



23. Mai 2019

Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen.

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Bayer AG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG und Daiichi Sankyo Europe GmbH möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Ergebnissen einer multizentrischen Studie zufolge war bei Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) diagnostiziert wurde, die Anwendung von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende thrombotische Ereignisse assoziiert. Andere DOAKs (Apixaban, Edoxaban und Dabigatranetexilat) sind möglicherweise ebenfalls im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, wie Warfarin oder Phenprocoumon, mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende Thrombosen assoziiert.**
- **Die Anwendung von DOAKs wird bei Patienten mit APS nicht empfohlen, besonders bei Hoch-Risiko-Patienten (Patienten, die in allen drei Antiphospholipid-Tests positiv getestet wurden – Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper).**
- **Überprüfen Sie, ob bei Patienten mit APS, die zurzeit mit DOAKs zur Prävention thromboembolischer Ereignisse behandelt werden, eine Fortsetzung der Behandlung angemessen ist und erwägen Sie eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten. Dies gilt insbesondere für Hoch-Risiko-Patienten.**

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Der Evidenzgrad für ein erhöhtes Risiko rezidivierender thrombotischer Ereignisse bei Patienten mit APS ist für die im Markt befindlichen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) unterschiedlich. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz dafür, dass eines der DOAKs bei Patienten mit nachgewiesenem APS einen ausreichenden Schutz bietet. Dies gilt insbesondere für Patienten mit dem höchsten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die Anwendung von DOAKs bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban: In einer Investigator-gesponserten, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (TRAPS, registriert auf www.clinicaltrials.gov als #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132 (13):1365-1371) mit verblindeter Endpunkt-Adjudizierung wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte, bei denen eine APS-Diagnose mit hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (konstant positiv getestet in allen drei Antiphospholipid-Tests) gestellt wurde, mit Warfarin verglichen. Die Studie wurde nach Einschluss von 120 Patienten aufgrund einer erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse bei Patienten im Rivaroxaban-Arm vorzeitig abgebrochen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden auf Rivaroxaban 20 mg randomisiert (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und 61 Patienten auf Warfarin (INR 2,0-3,0). Bei 12% der Patienten in der Rivaroxabangruppe traten thromboembolische Ereignisse auf (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den Patienten der Warfaringruppe traten keine thromboembolischen Ereignisse auf. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7%) der Rivaroxabangruppe und 2 Patienten (3%) der Warfaringruppe auf.

Apixaban, Edoxaban und Dabigatranetexilat: Für diese Arzneimittel sind weniger Daten verfügbar, da es keine abgeschlossenen klinischen Studien mit diesen Arzneimitteln bei Patienten mit APS gibt. Derzeit wird eine Investigator-gesponserte Studie durchgeführt, die speziell zur Untersuchung von Patienten mit APS unter Behandlung mit Apixaban konzipiert wurde (ASTRO-APS – Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome). Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht verfügbar.

Weitere Informationen

Die für Erwachsene zugelassenen Indikationen aller DOAKs umfassen die Behandlung und Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren. Apixaban, Dabigatranetexilat und Rivaroxaban sind darüber hinaus zugelassen zur VTE-Prophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Rivaroxaban ist auch zugelassen zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse und zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure oder Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin nach einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern.

Die Produktinformationen dieser Arzneimittel werden jeweils um einen neuen Warnhinweis für Patienten mit APS ergänzt.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

▼ Rivaroxaban und Edoxaban unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an eine der folgenden Adressen zu melden.

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Eliquis, Pradaxa, Lixiana/Roteas und Xarelto an die in der Tabelle aufgeführten örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207

Kontaktinformationen der Unternehmen

Wenn Sie weitere Fragen zu Eliquis, Pradaxa, Lixiana/Roteas oder Xarelto haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die unten aufgeführten örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber.

Mit freundlichen Grüßen,

Die örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bayer Pharma AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH

Wirkstoff	Apixaban (Eliquis)	Dabigatranetexilat (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana/Roteas)	Rivaroxaban (Xarelto)
Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Daichi Sankyo Deutschland GmbH	Bayer Vital GmbH
Adresse	Arnulfstr. 29 80636 München	Binger Straße 173 55216 Ingelheim	Zielstattstraße 48 81379 München	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen
Telefonnummer	0800 075 20 02	0800 77 90 900	089 7808 0	0214 30 51348
E-Mail-Adresse	medwiss.info@bms.com	info@boehringer-ingelheim.de	medinfo@daiichi-sankyo.de	medical-information@bayer.com

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – www.schwarzeck.de