

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Mit flexiblem Dosierungsregime auf klinische Bedürfnisse reagieren

Heute gibt es in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern mit den neuen oralen Antikoagulanzen gute Alternativen zu den Vitamin-K-Antagonisten, so PD Dr. Jan Steffel, Zürich. Eine davon stellt der orale Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban dar, der derzeit in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wird.

In die Entwicklung von Edoxaban waren mehr als zehn Jahre lang über 200 Forscher involviert, um über 2500 Substanzen zu filtern und daraus ein Endprodukt mit guter Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit zu entwickeln. Der Faktor-Xa-Hemmer wird derzeit in verschiedenen Indikationen untersucht, dazu zählen die Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern sowie die Prophylaxe und die Behandlung rezidivierender tiefer Venenthrombosen. Bereits zugelassen ist die Substanz in Japan zur Prävention venöser Thromboembolien nach grösseren orthopädischen Eingriffen. In dieser Indikation hat die Stars-E-3-Studie Edoxaban 30 mg einmal täglich mit Enoxaparin 20 mg zweimal täglich bei Patienten nach Kniegelenkersatz verglichen und konnte eine signifikante Reduktion der tiefen Venenthrombosen unter dem Faktor-Xa-Hemmer zeigen, von 13,9 Prozent auf 7,4 Prozent. Jedoch waren Blutungen mit 6,2 Prozent vs. 3,7 Prozent unter Edoxaban vergleichsweise häufiger. Die Stars-J-V-Studie untersuchte in gleicher Indikation Patienten nach Hüftgelenkersatz und fand sowohl eine signifikant verminderte Ereignisrate als auch weniger Blutungen.

Die richtige Dosierung finden

Die Dosierung der Substanz ist fast so wichtig wie die Substanz selber, so Steffel. Umso wichtiger ist die Findung der richtigen Dosis, wie der Experte betont, denn bei unbefriedigendem Ergebnis einer Phase-III-Studie gibt es in der Regel keine zweite Chance.

Daher wurden in einer Phase-II-Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern zunächst sowohl 30 mg (1- bzw. 2-mal täglich) als auch 60 mg (1- bzw. 2-mal täglich) Edoxaban im Vergleich zu Warfarin untersucht. Unter der einmal täglichen Dosierung von Edoxaban (30 und 60 mg) traten vergleichbar oder weniger Blutungen auf als unter Warfarin; interessanterweise erwies sich die einmal tägliche Gabe von 60 mg im Vergleich zur zweimal täglichen Applikation von 30 mg als vorteilhaft. Eine höhere Substanzexposition korrelierte mit einem erhöhten Blu-

tungsrisiko und zeigte die Bedeutung einer Dosiskorrektur. Aus diesen Erfahrungen resultierten die später in der Phase-III-Studie verwendeten einmal täglichen Dosierungen sowie das Regime der Dosisanpassung.

Mit den neuen oralen Antikoagulanzen gibt es heute gemäss Steffel exzellente Alternativen zu den Vitamin-K-Antagonisten, die sich in ihren pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften unterscheiden. Die grössere Flexibilität beziehungsweise Anpassung in der Dosierung in der ENGAGE-AF-TIMI-Studie (siehe *Kasten*) könnte sich als vorteilhaft erweisen, so der Experte.

Quelle: «The New Area of Anticoagulation – Achievements and Challenges», Satellitensymposium Daiichi Sankyo, Cardiology Update in Davos, 13. Februar 2013.

ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie

In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie, der bisher grössten Outcome-Studie im Bereich Vorhofflimmern, werden alles in allem gut 21 000 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern abhängig von CHADS₂-Wert doppelblind randomisiert einmal täglich entweder mit 30 mg (CHADS₂ 2–3) oder 60 mg Edoxaban (CHADS₂ 4–6) oder mit Warfarin behandelt, um die Ebenbürtigkeit des Faktor-Xa-Hemmers zu zeigen. Die mittlere Dauer des Follow-ups beträgt 24 Monate. In dieser Untersuchung wurde explizit die erwartete Substanzexposition miteinbezogen, wie Prof. Dr. John Camm, London, darlegte. Risikoadaptiert wurde die Dosierung in den beiden Edoxabangruppen in folgenden Fällen halbiert: bei Auftreten einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatininclearance zwischen 30 und 50 ml/min), einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder begleitender Gabe starker P-Glykoprotein-Hemmer wie Verapamil, Quinidin oder Dronedaron. Diese Anpassung konnte nicht nur zum Zeitpunkt der Randomisierung, sondern zu jedem Zeitpunkt im Studienverlauf erfolgen. Diese Strategie kann dazu beitragen, individuell jeweils die beste Dosierung auszuwählen.