

Schlaganfallprophylaxe mit Apixaban bei Patienten mit VHF*

Effektivitäts- und Verträglichkeitsdaten aus dem deutschen Versorgungsalltag

Das Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulans (NOAC) Apixaban (Eliquis®) hatte in der Phase-III-Studie ARISTOTLE [1] seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF)* gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin gezeigt. Ergebnisse einer retrospektiven Datenbankanalyse[†] zum Vergleich von Apixaban mit dem VKA Phenprocoumon weisen nun darauf hin, dass der Einsatz dieses NOACs auch in der täglichen Praxis mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle^{‡,§} oder systemische Embolien^{‡,§} sowie für schwere Blutungen^{‡,§} assoziiert sein kann.[2] Damit ergänzen diese Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag[†] die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie.

Apixaban ist seit 2012 aufgrund des u. a. in der ARISTOTLE-Studie [1] gezeigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor** für einen Schlaganfall^{††}. [3]

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie mit 18 201 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von median 1,8 Jahren erwies sich der orale direkte Faktor Xa-Inhibitor gegenüber Warfarin in einigen wichtigen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten als signifikant überlegen: Die Rate an Schlag-

anfällen oder systemischen Embolien[§] wurde relativ um 21% reduziert ($p = 0,01$). Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle[§] war relativ um 49% vermindert, während die Raten an Schlaganfällen[§] mit ischämischer oder unbekannter Ursache vergleichbar waren (0,97% vs. 1,05% pro Jahr). Gleichzeitig war das Risiko für schwere Blutungen[§] bzw. schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen (CRNM) relativ um 31% bzw. 32% verringert und das für intrakranielle Blutungen[§] um relativ 58% (jeweils $p < 0,001$). Schwere gastrointestinale Blutungen[§] kamen in beiden Armen vergleichbar selten vor (0,76% versus 0,86% pro Jahr).

Real-World-Daten vs. Phenprocoumon ergänzen ARISTOTLE

Hohnloser et al. veröffentlichten 2018 [2] die Ergebnisse einer retrospektiven Datenbankanalyse[†] aus dem deutschen Versorgungsalltag zur Effektivität und Verträglichkeit der Schlaganfallprophylaxe mit Antikoagulanzen bei Patienten mit VHF*. Analysiert wurden anonymisierte Krankenversicherungsdaten von 61 205 Erwachsenen, denen zwischen Jan. 2013 und Dez. 2015 wegen eines neudagnostizierten VHF* ein NOAC oder das VKA Phenprocoumon zur Schlaganfallprophylaxe verschrieben worden war. Betrachtet wurden relevante Ereignisse, die bis Ende März 2016 auftraten. Der Behandlungseffekt wurde mittels Cox-Regression ermittelt, wobei die Daten für mögliche demografische und klinische Störfaktoren adjustiert wurden.

16,5% der Patienten ($n = 10\,117$) hatten Apixaban erhalten und 38,9% ($n = 23\,823$) Phenprocoumon, die übrigen ein anderes NOAC.[2] Der Einsatz von Apixaban ging gegenüber Phenprocoumon mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle^{‡,§} oder systemische Embolien^{‡,§} einher (Abb. 1), und das Risiko für einen ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfall^{‡,§} war ebenfalls vermindert. Auch bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich zwischen Apixaban und dem VKA Unterschiede: So waren sowohl im Krankenhaus behandelte schwere Blutungen^{‡,§} als auch intrakranielle und gastrointestinale Blutungen^{‡,§} mit einem reduzierten Risiko assoziiert.

Apixaban in Standard- und reduzierter Dosierung

Die Behandlung mit Apixaban erfolgt laut Fachinformation standardmäßig mit 5 mg 2x täglich. Diese sollte nur dann auf 2,5 mg 2x täglich reduziert werden, wenn zwei der folgenden drei Kriterien vorliegen (ABC-Regel): Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin-Wert $\geq 1,5$ mg/dl. Liegt bei einem Patienten unabhängig davon eine schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min)^{††}, reicht dies als alleiniges

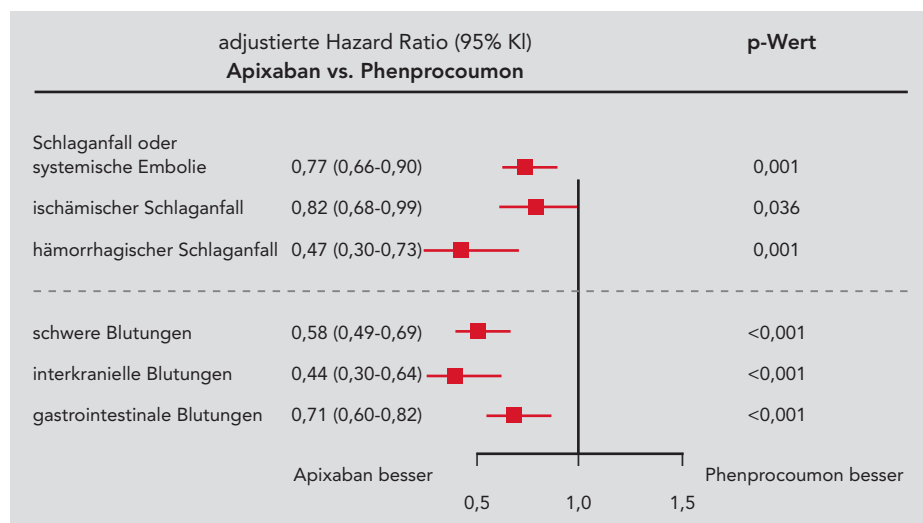


Abb. 1: Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch)^{‡,§} oder systemische Embolien^{‡,§} sowie schwere Blutungsereignisse^{‡,§} unter Apixaban vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag[†]; Ergebnisse der Hauptanalyse mittels Cox-Regression; mod. nach Hohnloser et al. 2018 [2]



Kriterium für eine Dosisreduktion von Apixaban aus. In der ARISTOTLE-Studie wurden 4,7% der Patienten, die die Dosisreduktionskriterien^{§§} der Studie erfüllten, mit der reduzierten Dosis von 2,5 mg 2x täglich behandelt. Eine nach Dosierung stratifizierte Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie lässt darauf schließen, dass das NOAC unabhängig von einer für den Patienten erforderlichen Dosisreduktion im Vergleich zu Warfarin mit einem geringeren Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien (p für Interaktion: 0,22) bzw. schwere Blutungen (p für Interaktion: 0,21) assoziiert war.[1]

Dosis ohne signifikanten Einfluss

Auch in der retrospektiven Datenbankanalyse[†] im deutschen Versorgungsalltag [2] schien Apixaban im Vergleich zu Phenprocoumon bei Patienten mit VHF* vorteilhaft zu sein. Der retrospektiven Datenbankanalyse zufolge waren 63% der Patienten der Apixaban-Gruppe mit 5 mg 2x täglich und 37% mit 2,5 mg 2x täglich behandelt worden. Verglichen mit der Standarddosierungsgruppe waren die Patienten mit der reduzierten Apixaban-Dosis um im Mittel elf Jahre älter (70,4 Jahre versus 81,6), hatten ein höheres mittleres Blutungsrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score 3,5 versus 4,9) und litten unter mehr Komorbiditäten. Auch hier waren die wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit konsistent zu den Gesamtergebnissen: Im Vergleich zu Phenprocoumon war der Einsatz von Apixaban mit einem geringeren Risiko für Schlaganfälle^{‡,§} oder systemische Embolien^{‡,§} assoziiert – die Apixaban-Dosierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf dieses Ergebnis (Abb. 2).[2] Auch bei schweren Blutungen^{‡,§} deuten die Daten für beide Apixaban-Dosierungen auf ein geringeres Risiko vs. Phenprocoumon hin (Abb. 2).[2]

Fazit: Apixaban auch in der Real World wirksam und verträglich

Im deutschen Versorgungsalltag war Apixaban gegenüber dem VKA Phenprocoumon mit signifikant weniger Schlaganfällen^{‡,§} und systemischen Embolien^{‡,§} as-

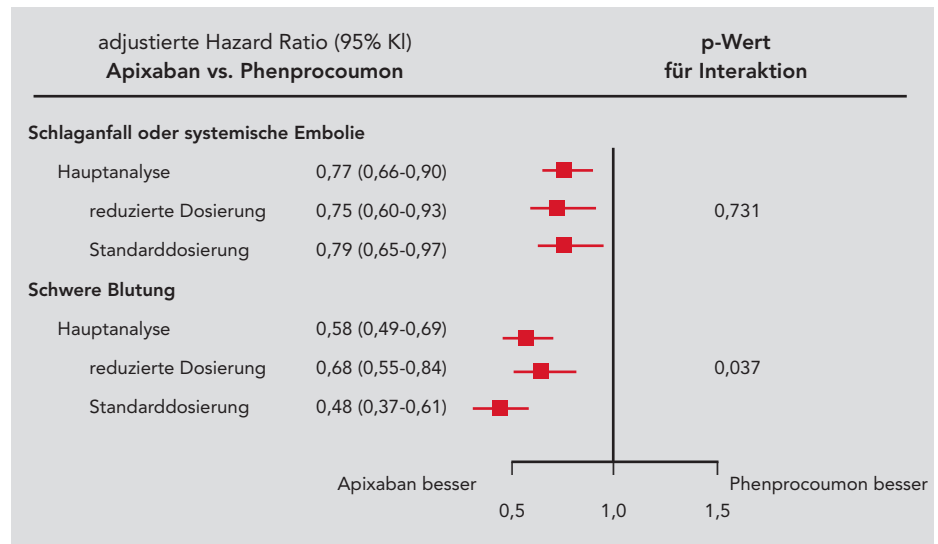


Abb. 2: Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch) ^{‡,§} systemische Embolien^{‡,§} sowie schwere Blutungsereignisse^{‡,§} unter Apixaban in Standarddosierung (5 mg 2x tgl.) bzw. reduzierter Dosierung (2,5 mg 2x tgl.) vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag[†]; mod. nach Hohnloser et al., 2018 [2])

soziiert, bei signifikant geringerem Risiko für schwere Blutungen^{‡,§}. Wie vordefinierte Subgruppenanalysen der retrospektiven Datenbankauswertung zeigen, war Apixaban sowohl in der Dosierung mit 5 mg 2x täglich als empfohlene Standarddosierung als auch mit 2,5 mg 2x täglich als reduzierte Dosis für ausgewählte Patienten wirksam und verträglich. Damit ergänzen diese deutschen Real-World-Daten die positiven Daten der zulassungsrelevanten ARISTOTLE-Studie. Bei der Anwendung sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion beachtet werden.*** [3]

* VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

[†] Limitationen: Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität • Die Definitionen der Endpunkte unterscheiden sich teilweise von denen der RCTs und sind mittels ICD-10-Codes erhoben • Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit für Kodierungsfehler und fehlende Daten • Eine Adjustierung ist nur für die bekannten demographischen und klinischen Baseline-Charakteristika möglich. Für potentielle nicht beobachtbare Confounder kann nicht adjustiert werden • Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zu • Bestimmte spezifische Patientenmerkmale wie z. B. Laborparameter (INR, GFR etc.) sind nicht verfügbar • OTC-Medikationen wie ASS oder NSAR können nicht erfasst werden.

[‡] Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle/SE und Blutungen, die bei Entlassung anhand der ICD-10 GM kodiert wurden (ICD-10 GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)

[§] Die in der Studie von Hohnloser et al. verwendeten Definitionen für Schlaganfälle/systemische Embolien

und Blutungen unterschieden sich von jenen, die in der ARISTOTLE-Studie [1] genutzt wurden

** wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II)

^{††} Detaillierte Informationen zu den Indikationen und Dosierungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen

^{‡‡} Bei Kreatinin-Clearance $<$ 15 ml/min und/oder Patienten unter Dialyse: nicht empfohlen

^{§§} Dosisreduktion in der ARISTOTLE-Studie auf 2,5 mg 2x tgl., wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien vorlagen (ABC-Regel): Alter (Age) $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht (Body weight) $\leq$ 60 kg oder Serumkreatinin (Creatinine) $\geq$ 1,5 mg/dl (133 μ mol/l)

^{***} Gemäß den aktuellen Fachinformationen sollte die Dosierung von Apixaban von 5 mg 2 x tgl. auf 2,5 mg 2 x tgl. nur reduziert werden, wenn eine schwere Niereninsuffizienz vorliegt (CrCl 15-29 ml/min) oder wenn zwei der drei folgenden Kriterien der ABC-Regel erfüllt sind: Alter (Age) $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht (Body weight) $\leq$ 60 kg, Serumkreatinin (Creatinine) $\geq$ 1,5 mg/dl (133 μ mol/l).

Literatur

[1] Granger CB et al., N Engl J Med 2011; 365(11): 981–992; [2] Hohnloser SH et al., Thromb Haemost 2018; doi:10.1160/TH17-10-0733; [3] Fachinformationen Eliquis® 5 mg, 2,5 mg; aktueller Stand

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Berichterstattung: Michael Koczorek

Druck: Vogel Druck, Hühnerberg, © 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol Myers-Squibb GmbH & Co. KG, München, und Pfizer Pharma GmbH, Berlin