

WELCHES DOAK FÜR WELCHEN IHRER PATIENTEN?



Eliquis[®]
Apixaban

Apixaban vs. Rivaroxaban: was waren die Ergebnisse
in grossen unabhängigen Real-World-Analysen?^{1,10}

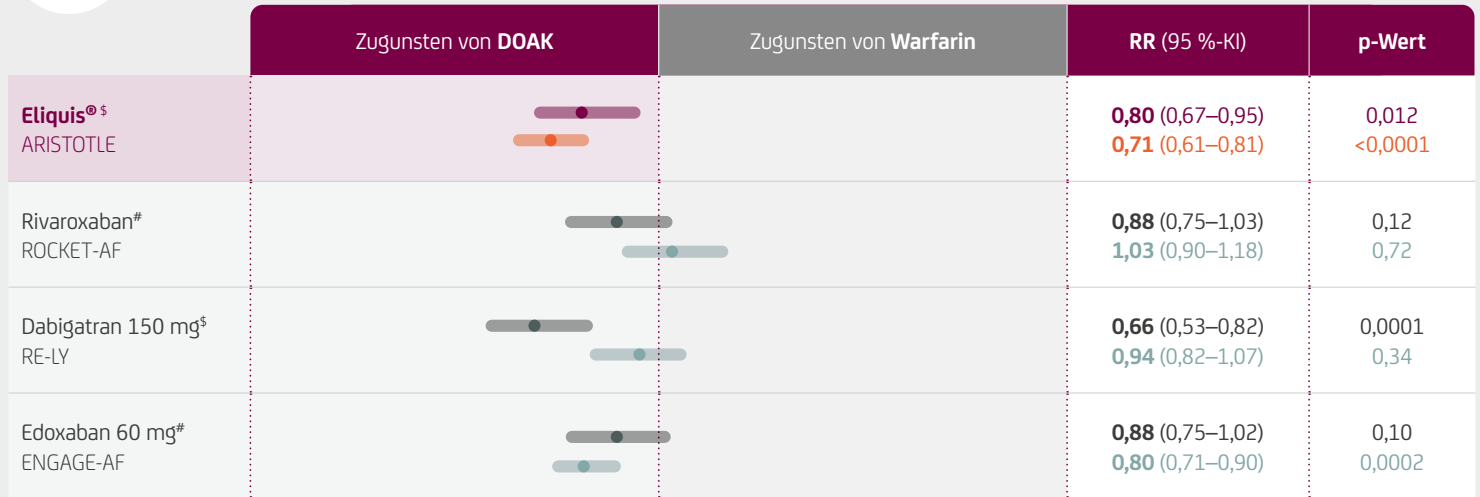
Eliquis®:

BESSERE WIRKSAMKEIT und WENIGER SCHWERE BLUTUNGEN† vs. VKA bei nvVHF²⁻⁵



Metaanalyse der Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der DOAK vs. VKA⁶

● Schlaganfälle /SE
● Schwere Blutungen



Modifiziert nach Ruff et al. 2014⁶

§ 2 x täglich; # 1 x täglich; † schwere Blutungen gemäss ISTH-Kriterien

Es existieren keine Head-to-head Studien zwischen DOAKs, daher sind keine DOAK-Direktvergleiche möglich.



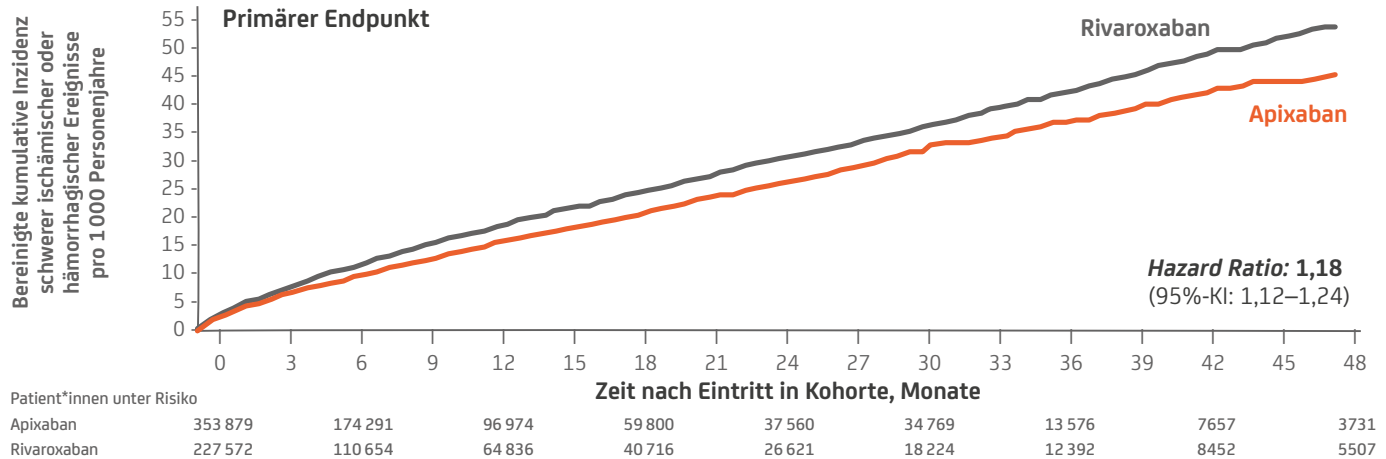
Unabhängige Real-World Analyse: Apixaban (Eliquis®) vs. Rivaroxaban (Xarelto®)

Ray W.A. et al. JAMA. 2021;326(23):2395-2404

Association of Rivaroxaban vs. Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation¹

Retrospektive Beobachtungsstudie mit 581 451 Patienten:

- Bei Patienten ≥ 65 Jahre mit nvVHF
- Die Behandlung mit **Apixaban (Eliquis®)** war mit einem **signifikant niedrigeren Risiko** für schwere ischämische oder hämorrhagische Ereignisse im Vgl. zu Rivaroxaban (Xarelto®) assoziiert.^{1,3}



³ Limitationen: Aufgrund der Natur von retrospektiven Kohorten-Beobachtungsstudien lassen sich keine Kausalzusammenhänge ableiten, es können nur statistische Zusammenhänge beurteilt werden. Trotz Inverse Probability Treatment Weighting der Kohorten besteht die Möglichkeit von verbleibenden Störfaktoren. Die Beschränkung ist für die Interpretation der DOAK vs. DOAK Gegenüberstellung besonders wichtig. In Ermangelung direkter randomisierter Vergleichsstudien dienen diese Daten lediglich zur Hypothesengenerierung und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Es existieren keine randomisierten Head-to-head Studien zwischen DOAK, daher ermöglichen die Daten nur die Generierung von Hypothesen.

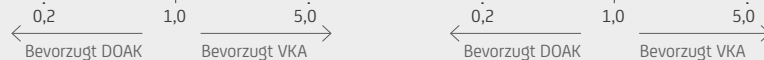
Eliquis® zur Behandlung von TVT und LE bei erwachsenen Patienten



Metaanalyse der Zulassungsstudien der DOAKs vs. VKA zur Behandlung von VTE ¹⁰

Studie	DOAK	Studiendauer	VTE-Rezidive oder VTE-bedingter Tod		Schwere Blutungen	
			RR (95 %-KI)	RR (95 %-KI)		
AMPLIFY (n=5395)	Apixaban ^π	6 Monate		0,84 (0,60–1,18)		0,31 (0,17–0,55)
EINSTEIN-DVT (n=3449)	Rivaroxaban [≠]	3, 6 oder 12 Monate		0,70 (0,46–1,07)		0,70 (0,35–1,38)
EINSTEIN-PE (n=4832)	Rivaroxaban [≠]	3, 6 oder 12 Monate		1,13 (0,76–1,69)		0,50 (0,31–0,80)
HOKUSAI-VTE (n=8240)	Edoxaban ^α	3, 6 oder 12 Monate		0,83 (0,60–1,14)		0,85 (0,60–1,21)
RE-COVER (n=2539)	Dabigatran ^β	6 Monate		1,10 (0,66–1,84)		0,75 (0,44–1,31)
RE-COVER II (n=2568)	Dabigatran ^β	6 Monate		1,08 (0,65–1,80)		0,69 (0,36–1,32)
DOAKs kombiniert (randomisiert)				0,90 (0,77–1,06)		0,61 (0,45–0,83)

Modifiziert nach van Es et al. Blood, 2014¹⁰



π 10 mg BID für 7 Tage, dann 5 mg BID;

≠ 15 mg BID für 21 Tage, dann 20 mg bei OD;

α NMH oder UFH für mind. 5 Tage, dann 60 mg OD. Patienten mit einem Körpergewicht ≤60 kg oder einem CrCl-Wert von 30-50 mL/min, oder Patienten, die gleichzeitig starke P-gp-Inhibitoren erhielten, erhielten Edoxaban 30 mg OD;

β NMH oder UFH für mind. 5 Tage, dann Dabigatran 150 mg BID.

Es existieren keine Head-to-head Studien zwischen DOAKs, daher sind keine DOAK-Direktvergleiche möglich.



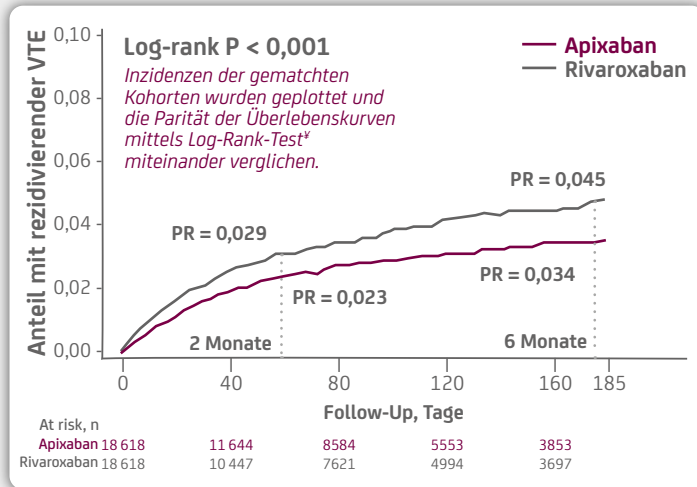
Eine unabhängige RWD-Analyse von Apixaban und Rivaroxaban zur Behandlung von VTE ^{9,¥,±,Ω}

Dawwas G.K. et al. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20–28.

Die retrospektive Beobachtungsstudie von Dawwas et al. im Überblick:

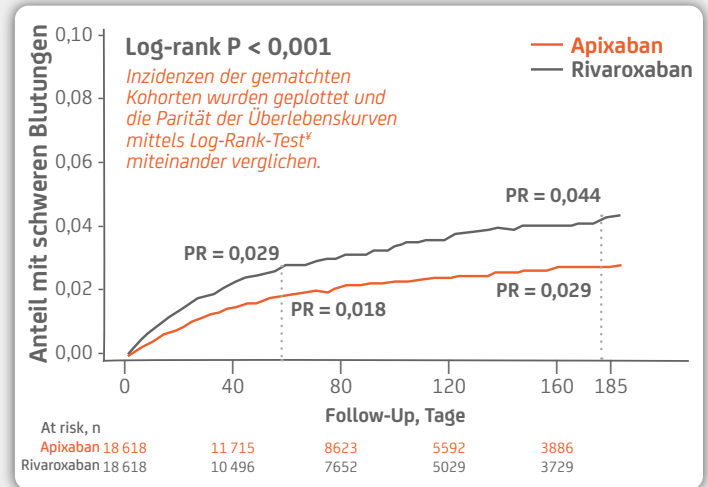
- 49 900 Patienten mit VTE, mit Erst-/Neuverschreibung von Apixaban oder Rivaroxaban
- Patienten mit VTE, die Apixaban zum ersten Mal einnahmen, wiesen niedrigere Raten für VTE-Rezidive und schwere Blutungen auf als Patienten, die neu mit Rivaroxaban behandelt wurden.

Primäre Outcomes: ^{9,¥,±} **Kumulative Inzidenz und Risiko für rezidivierende VTE (TVT und LE) unter Apixaban vs. Rivaroxaban**



Modifiziert nach Dawwas et al. Ann Intern Med. 2022⁹

Kumulative Inzidenz und Risiko für schwere Blutungen (gastrointestinale und intrakranielle) unter Apixaban vs. Rivaroxaban



Modifiziert nach Dawwas et al. Ann Intern Med. 2022⁹

Es existieren keine Head-to-head Studien zwischen DOAKs, daher ermöglichen die Real-World-Daten nur die Generierung von Hypothesen.

± In der vorliegenden Analyse gab es eine geringe Anzahl an Patienten mit künstlichen Herzklappen oder terminaler Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten wird Eliquis nicht empfohlen. Für weitere Informationen zu Eliquis konsultieren Sie bitte die aktuelle Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch.⁷

¥ Der Log-Rank-Test ist ein nichtparametrischer Hypothesentest zum Vergleich der Überlebensverteilungen von zwei Proben.

Abkürzungen

ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis • **KI:** Konfidenzintervall • **DOAK:** direktes orales Antikoagulans • **RR:** Risk Ratio • **SE:** systemische Embolie • **NMH:** niedermolekulares Heparin • **nvVHF:** nichtvalvuläres Vorhofflimmern • **TVT:** Tiefe Venenthrombose • **LE:** Lungenembolie • **BID:** zweimal täglich • **CrCl:** Kreatinin-Clearance • **DVT:** tiefe Venenthrombose • **OD:** einmal täglich • **P-gp:** P-glycoprotein • **PE:** Lungenembolie • **VKA:** Vitamin-K-Antagonist • **VTE:** venöse Thromboembolie • **UFH:** unfraktioniertes Heparin

Ω Limitationen der Real-World Analyse: Studienbias durch nicht gemessene und unbekannte Faktoren; bei Langzeitmedikation häufiges Absetzen der Medikation; Keine Informationen zur Adhärenz; Diagnose Schlaganfall basierte auf den Angaben bei stationärer Entlassung; Mögliche Untererfassung der Anzahl an Schlaganfällen; Keine Analyse der pharmakologischen Auswirkungen; Plasmakonzentration, Rolle Bioverfügbarkeit der Substanzen; Zusammensetzung der Studienkohorte: Limitation auf Teilnehmer des Medicare-Programms mit kostenpflichtigem Versicherungsschutz.

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

1. Ray WA. et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404. **2.** Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. **3.** Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. **4.** Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. **5.** Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. **6.** Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-962. **7.** Eliquis® (Apixaban): Aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **8.** Frost C. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov; 76(5):776–786. **9.** Dawwas G.K. et al. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20–28. **10.** Van Es N. et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood (2014) 124 (12): 1968–1975.

Eliquis® praktische Aspekte⁷:



2 x tägliche Einnahme
für **möglichst gleichmässige
Plasmaspiegel**^{7,8}







Einnahme von Eliquis® kann **mit
oder ohne** Nahrung erfolgen⁷

Eliquis® (Apixaban). **I:** a) Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation. b) Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. c) Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) und Prävention einer rezidivierenden DVT und PE bei erwachsenen Patienten. **D:** a) 2,5 mg 2x/d. b) 5 mg 2x/d; 2,5 mg 2x/d bei Patienten mit mind. 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$). c) Behandlung von DVT oder PE: 10 mg 2x/d während 7 Tagen, anschliessend 5 mg 2x/d; Prävention einer rezidivierenden DVT oder PE: 2,5 mg 2x/d nach Abschluss einer mind. 6-monatigen Therapie mit Eliquis 5 mg 2x/d oder einem anderen Antikoagulans. Nicht empfohlen bei Patienten mit Kreatinin-Clearance < 15 ml/min. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen. Klinisch relevante aktive Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C). **VM:** Zustände mit erhöhtem Blutungsrisiko. Spinale/epidurale Anästhesie oder Punktion sowie bei postoperativer Anwendung von epiduralen Verweilkathetern (epidurale oder intrathekale Verweilkatheter spätestens 5 Stunden vor erster Eliquis®-Gabe entfernen). Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase. Schwere Niereninsuffizienz. Nicht empfohlen nach Hüftfrakturoperation, bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom, während Schwangerschaft/Stillzeit, bei Lungenembolie bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. Enthält Lactose. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung starker Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und P-gp, Inhibitoren der Thrombozytenaggregation, NSAIDs (einschliesslich ASA), P2Y12-Inhibitoren. Nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antikoagulantien oder Wirkstoffen, welche mit schwerwiegenden Blutungen in Zusammenhang gebracht werden. Beeinflussung von Gerinnungsparametern. **Häufige UAW:** Anämie, Blutungen im Auge, Blutung, Hämatom, Epistaxis, Übelkeit, GI und rektale Blutung, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Menorrhagie, Kontusion. **P:** Filmtabletten zu 2,5 mg: 20, 56, 100, 168. Filmtabletten zu 5 mg: 56, 100, 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V024)

Eliquis®: Indikationen und Dosierungen⁷

Eliquis® wird in allen zugelassenen Indikationen von Anfang an 2 x täglich eingenommen.

Eliquis® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.**

	Anwendungsgebiet von Eliquis® bei erwachsenen Patienten⁷	empfohlenes Dosierungsschema⁷		empfohlene Therapiedauer
	Prävention von Schlaganfällen/SE bei Patienten mit nvVHF	Standarddosis:	5 mg 2 x täglich	dauerhaft
	Behandlung von TVT und LE	Während der ersten 7 Tage:	10 mg 2 x täglich	individuell ^{7,†,\$\$}
	Prävention einer rezidivierenden TVT und LE	Gefolgt von:	5 mg 2 x täglich	individuell ^{7,\$\$}
	Prävention von VTE nach <ul style="list-style-type: none"> • elektiven Hüftersatzoperationen • elektiven Knieersatzoperationen 	Initiale Dosis 12 bis 24 Stunden nach der Operation:	2,5 mg 2 x täglich 2,5 mg 2 x täglich	32 bis 38 Tage ⁷ 10 bis 14 Tage ⁷

[£] Eliquis® 5 mg 2 x täglich ist die empfohlene Dosis bei nvVHF. Eine Dosis von Eliquis® 2,5 mg 2 x täglich sollte an Patienten mit nvVHF verabreicht werden, die mind. 2 der folgenden Kriterien erfüllen: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

** Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können diese zur sofortigen oralen Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignen sich Wasser oder eine 5%-ige Dextrose-Wasserlösung (D5W). Alternativ können zerkleinerte und in 60 ml Wasser oder 60 ml D5W aufgeschlämmte Tabletten über Magensonden verabreicht werden. Zerkleinerte, in Wasser oder D5W aufgeschlämmte Tabletten sind bis zu 4 Stunden stabil.

† Nach den vorliegenden medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) auf transienten Risikofaktoren beruhen (z.B. kürzlich erfolgter chirurgischer Eingriff, Trauma, Immobilisierung)

^{\$\$} Die Gesamtdauer der Therapie ist nach sorgfältiger Beurteilung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festzulegen. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ist bei der Anwendung von Eliquis® Vorsicht geboten.

[£] mit Eliquis® 5 mg 2 x täglich oder mit einem anderen Antikoagulans