

Apixaban setzt Maßstäbe in der Thromboseprophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatz

Suckau A

ZUSAMMENFASSUNG

Größere orthopädische Operationen wie Knie- und Hüftgelenkersatz-Operationen sind mit einem hohen Risiko für tiefe Venenthrombosen und die damit verbundenen Komplikationen assoziiert. Deshalb benötigen diese Patienten eine Thromboseprophylaxe, die in der Regel mit subkutan zu injizierenden niedermolekularen Heparinen durchgeführt wird. Da tägliche Injektionen keine optimale Therapie darstellen und trotz Prophylaxe Thrombosen möglich sind, besteht ein großes Interesse an oral zu applizierenden Thromboseprophylaktika mit mindestens vergleichbarer Effektivität und niedrigem Blutungsrisiko.

Mit Apixaban steht ein neues, oral zu verabreichendes Antikoagulans für die Thromboseprophylaxe zur Verfügung. Apixaban hemmt den Faktor Xa selektiv und direkt und verhindert die Thrombinbildung ebenso effektiv wie direkte Thrombininhibitoren.

Zwei große randomisierte, doppelblinde, Doppel-Dummy-Studien der Phase III (ADVANCE-Studien) verglichen die Thromboseprophylaxe unter 2,5 mg Apixaban zweimal täglich oral mit Enoxaparin 40 mg einmal täglich.

In der ADVANCE-2-Studie reduzierte Apixaban das Thromboserisiko signifikant um knapp zwei Fünftel bei Patienten mit Kniegelenkersatz-OP im Vergleich zu Enoxaparin und in der ADVANCE-3-Studie senkte Apixaban das Thromboserisiko signifikant um beinahe zwei Drittel bei Patienten mit Hüftgelenkersatz-OP im Vergleich zu Enoxaparin. In beiden Studien war das Risiko für schwere und/oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen bei Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin vergleichbar.

Apixaban wurde allgemein gut vertragen. Erhöhungen von Leberparametern waren in den Phase-III-Studien selten und wurden unter Apixaban und Enoxaparin in vergleichbarer Häufigkeit beobachtet.

Mit Apixaban steht jetzt ein oral applizierbarer Faktor-Xa-Inhibitor mit guter Wirksamkeit und bei vergleichbarem Blutungsrisiko zur Verfügung. Die Substanz ermöglicht eine einfache und bequem zu handhabende Thromboseprophylaxe bei Knie- und Hüftgelenkersatz-OP, da die erste Gabe von Apixaban erst 12–24 Stunden postoperativ erfolgt.

Schlüsselwörter: Apixaban · Blutungen · Hüftgelenkersatz · Kniegelenkersatz · Lungenembolie · Thromboseprophylaxe · tiefe Venenthrombose

EINLEITUNG

Knie- und Hüftgelenkersatz-Operationen sind mit einem hohen Risiko für tiefe Venenthrombosen und die damit verbundenen Komplikationen assoziiert. Bei diesen Eingriffen ist deshalb eine effektive und gut verträgliche Thromboseprophylaxe unbedingt erforderlich. Aber auch mit einer effektiven Prophylaxe werden nach der Implantation einer Kniegelenksendoprothese bei 30 % bis 40 % und nach Hüftgelenkersatz bei 15 % bis 20 % subklinische tiefe Venenthrombosen beobachtet.¹

Als Standard-Thromboseprophylaxe nach großen orthopädischen Operationen hat sich die subkutane Gabe niedermolekularer Heparine etabliert. Trotz dieser prophylaktischen Behandlung sind aber tiefe Venenthrombosen und darauf zurückzuführende Komplikationen wie Lungenembolien nicht ausgeschlossen.

Es besteht ein großes Interesse an oral zu applizierenden effektiven thromboprophylaktischen Arzneimitteln, deren Anwendung gleichzeitig mit einem niedrigeren Blutungsrisiko assoziiert ist.

Ein gut wirksamer direkter Inhibitor des Faktors Xa ist Apixaban. Die thromboprophylaktische Wirksamkeit der Substanz bei vergleichbarem Blutungsrisiko nach Knie- und Hüftgelenkersatz-OP belegen zwei große Phase-III-Studien, die Apixaban mit Enoxaparin verglichen haben. Auf der Basis dieser Studien wurde Apixaban für die Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiver Knie- und Hüftgelenkersatz-OP zugelassen.

Der vorliegende Review bewertet und analysiert die Ergebnisse der Zulassungsstudien mit dem Ziel, wichtige Schlussfolgerungen für den Einsatz von Apixaban in der klinischen Praxis abzuleiten. Folgende Fragen stehen dabei im Mittelpunkt: Welchen zusätzlichen Nutzen bietet Apixaban? Gelingt es mit Apixaban, in der Praxis das Blutungsrisiko weiter zu senken?

1. Pharmakologie

Oral appliziertes Apixaban inhibiert das aktive Zentrum des Faktors Xa schnell, reversibel und direkt.² Für diese Wirkung ist kein Antithrombin III erforderlich. Durch die Faktor-Xa-Hemmung verhindert Apixaban die Umwandlung von Faktor IIa (Prothrombin) in Thrombin und damit die Entstehung von Thromben.² Die Zugabe von Apixaban zu normalem humanen Plasma verlängert die Gerinnungszeiten wie z.B. die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die INR und die Prothrombinzeit (PT).³ Die Veränderungen dieser Parameter sind jedoch variabel und meist nicht besonders stark ausgeprägt, sodass sie sich nicht zur klinischen Beurteilung des pharmakologischen Effekts von Apixaban eignen.²

Ein Gerinnungs-Monitoring kann durch Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen. Die mittlere Anti-Faktor-Xa-Aktivität von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich beträgt im Steady State 1,3 IE/ml.²

Die Inhibition des Faktors Xa durch Apixaban erfolgt hoch selektiv und direkt. Die inhibitorische Konstante (K_i) für humanen Faktor Xa beträgt 0,08 nM.⁴ Die Wirkung ist speziesabhängig, bei Hunden, Kaninchen und Ratten liegen die K_i -Werte höher als bei Menschen.

Die Inhibition des Faktors Xa durch Apixaban erfolgt rasch (Assoziationskonstante: 20 $\mu\text{M}^{-1}/\text{s}$).³ Apixaban hemmt sowohl freien als auch im Blutgerinnsel gebundenen Faktor Xa sowie die Prothrombinase. Obwohl es keinen direkten Effekt auf die Thrombozytenaggregation hat, wird die Aggregation indirekt durch die Reduktion der Thrombinbildung gehemmt. In einem Rattenmodell, in dem Apixaban zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel gegeben wurde, führte es zu einer verbesserten antithrombotischen Aktivität ohne die Blutungszeiten exzessiv zu erhöhen.⁵

Eine *In-vitro*-Vergleichsstudie belegt, dass die Inhibition des Faktors Xa die Thrombinbildung genauso effektiv hemmt wie durch direkte Thrombinhemmung oder die Inhibition von Faktor VIIa.⁶ Die Autoren bestimmten die Tissue-factor-induzierte Thrombozytenaggregation und beobachteten mit Apixaban eine

ähnliche konzentrationsabhängige Hemmung wie mit einem direkten Thrombinhemmer und einem Faktor-VIIa-Inhibitor.

Pharmakokinetik

Apixaban wird schnell resorbiert und zeigt in Dosierungen von bis zu 10 mg/Tag oral eine lineare Pharmakokinetik. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Apixaban nicht. Die intra- und interindividuelle Variabilität ist nicht sehr groß, sie beträgt lediglich 20 % bis 30 %. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Apixaban betragen bei oraler Applikation:²

■ Absolute Bioverfügbarkeit:	50 %
■ Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (C_{max}):	3 – 4 Stunden
■ Plasmaproteinbindung:	87 %
■ Verteilungsvolumen:	21 Liter
■ Metabolisierung:	CYP3A4/5

Elimination

Die Ausscheidung von Apixaban erfolgt auf verschiedenen Wegen. Etwa ein Viertel wird in metabolisierter Form über die Fäzes und etwas mehr als ein Viertel (27 %) über die Niere eliminiert.² Biliäre und direkte intestinale Ausscheidung spielen ebenfalls eine Rolle.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Maximalkonzentration von Apixaban. Messungen der Kreatinin-Clearance ergaben eine Korrelation zwischen Abnahme der Nierenfunktion und der Zunahme der Apixaban-Exposition. Bei leichter (Kreatinin-Clearance 51 – 80 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance 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.²

Eingeschränkte 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 Pharmakokinetik und 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 waren bei Personen mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Personen vergleichbar.²

2. Klinische Wirksamkeit

2.1 Phase-II-Studie

Um die optimale Dosis für die Thromboseprophylaxe mit Apixaban bei orthopädischen Operationen zu ermitteln, verglich eine randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie die 10- bis 14-tägige Behandlung durch sechs Apixaban-Dosen (jeweils 5 mg, 10 mg und 20 mg ein oder zweimal täglich) mit 30 mg Enoxaparin zweimal täglich oder offen appliziertem Warfarin (angestrebte INR: 1,8 – 3,0) bei Patienten nach totaler Kniegelenksersatz-OP.⁷ Die Behandlung mit Apixaban oder Enoxaparin wurde 12 – 24 Stunden nach der Operation begonnen. Warfarin-Patienten erhielten die erste Dosis am Abend nach der Operation. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste symptomatische und asymptomatische venöse Thromboembolien* plus Mortalität jeder Ursache. Primärer Sicherheitsendpunkt waren größere Blutungen.

856 der 1.217 randomisierten Patienten gingen in die Wirksamkeitsanalyse ein. Mit allen 6 Apixaban-Dosierungen war die Häufigkeit des primären Endpunkts geringer als mit Enoxaparin oder Warfarin. Bei zunehmender Apixaban-Dosis sank die Häufigkeit des primären Endpunkts (2,5 mg zweimal täglich: 9 %; 5 mg einmal täglich: 11,3 %; 10 mg zweimal täglich: 5,5 %; 20 mg einmal täglich: 8,2 %). Mit 30 mg Enoxaparin zweimal täglich subkutan wurde der primäre Endpunkt dagegen bei 15,6 % und mit Warfarin bei 26,6 % der Patienten beobachtet.

Die Inzidenz schwerer Blutungen lag in den Apixaban-Gruppen zwischen 0 % (2,5 mg zweimal täglich) und 3,3 % (20 mg einmal täglich). Mit Enoxaparin oder Warfarin wurden keine schweren Blutungen beobachtet.

Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass 2,5 mg Apixaban zweimal täglich oral vergleichbar wirksam wie der bisherige Standard Enoxaparin und Warfarin sind. Die weitere Entwicklung von Apixaban erfolgte in den Phase-III-Studien in der Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich oral.

2.2 Phase-III-Studien

ADVANCE-Studienprogramm

Die zwei großen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen ADVANCE-Studien verglichen doppelblind die thromboprophylaktische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban (2,5 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Enoxaparin bei Kniegelenksoperationen (ADVANCE-2⁸) oder Hüftgelenksoperationen (ADVANCE-3⁹). Um die Verblindung sicherzustellen, wurde zusätzlich eine Doppel-Dummy-Technik eingesetzt: Apixaban-Patienten erhielten neben der oralen Studienmedikation subkutane Placeboinjektionen, Enoxaparin-Patienten neben der subkutanen Thromboseprophylaxe Placebotabletten. In den Studien

ADVANCE-2 und -3 erhielten die Kontrollen 40 mg Enoxaparin subkutan einmal täglich.

Primärer kombinierter Endpunkt waren in allen drei ADVANCE-Studien asymptomatische und symptomatische tiefe Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien plus Tod jeder Ursache. Zunächst wurde auf Nicht-Unterlegenheit von Apixaban getestet und nach Nachweis der Nicht-Unterlegenheit folgte hierarchisch der Test auf Überlegenheit. Wichtigste sekundäre Endpunkte waren größere thromboembolische Ereignisse (proximale tiefe Venenthrombosen, nicht fatale Lungenembolien und thromboembolisch bedingte Todesfälle) und symptomatische Thromboembolien. Der Nachweis tiefer Venenthrombosen erfolgte phlebographisch.

Der primäre Sicherheitsendpunkt waren Blutungen während der Behandlung und an den beiden folgenden Tagen nach Therapieende. Wichtigster sekundärer Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schweren Blutungen und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen. Die Blutungen wurden in schwere, klinisch relevante nicht schwere und sonstige kleinere Blutungen unterteilt.

Ausschlusskriterien der ADVANCE-Studien waren aktive Blutungen, Kontraindikationen gegen Thromboseprophylaxe oder eine bereits laufende Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung.

2.2.1 Kniegelenksersatz-Operationen

ADVANCE-2-Studie

Die doppelblinde ADVANCE-2-Studie randomisierte 3.057 durchschnittlich 67 Jahre alte Patienten mit Kniegelenksendoprothese oder Revision einer Kniegelenksendoprothese. Die Dosierung war 2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich (n = 1.528) oder einmal täglich 40 mg Enoxaparin s.c. (n = 1.529).⁸ Patienten mit aktiver Blutung, Kontraindikationen gegen die Antikoagulation oder laufender Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung wurden ausgeschlossen.

Die erste subkutane Enoxaparin-Injektion erfolgte 12 Stunden vor der Operation, während die Apixaban-Behandlung 12–24 Stunden nach Schließen der Wunde startete. Nach 10–14 Tagen wurde die Thromboseprophylaxe beendet und eine Phlebographie zum Nachweis bzw. Ausschluss einer tiefen Venenthrombose durchgeführt.

Der primäre Endpunkt trat bei 147 von 976 auswertbaren Apixaban-Patienten (15 %) und 243 von 997 Enoxaparin-Patienten (24 %) auf (relatives Risiko: 0,62; p < 0,0001). Die Ereignisrate sank statistisch signifikant um fast zwei Fünftel, die absolute Risikoreduktion betrug 9,3 %. Darüber hinaus halbierte Apixaban die Rate größerer thromboembolischer Ereignisse (1,09 vs. 2,17 % p = 0,0186), reduzierte die Anzahl proximaler tiefer Venenthrombosen von 26 mit Enoxaparin (2,17 %) auf 9 (0,76 %) und reduzierte die Rate symptomatischer tiefer Venenthrombosen von 7 (0,46 %) mit Enoxaparin auf 3 (0,20 %).

* Bei klinischem Verdacht auf eine Venenthrombose erfolgte eine Ultraschalluntersuchung. Führt das zu keiner eindeutigen Diagnose, wurde eine Phlebographie durchgeführt.

Metaanalyse

Eine Metaanalyse der randomisierten Studien, die die Thromboseprophylaxe mit Apixaban und Enoxaparin bei Kniegelenkersatz-OP verglichen, bestätigte die sehr gute thromboprophylaktische Wirksamkeit von Apixaban.¹⁰

Proximale tiefe Venenthrombosen gab es in der Metaanalyse bei 19 von 3.251 Apixaban-Patienten (0,6 %) und 40 von 3.245 Enoxaparin-Patienten (1,2 %). Die kombinierte Analyse zeigte, dass tiefe Venenthrombosen mit Apixaban signifikant seltener waren als mit Enoxaparin (Odds Ratio: 0,47; $p = 0,007$). Die Inzidenz von Lungenembolien und die Gesamtmortalität waren bei beiden Therapien vergleichbar.

2.2.2 Hüftgelenkersatz-Operationen

ADVANCE-3-Studie

Die thromboprophylaktische Effektivität und Verträglichkeit von Apixaban bei Patienten mit Hüftgelenkersatz-OP oder der Revision eines früher eingesetzten Hüftgelenksimplantats untersuchte die doppelblinde ADVANCE-3-Studie.⁹ Diese Studie randomisierte 5.407 Patienten zu 2,5 mg Apixaban oral oder 40 mg Enoxaparin einmal täglich subkutan. Die Apixaban-Behandlung startete postoperativ 12 – 24 Stunden nach dem Wundverschluss, die erste Enoxaparin-Dosis wurde 12 Stunden präoperativ injiziert. Die Studienbehandlung erfolgte 32 – 38 Tage lang. Anschließend wurde zum Nachweis oder Ausschluss von Venenthrombosen eine bilaterale Phlebographie durchgeführt.

Apixaban reduzierte das Risiko für den primären Endpunkt statistisch signifikant um beinahe zwei Drittel. Dieser Endpunkt wurde bei 27 der 1.949 auswertbaren Apixaban-Patienten (1,4 %) und 74 der 1.917 Enoxaparin-Patienten (3,9 %; relatives Risiko 0,36; $p < 0,001$) dokumentiert. Das absolute Risiko senkte Apixaban um 2,5 %. Größere venöse thromboembolische Ereignisse gab es bei 10 Patienten (0,5 %) der Apixaban- und bei 25 Patienten (1,1 %) der Enoxaparin-Gruppe (relatives Risiko: 0,36; $p < 0,01$). Das bedeutet, dass pro 147 behandelte Patienten mit Apixaban ein größeres thromboembolisches Ereignis verhindert wurde. Tiefe Venenthrombosen entwickelten 22 Apixaban- (1,1 %) und 68 Enoxaparin-Patienten (3,6 %). Die Zahl proximaler tiefer Venenthrombosen betrug mit Apixaban 7 (0,3 %) und mit Enoxaparin 20 (0,9 %).

2.2.3 Verträglichkeit von Apixaban

2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich führten in keiner der drei ADVANCE-Studien zu einer Erhöhung der Blutungsrate im Vergleich zu Enoxaparin. Erhöhungen der Leberenzyme waren ebenfalls in allen Studien selten und traten bei Apixaban und Enoxaparin in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Blutungen

Die ADVANCE-2-Studie dokumentierte bei 53 von 1.501 Patienten der Apixaban- (4 %) und 72 von 1.508 Patienten (5 %)

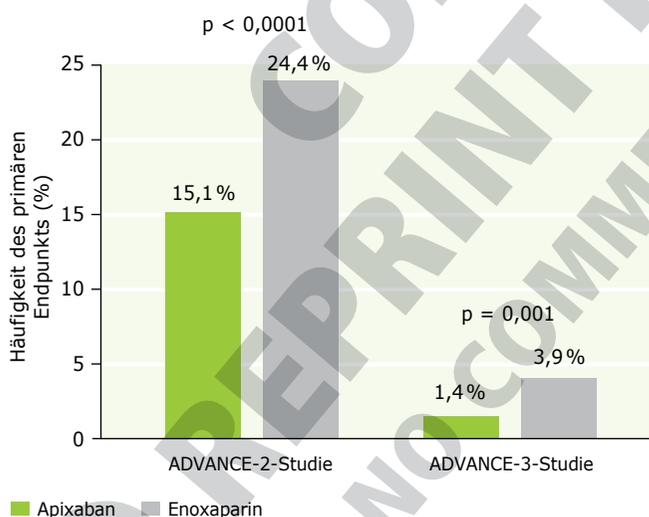


Abbildung 1. Häufigkeit des primären kombinierten Endpunkts (asymptomatische und symptomatische tiefe Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien oder Tod jeder Ursache) in den ADVANCE-Studien. Die ADVANCE-2-Studie wurde bei Patienten mit Kniegelenkersatz-Operationen durchgeführt, die ADVANCE-3-Studie bei Patienten mit Hüftgelenkersatz-Operationen. Alle Studien untersuchten 2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich. Die Enoxaparin-Dosis betrug einmal täglich 40 mg subkutan.

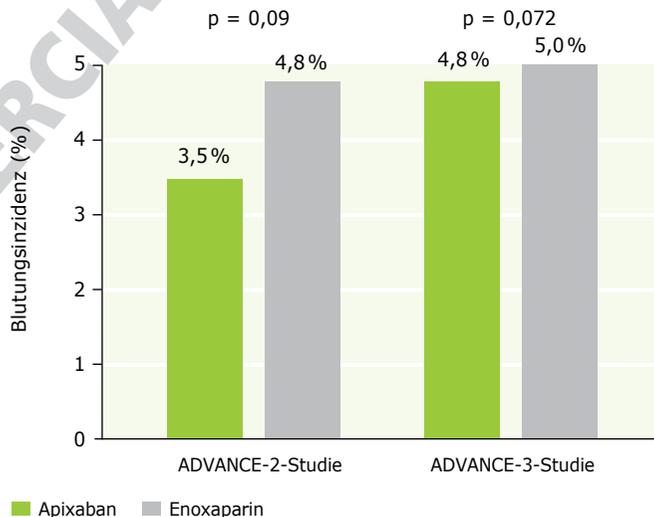


Abbildung 2. Häufigkeit von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen in den ADVANCE-Studien. Die ADVANCE-2-Studie wurde bei Patienten mit Kniegelenkersatz-OP durchgeführt, die ADVANCE-3-Studie bei Patienten mit Hüftgelenkersatz-OP. Alle Studien untersuchten 2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich. Die Enoxaparin-Dosis betrug einmal täglich 40 mg subkutan.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Andreas Kurth, Mainz

Die orale Thromboseprophylaxe wird immer mehr Einzug in die klinische Routine von elektiven Hüft- und Knieoperationen halten. Die verkürzte Aufenthaltszeit in der Klinik nach der Operation und die Tatsache, dass immer mehr Patienten auch eine ambulante Anschlussheilbehandlung wahrnehmen, führt zu einer größeren Verantwortung des Patienten für sich selbst. Er muss an die Medikamente selbst denken und sie auch einnehmen. Eine Thromboseprophylaxe kann nur wirken, wenn sie auch eingenommen oder gespritzt wird. Gerade hier stellt sich eines der Probleme klar dar. Die Einnahmetreue (Adhärenz) der Patienten ist hierbei ein ganz entscheidender Faktor. Es ist für den Patienten praktikabler und einfacher eine Tablette einmal am Tag einzunehmen, als sich eine Spritze zu setzen. Viele Patienten schaffen dies trotz Anleitung durch das Pflegepersonal in der Klinik nicht.

Ein sehr wirksamer oraler Inhibitor des Faktors Xa ist Apixaban. Apixaban hemmt das aktive Zentrum des Faktors Xa schnell, reversibel und direkt. Durch die Faktor-Xa-Hemmung verhindert Apixaban die Umwandlung von Faktor IIa (Prothrombin) in Thrombin und damit die Entstehung von Thromben. Die thromboprophylaktische Wirksamkeit der Substanz bei gleichzeitigem niedrigem Blutungsrisiko nach Knie- und Hüftgelenksersatz-OP belegen mehrere große Phase-III-Studien, die Apixaban mit Enoxaparin verglichen haben. Für Apixaban ergibt sich aus der Sicht des Klinikers, neben den sehr guten Daten für die Effektivität bei der Reduktion von thromboembolischen Ereignissen, ein entscheidender Vorteil. Man kann mit der Prophylaxe 12 – 24 Stunden nach der Operation beginnen. Damit ist es möglich, immer am nächsten Tag nach der Operation mit der Prophylaxe zu beginnen und man ist nicht an ein strenges Zeitfenster (z.B. innerhalb von 4 Stunden nach der Operation) gebunden. Die Abläufe auf den Stationen sind damit deutlich vereinfacht und die Thromboseprophylaxe lässt sich besser in den klinischen Alltag integrieren. Dies trifft auch für das bisher notwendige Monitoring der Gerinnungsparameter nach der Gabe von niedermolekularen Heparinen zu. Eine gefürchtete HIT tritt bei Apixaban nicht auf und somit kann auf ein kostenintensives Monitoring verzichtet werden.

der Enoxaparin-Gruppe schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen.⁸ Schwere Blutungen gab es bei 9 Apixaban- (0,6 %) und 14 Enoxaparin-Patienten (0,9 %).

Nach Hüftgelenks-OP (ADVANCE-3-Studie⁹) wurden bei 22 von 2.673 Apixaban- (0,8 %) und 18 von 2.659 Enoxaparin-Patienten (0,7 %) schwere Blutungen beobachtet. 13 der 22 schweren Blutungsereignisse in der Apixaban-Gruppe traten vor der ersten Einnahme der Studienmedikation auf. Schwere plus klinisch relevante nicht schwere Blutungen wurden bei 128 Apixaban- (4,8 %) und 134 Enoxaparin-Patienten (5,0 %) registriert. 33 der 128 Blutungen der Apixaban-Patienten ereigneten sich vor Einnahme der ersten Dosis.

Leberfunktion

In der ADVANCE-2-Studie gab es in beiden Behandlungsgruppen jeweils bei weniger als einem Prozent der Patienten Bilirubin-Erhöhungen und/oder Transaminasen-Anstiege.⁸

Die Metaanalyse der Kniegelenksersatz-Studien bestätigte, dass Erhöhungen der Transaminasen- und der Bilirubinwerte mit beiden Therapien nur bei wenigen Patienten auftreten und sich die Behandlungsgruppen in diesem Punkt nicht unterscheiden.¹⁰ Auch in der Phase-III-Studie zum Hüftgelenksersatz stiegen die Transaminasen in beiden Studiengruppen nur selten an.⁹

Das Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkte) war in den Studien ebenfalls vergleichbar. Derartige Ereignisse wurden, so die Metaanalyse der Kniegelenksersatz-Studien, bei 4 Apixaban- und 5 Enoxaparin-Patienten registriert.¹⁰

DISKUSSION

Apixaban bietet als effektiver Faktor-Xa-Inhibitor für die Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenksersatz-OP eine hochwirksame orale Alternative zum subkutan zu verabreichenden Enoxaparin. Die ADVANCE-2- und -3-Studien^{7,8,9} demonstrieren die überlegene thromboprophylaktische Wirksamkeit von Apixaban (2,5 mg zweimal täglich): Verglichen mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin subkutan ermöglichte Apixaban oral bei vergleichbarer Blutungsrate eine signifikant effektivere Thromboseprophylaxe.

Nach Kniegelenks-OP reduzierte Apixaban signifikant die Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts (asymptomatische und symptomatische tiefe Venenthrombosen, nicht tödliche Lungenembolien plus Tod jeder Ursache) im Vergleich zu Enoxaparin um fast zwei Fünftel⁸, nach Hüftgelenks-OP betrug die Reduktion sogar zwei Drittel⁹ – ohne dass Apixaban die Blutungsinzidenz steigerte. Besonders beachtet werden sollte, dass Enoxaparin in den Studien ADVANCE-2 und -3 bereits präoperativ injiziert wurde, während die Apixaban-Behandlung erst 12 – 24 Stunden postoperativ gestartet wurde.

Die traditionelle Thromboseprophylaxe nach größeren orthopädischen Operationen erfolgt durch regelmäßige subkutane Injektionen von niedermolekularem Heparin. Diese Behandlungsform ist invasiv und trotz der nachgewiesenen Effektivität kommt es immer noch bei einigen Patienten zu venösen Thromboembolien.

Apixaban bietet im Vergleich zu den traditionellen Therapien

mehrere Vorteile: die orale Applikation, eine gut vorhersagbare und sehr gute Wirkung sowie eine hohe therapeutische Verträglichkeit (vergleichbares Blutungsrisiko). Für das sehr gute Verträglichkeitsprofil von Apixaban spricht auch, dass Erhöhungen von Transaminasen und Bilirubin in allen drei Phase-III-Studien selten waren und in vergleichbarer Häufigkeit wie bei der Kontrolltherapie (Enoxaparin) auftraten. Mortalität und Lungenembolieraten waren in allen drei Studien mit beiden Behandlungen ebenfalls sehr niedrig.

Unabhängig von der Dosierung der subkutanen Enoxaparin-Vergleichstherapie (40 mg einmal täglich) wurde gezeigt, dass die orale Gabe von zweimal täglich 2,5 mg Apixaban nicht nur einfacher ist, sondern auch einen erheblichen klinischen Vorteil bringt: Apixaban bietet die Möglichkeit, so die

Schlussfolgerung der Autoren der ADVANCE-Studien, effektive Thromboseprophylaxe bei vergleichbarem Blutungsrisiko miteinander zu kombinieren.

AUSBLICK

Die Entwicklung des hochwirksamen Faktor-Xa-Hemmers Apixaban ist mit der Zulassung für die Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Operationen nicht abgeschlossen. Phase-III-Studien zu weiteren Indikationen für die Thromboseprophylaxe laufen oder wurden bereits abgeschlossen, sodass demnächst mit einer erheblichen Erweiterung der zugelassenen Indikationen zu rechnen ist. Wann wird die Europäische Zulassungsbehörde EMA darüber entscheiden, fragt sich mit Spannung der interessierte Kliniker.

Fazit für die Praxis

- Apixaban ist ein potenter oraler Faktor-Xa-Inhibitor.
- Nach Knie- und Hüftgelenksoperationen senkt Apixaban das Thromboserisiko im Vergleich zu Enoxaparin (1 x 40 mg) statistisch signifikant und klinisch bedeutsam.
- Apixaban ist mit einem vergleichbaren Blutungsrisiko assoziiert wie 40 mg Enoxaparin einmal täglich subkutan.
- Die Raten von Transaminasen- und Bilirubin-Erhöhungen waren in den Phase-III-Studien niedrig und mit Enoxaparin vergleichbar.
- Unter Apixaban ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

Literatur

- 1 White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Int Med* 1998; 158: 1525-1531
- 2 Fachinformation Eliquis®, Stand Mai 2011
- 3 Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 478-492
- 4 Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 820-829
- 5 Wong PC, Watson Ca, Crain EJ. Arterial antithrombotic and bleeding time effects of apixaban, a direct factor Xa inhibitor in combination with antiplatelet therapy in rats. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1736-1741
- 6 Wong PC, Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation in vitro: Comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin. *Thrombosis and Haemostasis* 2010; 104: 302-310
- 7 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 Haemostas* 2007; 8:2368-2375
- 8 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-815
- 9 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-2498
- 10 Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A metaanalysis of randomized trials. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 105: 245-253