

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Kongressbericht: Apixaban
(Eliquis®) – Schlaganfallprävention
bei Vorhofflimmern: ältere und
multimorbide Patienten im Fokus**

Uhlir C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(11-12), 303-305

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Kongressbericht: Apixaban (Eliquis®) – Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: ältere und multimorbide Patienten im Fokus

C. Uhlir

Ein Symposium im Rahmen des ESC 2017 gab ein Update über neue Erkenntnisse zu Apixaban in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) aus klinischen Studien und aus Analysen zur Anwendung in der Praxis.*

NOAK als Gruppe bringen laut einer Meta-Analyse der Zulassungsstudien Vorteile hinsichtlich Effektivität (Schlaganfälle/systemische Embolien) und Verträglichkeit (schwere Blutungen) gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [1]. Dabei gibt es durchaus Unterschiede zwischen den Substanzen. Als einziges NOAK zeigte Apixaban (in der Zulassungsstudie ARISTOTLE) im Vergleich zu Warfarin eine geringere Inzidenzrate von Schlaganfällen[#] einerseits und von schweren Blutungen andererseits [2].

■ NOAK als erste Wahl bei nicht-valvulärem VHF

Der Stellenwert der NOAKs spiegelt sich in den aktuellen ESC-Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern wider. Die ESC empfiehlt NOAKs bei Patienten mit nvVHF und entsprechendem CHA2DS2-VASc-Score als Antikoagulanzen der ersten Wahl (IA-Empfehlung). Patienten mit moderater bis schwerer Mitralstenose oder mit mechanischen Herzklappen sollen weiterhin mit VKA behandelt werden; Aspirin spielt in der Schlaganfallprävention keine Rolle mehr [3]. Die Guideline-Empfehlungen werden in der Praxis zunehmend umgesetzt, wie der deutliche relative Anstieg der NOAK-Verschreibungen im

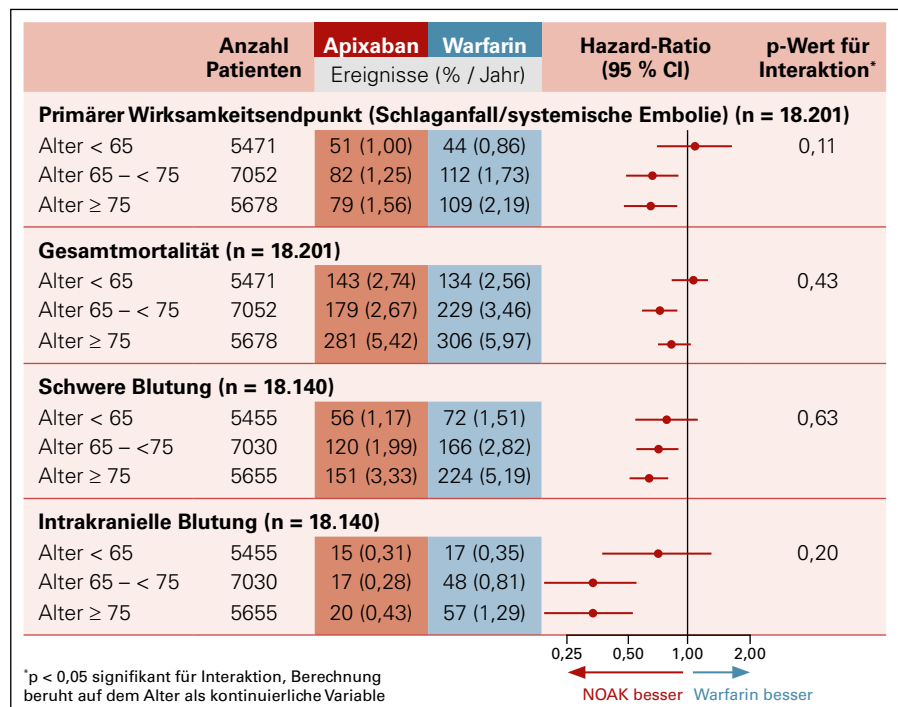
europäischen GARFIELD-AF-Register seit 2010 zeigt [4].

Professor S. Halvorsen, Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Ullevål Oslo und Universität von Oslo, Norwegen, verwies darauf, dass laut GARFIELD-AF-Register immer mehr ältere Patienten mit nvVHF eine Guideline-konforme Therapie erhalten. Jedoch erhalten immer noch etwa 40 % der > 65-Jährigen in Europa einen VKA [5]. Der Meta-Analyse der Zulassungsstudien für NOAKs nach zu urteilen, können jedoch Patienten mit nvVHF im Alter von 75 Jahren oder darüber ähnlich von einem NOAK profitieren wie das Gesamtkollektiv [1].

■ Apixaban bei älteren Patienten

Zur Anwendung von Apixaban bei älteren Patienten liegen sowohl Daten aus klinischen Studien als auch aus Real-World-Analysen vor.

In den Zulassungsstudien ARISTOTLE und AVERROES („Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment“, n = 5599 [6]) waren 31 % bzw. 34 % der Patienten mindestens 75 Jahre alt, ARISTOTLE umfasste sogar zu 13 % Patienten im Alter ≥ 80 Jahren und zu 0,5 % Patienten im Alter ≥ 90 Jahren [7, 8]. Laut einer Subanalyse der ARISTOTLE-Studie profitieren ältere Patienten (≥ 75 Jahre) ähnlich von Apixaban wie die gesamte Studienpopulation (Subanalyse der ARISTOTLE-Studie; Abb. 1) [7].



*Quelle: „Expanding our knowledge of NOACs in SPAF: from evidence to enhanced patient outcomes“. Symposium von Bristol-Myers Squibb und Pfizer im Rahmen des ESC 2017, 27. August 2017, Barcelona, Spanien

[#]Kombinierter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall und systemischer Embolie.

Abbildung 1: Wirksamkeit und Verträglichkeitsprofil von Apixaban im Vergleich zu Warfarin auch bei alten Patienten mit Vorhofflimmern unabhängig von der Altersgruppe (Subanalyse aus der ARISTOTLE-Studie). Mod. nach [7]. (Open access, Creative Commons CC BY-Lizenz).

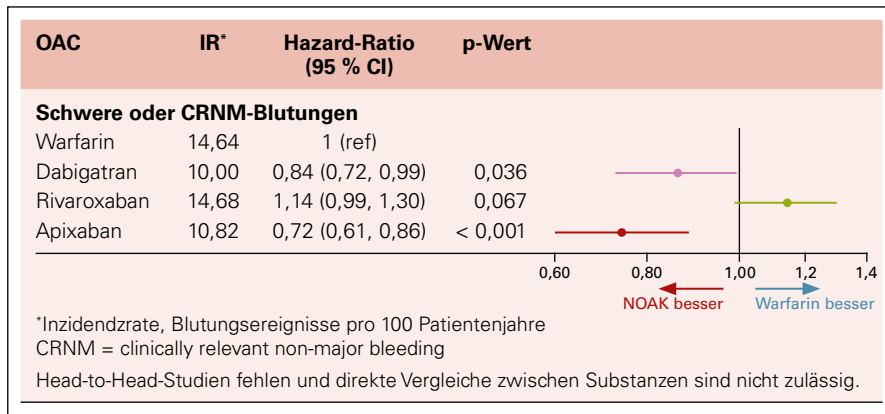


Abbildung 2: Real-World-Evidenz: Weniger schwere Blutungen und weniger klinisch relevante nicht-schwere Blutungen unter Apixaban als unter Warfarin (Norwegische Kohortenanalyse). Erstellt nach Daten aus [14]; © Pfizer

Ebenso war Apixaban auch bei älteren Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung wirksam und verträglich. Die Subanalyse der ARISTOTLE-Studie zeigt, dass das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Apixaban bei Patienten ≥ 75 Jahren unabhängig von der Nierenfunktion erhalten blieb. Eingeschlossen waren in ARISTOTLE Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 25 ml/min [7, 9].

FORTA („Fit for the aged“), die erste umfassende Positiv-Negativ-Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung älterer Patienten, hat in der Bewertung der NOAKs allein Apixaban die Klassifikation A zugeteilt [10].

■ Apixaban bei kardiovaskulären Komorbiditäten

In die ARISTOTLE-Studie wurden auch nvVHF-Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen eingeschlossen, von denen **Professor Stefan Hohnloser**, Universität Frankfurt, berichtete.

Bei Patienten mit begleitenden Klappenerkrankungen (Patienten mit moderater/schwerer Mitralstenose oder künstlichen Herzklappen waren aus ARISTOTLE allerdings ausgeschlossen) waren der protektive Nutzen und das Sicherheitsprofil von Apixaban vergleichbar wie bei Patienten ohne Klappenerkrankungen (Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie mit 4808 Patienten mit Klappenerkrankungen) [11]. Auch Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz schnitten in der ARISTOTLE-Studie unter Therapie mit Apixaban vergleichbar mit der gesamten Studienpopulation ab. Sie machten 41 % des Patientenkollektivs aus [2, 12].

■ Real-World-Daten untermauern die Zulassungsstudien

Zusätzlich zu klinischen Studien wurden Real-World-Daten (RWD) zur Anwendung von Apixaban unter Alltagsbedingungen präsentiert. Die konsistenten Ergebnisse spiegeln die klinischen Studiendaten wider.

Die bisher größte retrospektive Real-World-Analyse zu Apixaban bei Patienten mit nvVHF umfasste jeweils 38.470 Propensity-Score-gematchte Patienten unter Apixaban und unter Warfarin. Wie **Professor Gregory Y.H. Lip**, Universität von Birmingham, UK, berichtete, zeigte sich auch in dieser Analyse eine statistisch signifikante Risikoreduktion im Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie sowie der schweren Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin [13].

RWD zur Sicherheit von Apixaban bei älteren Patienten liegen aus einem norwegischen Patientenregister mit insgesamt 32.675 Patienten mit VHF vor (Apixaban n = 6506, Rivaroxaban n = 6817, Dabigatran n = 7925, Warfarin n = 11427). 51 % der mit Apixaban behandelten Patienten waren mindestens 75 Jahre alt [14]. Auch in dieser Arbeit spiegelt sich der Vorteil von Apixaban bezüglich des Sicherheitsendpunkts schwere Blutungen und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen wider, der bereits in ARISTOTLE gezeigt wurde (Abb. 2) [14].

Eine US-amerikanische retrospektive Datenbankanalyse ergibt ein ähnliches Bild. Das mediane Alter der 7695 Patienten der Apixaban-Gruppe betrug 73

Jahre (IQR: 66–81 Jahre). Auch in dieser Datenbankanalyse war Apixaban sowohl mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko als auch mit einem niedrigeren Blutungsrisiko assoziiert als Warfarin [15].

Prof. Hohnloser verwies auch auf einen für Österreich sehr relevanten Vergleich zwischen NOAKs und Phenprocoumon unter Alltagsbedingungen. (Anm.: Die klinischen Studien wurden alle gegen Warfarin durchgeführt.) Patienten unter Apixaban hatten in der CARBOS-Studie (Apixaban n = 3633, Rivaroxaban n = 12.063, Dabigatran n = 3138, Phenprocoumon n = 16.179) ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko (schwere Blutungen, gastrointestinale Blutungen, jegliche Blutung) als Patienten unter Phenprocoumon. Unter Dabigatran waren Blutungen vergleichbar häufig wie unter Phenprocoumon und unter Rivaroxaban traten gastrointestinale und jegliche Blutungen häufiger auf, schwere Blutungen waren vergleichbar mit Phenprocoumon [16]. Eine entsprechende klinische Studie zum direkten Vergleich der NOAKs sowie zum Vergleich mit Phenprocoumon gibt es derzeit nicht.

Bei der Interpretation von RWD ist zu beachten, dass diese generell einige Limitationen aufweisen. Ganz grundsätzlich kann aus solchen Erhebungen eine allfällige statistische Assoziation, jedoch keine Kausalität abgeleitet werden. Da eine Randomisierung fehlt, unterscheiden sich die Gruppen oft in ihren Baseline-Charakteristika und das Ergebnis kann durch sogenannte „Confounder“ beeinflusst sein. Auch mit Propensity-Score-Matching können nicht alle Störfaktoren vollständig eliminiert werden. Kodierungsfehler und fehlende Daten können das Ergebnis beeinflussen. Bei RWD zu NOAKs kommt hinzu, dass die Definition von Blutungen unterschiedlichen Schweregrades von der Definition in klinischen Studien abweichen kann. Generell sind die Schlussfolgerungen aus RWD je nach verwendeter Datenquelle nicht generalisierbar.

Unter Berücksichtigung dieser Unschärfen liefern Real-World-Daten aber dennoch wichtige Erkenntnisse zur Anwendung der Substanzen im Versorgungsalltag.

Literatur:

- Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Camm AJ, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 307–14.
- Camm AJ, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in GARFIELD-AF. P85317. ESC 2015, 29. August - 2. September 2015, London, UK.
- Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
- Halvorsen S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864–72.
- Ng KH, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016; 45: 77–83.
- Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
- Wehling M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34: 499–507.
- Avezum A, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132: 624–32.
- McMurray JJ, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 451–60.
- Li XS, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in „real-world“ clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1072–82.
- Halvorsen S, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 28–36.
- Yao X, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e003725.
- Hohnloser SH, et al. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 618–28.

Fachkurzinformation untenstehend**Korrespondenzadresse:**

Dr. Claudia Uhlir
Freie Medizinjournalistin
 Landstraßer Hauptstraße 83–85
 1030 Wien
 E-Mail: c.uhlir@icloud.com

*Mit freundlicher Unterstützung
 der Firmen Bristol-Myers Squibb
 Ges.m.b.H, Wien und Pfizer
 Corporation Austria Ges.m.b.H.*

PP-ELI-AUT-0219/10.2017;
 432AT17PR07861-01 (10/2017)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 260

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: **B01AF02 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); *Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGS-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 02/2017

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)