

Edoxaban bei Vorhofflimmern besser als klassische Antikoagulanzen

Der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban erreichte in einer klinischen Phase-3-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern den primären Wirksamkeitsendpunkt in der Schlaganfallprävention und zeigt eine Überlegenheit gegenüber Warfarin beim primären Sicherheitsendpunkt.

Daiichi Sankyo Company, Ltd. (Daiichi Sankyo), gab Ende November 2013 die Ergebnisse der Phase-3-Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with Factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation) (1) bekannt: Der orale, einmal täglich einzunehmende direkte Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban erreichte dabei den primären Wirksamkeitsendpunkt, nämlich die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Warfarin bei der Prävention von Schlaganfällen oder systemisch embolischen Ereignissen (SEE) bei Patienten mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (VHF). Zudem zeigte Edoxaban gegenüber Warfarin eine signifikante Reduktion der Rate schwerer Blutungen und war somit hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunkts überlegen. Die Ergebnisse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurden im Rahmen einer Late-Breaking-Session auf der Jahrestagung 2013 der American Heart Association in Dallas präsentiert und online im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht (2).

ENGAGE AF-TIMI 48 untersuchte Edoxaban in zwei Studienarmen (Behandlung mit

60 mg oder 30 mg) im Vergleich zu Warfarin bei insgesamt 21 105 Patienten mit VHF über einen Zeitraum von 2,8 Jahren (Median). Damit ist ENGAGE AF-TIMI 48 die grösste und längste Studie, die bis anhin zu einem neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC) bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde.

In beiden Edoxabanbehandlungsgruppen wurde die Dosierung bei Patienten mit klinischen Faktoren, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind (Niereninsuffizienz, geringes Körpergewicht oder Komedikation mit P-Glykoprotein-Inhibitoren), halbiert (1, 2). Im Studienarm mit 60 mg Edoxaban ergab sich eine jährliche Inzidenz an Schlaganfällen oder SEE von 1,18 versus 1,50 Prozent in der Warfarin-Gruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,79; 97,5%-Konfidenzintervall [KI]: 0,63–0,99; $p < 0,001$ bezogen auf Nichtunterlegenheit) sowie eine signifikant um 20 Prozent reduzierte Rate schwerer Blutungen (2,75 vs. 3,43% pro Jahr; HR: 0,80; 95%-KI: 0,71–0,91; $p < 0,001$ bezogen auf Überlegenheit).

Im Studienarm mit 30 mg Edoxaban lag die jährliche Inzidenz an Schlaganfällen oder SEE bei 1,61 versus 1,50 Prozent bei Warfarin (HR: 1,07; 97,5%-KI: 0,87–1,31; $p = 0,005$ bezogen auf Nichtunterlegenheit). Die Rate schwerer Blutungen war signifikant um 53 Prozent reduziert (1,61 vs. 3,43% pro Jahr; HR: 0,47; 95%-KI: 0,41–0,55; $p < 0,001$ bezogen auf Überlegenheit) (2).

Die Studienergebnisse auf einen Blick

- Edoxaban, das in 2 Dosierungen (60 mg und 30 mg) untersucht wurde, erreichte den primären Wirksamkeitsendpunkt: Der orale, einmal täglich einzunehmende direkte Faktor-Xa-Inhibitor war bei der Prävention von Schlaganfällen oder systemisch embolischen Ereignissen gegenüber Warfarin nicht unterlegen.
- Die Rate an schweren Blutungen war unter Edoxaban verglichen mit Warfarin signifikant reduziert.
- Die wirksamkeits- und sicherheitsrelevanten Ergebnisse bei Patienten, die aufgrund von Niereninsuffizienz oder eines geringen Körpergewichts bzw. einer Komedikation mit P-Glykoprotein-Inhibitoren eine reduzierte Dosis erhielten, entsprechen den Gesamtstudienresultaten.
- ENGAGE AF-TIMI 48, die grösste und längste klinische Vergleichsstudie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, wurde im Rahmen einer Late-Breaking-Session auf der diesjährigen Jahrestagung der American Heart Association vorgestellt und online im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht.

Die jährliche Inzidenz an intrakraniellen Hämorrhagien betrug 0,39 Prozent im Behandlungsarm mit 60 mg Edoxaban (HR: 0,47; 95%-KI: 0,34–0,63; $p < 0,001$) und 0,26 Prozent im 30-mg-Behandlungsarm (HR: 0,30; 95%-KI: 0,21–0,43; $p < 0,001$) – jeweils im Vergleich zu 0,85 Prozent unter Warfarin. Tödliche Blutungen traten mit einer Rate von 0,21 Prozent pro Jahr im Behandlungsarm mit 60 mg Edoxaban auf (HR: 0,55; 95%-KI: 0,36–0,84; $p = 0,006$) und mit 0,13 Prozent pro Jahr im 30-mg-Behandlungsarm (HR: 0,35; 95%-KI: 0,21–0,57; $p < 0,001$) – jeweils im Vergleich zu 0,38 Prozent unter Warfarin (2). ❖

Richard Altofer

Referenzen

1. Ruff, C et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010; 160: 635–641.
2. Giugliano, RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013.

In Europa und in den USA ist Edoxaban bisher in keiner Indikation zugelassen.

Kontakt:

Dr. Michaela Paudler-Debus
Daiichi Sankyo Europe, Head of Global Product PR
E-Mail: michaela.paudler-debus@daichi-sankyo.eu

Über ENGAGE AF-TIMI 48

Bei der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with Factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation) handelt es sich um eine multinationale, randomisierte klinische Doppelblindstudie der Phase 3, die in drei Behandlungsarmen mit Double-Dummy-Technik durchgeführt wurde. Bei dieser Studie wurde an insgesamt 21 105 Patienten mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (VHF) und mittlerem bis hohem Risiko für systemisch embolische Ereignisse (SEE) die einmal tägliche Gabe von Edoxaban mit Warfarin verglichen. Sie wurde in 1393 Studienzentren in 46 Ländern durchgeführt (2).

Die Patienten wurden 1:1:1 auf Warfarin (n = 7036), 60 mg Edoxaban (n = 7035) oder 30 mg Edoxaban (n = 7034) randomisiert. Die Edoxabandosierung wurde um die Hälfte reduziert, falls eines der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt der Randomisierung oder im Studienverlauf erfüllt war: Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron (die Standarddosierung wurde wieder aufgenommen, wenn die Komedikation abgesetzt wurde und keine anderen dosisreduzierenden Faktoren vorlagen). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Eintreten des ersten bestätigten Schlaganfalls oder SEE. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurde eine bestätigte schwere Blutung festgelegt. Die Warfarintherapie wurde während der Studie proaktiv überwacht, sodass die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) im Median bei 68,4 Prozent lag (2).