschluss der AMPLIFY-Studie (mit ELIQUIS® oder Enoxaparin und Warfarin) oder nach 6–12 monatiger Behandlung mit Standard-Antikoagulation
- ohne symptomatisches Rezidiv während dieser Behandlung
- bei denen sowohl eine Behandlung als auch eine Placebo-Gabe klinisch vertretbar war (Equipoise)

Ausgeschlossen waren Patient:innen:

- bei denen eine dauerhafte Antikoagulationstherapie kontraindiziert war oder
- die eine Weiterführung der Antikoagulationstherapie, eine doppelte Plättchenhemmungstherapie oder Aspirin in einer höheren Dosis als 165 mg täglich benötigten
- mit einem Hämoglobinlevel < 9 mg/dl oder einer Plättchenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$
- mit eingeschränkter Nierenfunktion: einem Serumkreatininspiegel $> 2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$) oder einer errechneten Kreatinin-Clearance < 25 ml/min
- mit eingeschränkter Leberfunktion: einem mehr als doppelt so hohen Alaninaminotransferase- oder Aspartataminotransferase-Level als die obere Normwertgrenze oder einem Bilirubinlevel höher als das 1,5-Fache oberhalb der oberen Normwertgrenze

*ELIQUIS® ist in der VTE-Rezidivprophylaxe nur in einer Dosierung von 2,5 mg 2x täglich zugelassen.

AMPLIFY-EXT ELIQUIS® versus Placebo

Ergebnisse:

Während der 12-monatigen Studienphase kam es zum Auftreten von primären Ereignissen (rezidivierende symptomatische VTE oder Tod jeglicher Ursache) bei 77 der 829 (9,3%) placebobehandelten Patient:innen, bei 19 der 840 (2,3%) mit ELIQUIS® 2,5 mg 2x täglich behandelten Patient:innen und bei 14 der 813 (1,7%) mit ELIQUIS® 5 mg* 2x täglich behandelten Patient:innen. ELIQUIS® zeigte sich hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts signifikant überlegen gegenüber Placebo. Die relative Risikoreduktion zugunsten ELIQUIS® 2,5 mg 2x täglich gegenüber Placebo betrug 76% und für ELIQUIS® 5 mg* 2x täglich versus Placebo 81%. Der Unterschied war in beiden Vergleichen hochsignifikant ($p < 0,001$ in beiden Vergleichen).³

Abb. 1 zeigt das Auftreten von symptomatischen VTE-Rezidiven und VTE-bedingtem Tod in den drei Studienarmen über die Zeit (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt). Schwere Blutungen traten bei 4 (0,5%) der mit Placebo behandelten Patient:innen, bei 2 (0,2%) mit ELIQUIS® 2,5 mg 2x täglich behandelten Patient:innen und bei einem (0,1%) mit ELIQUIS® 5 mg* 2x täglich behandelten Patient:innen auf. Die Rate an schweren Blutungen war für beide ELIQUIS®-Dosen nicht statistisch unterschiedlich zu Placebo. In **Abb. 2** ist das Auftreten von schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen über die Zeit zusammengefasst dargestellt (sekundärer Sicherheitsendpunkt).²

Die kombinierte Auswertung von symptomatischen VTE-Rezidiven, VTE-bedingten Todesfällen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen, kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder schweren Blutungen ergab eine Ereignisrate von 10,4% in der Placebo-Gruppe, 2,4% bei den mit ELIQUIS® 2,5 mg 2x täglich behandelten Patient:innen (Unterschied zu Placebo 8,1%; 95%-KI: 5,8–10,4) und 2,5% bei den mit ELIQUIS® 5 mg* 2x täglich behandelten Patient:innen (Unterschied zu Placebo: 7,9%; 95%-KI: 5,6–10,2).³

Schlussfolgerungen:

Patient:innen mit VTE, bei denen nach Abschluss einer 6- bis 12-monatigen Antikoagulation das Fortsetzen einer Therapie zur Prophylaxe von VTE-Rezidiven nicht eindeutig indiziert ist, können von einer fortgesetzten Behandlung mit ELIQUIS® (2,5 mg 2x täglich) profitieren.

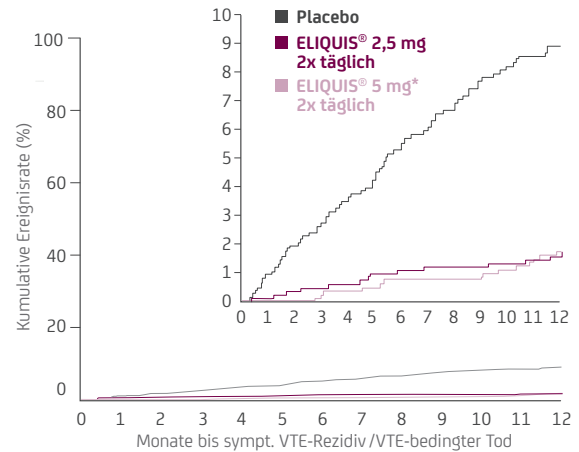


Abb. 1: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt – symptomatische VTE-Rezidive / VTE-bedingter Tod

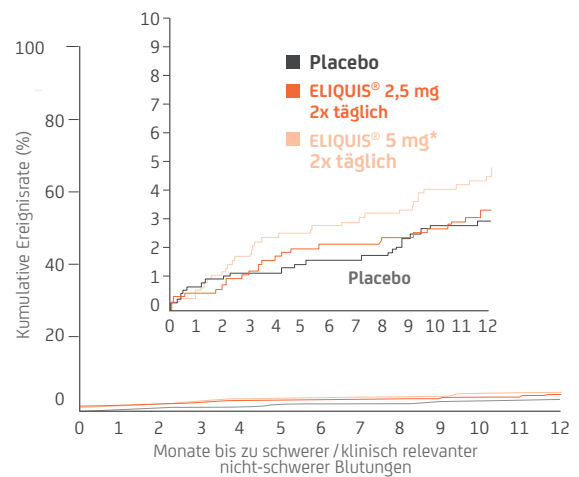


Abb. 2: Sekundärer Sicherheitsendpunkt – schwere / klinisch relevante nicht-schwere Blutungen

Die AMPLIFY-EXT-Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit von ELIQUIS® versus Placebo bei der verlängerten Rezidivprophylaxe von VTE. Neben einer signifikanten Reduktion von Rezidiven venöser Thromboembolien zeigte ELIQUIS® eine gegenüber Placebo vergleichbare niedrige Rate an schweren Blutungen.

ELIQUIS® | Made in Germany*

Abkürzungen

INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VKA = Vitamin-K-Antagonist; VTE = Venöse Thromboembolie

Fußnoten

* ELIQUIS® ist in der VTE-Rezidivprophylaxe nur in einer Dosierung von 2,5 mg 2x täglich zugelassen.

+ Produktion nicht ausschließlich in Deutschland

Referenzen

1. Cohen AT, et al. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–64. 2. Agnelli G, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708. 3. ELIQUIS® Fachinformation, aktueller Stand.

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 \geq II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn- o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte 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