

Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban ist in der Therapie und Sekundärprävention von tiefen Beinvenenthrombosen und Pulmonalembolien sicherer und ebenso wirksam wie Warfarin. Non-Inferiority hinsichtlich der Wirksamkeit sowie überlegene Sicherheit – das zeigen die Ergebnisse der Phase-3-Studie HOKUSAI, die in Amsterdam präsentiert wurde.*

Bereits für mehrere Substanzen aus der Klasse der neuen Antikoagulantien (NOAK) konnte im Vergleich zu den nach wie vor als Standardtherapie geltenden Vitamin-K-Antagonisten überlegene Sicherheit bei gleicher Wirksamkeit gezeigt werden. Allerdings gäbe es bei diesen Non-Inferiority-Studien Zweifel, ob Patienten mit schweren Thrombosen in diesen Kollektiven ausreichend repräsentiert waren, so Prof. Dr. Harry Büller vom Academic Medical Center in Amsterdam. Büller präsentierte im Rahmen einer Hot-Line-Session die Ergebnisse der globalen Phase-3-Studie HOKUSAI-VTE, die die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Faktor-Xa-Inhibitors Edoxaban in der Behandlung und Prävention rezidivierender akuter symptomatischer tiefer Venenthrombosen (TVT) und/oder Lungenembolien (LE) untersuchte.

Besonderes Studiendesign

Als Vergleichssubstanz diente – wie auch in den Zulassungsstudien der anderen NOAK – der Vitamin-K-Antagonist Warfarin. Allerdings unterschied sich HOKUSAI-VTE hinsichtlich des Studiendesigns: So war unmittelbar nach dem Auftreten des venös-thrombotischen Ereignisses eine Heparin-Behandlung erlaubt und wurde in beiden Studienarmen auch durchgeführt. Um die Sicherheit zu erhöhen, sollte zudem die Dosis des NOAK bei Anzeichen eines erhöhten Blutungsrisikos jederzeit halbiert werden. Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren rezidivierende symptomatische VTE (3,2% unter Edoxaban vs. 3,5% unter Warfarin). Damit wurde Non-Inferiority gezeigt und numerische Überlegenheit erreicht (3,2

Edoxaban: Ein neues NOAK bewährt sich in Phase III

vs. 3,5%; HR: 0,89; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Im Hinblick auf den primären Sicherheitsendpunkt, die Rate an klinisch relevanten Blutungen, war Edoxaban gegenüber Warfarin signifikant überlegen (8,5 vs. 10,3%; HR: 0,81; $p = 0,004$ für Überlegenheit). In der Warfarin-Gruppe traten zehn tödliche Blutungen auf, unter Edoxaban zwei. In der Warfarin-Gruppe kam es zu 18 intrakraniellen Blutungen (davon 6 tödlich), unter Edoxaban 5 (keine davon tödlich) (1).

Auch schwer Erkrankte profitieren

Büller unterstrich, dass in HOKUSAI-VTE auch sehr schwer erkrankte Patienten eingeschlossen waren und sich die Ergebnisse der Gesamtpopulation auch in dieser Subgruppe bestätigten. Mehr noch: Bei Patienten mit Pulmonalembolien wurde unter Edoxaban im Vergleich zu Warfarin nicht nur ein signifikant reduziertes Blutungsrisiko, sondern auch bessere Wirksamkeit gesehen. Bei Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen ($n = 4921$) war die Inzidenz an VTE-Rezidiven im Edoxaban- und Warfarin-Arm vergleichbar (3,4 vs. 3,3%; HR: 1,02), während sie bei Patienten mit Pulmonalembolien ($n = 3319$) unter der Behandlung mit Edoxaban im Vergleich zu Warfarin numerisch geringer war (2,8 vs. 3,9%; HR: 0,73). Offenbar schneidet Edoxaban umso besser ab, je schlechter es den Patienten geht. Für die am schwersten betroffenen Patienten (mit schwerer Pulmonalembolie und nachgewiesener rechtsventrikulärer Dysfunktion) wurde in einer Subgruppenanalyse sogar eine deutliche Überlegenheit des Faktor-Xa-Inhibitors nachgewiesen. Sie zeigten versus Warfarin ein um 48 Prozent reduziertes Risiko einer rezidivierenden symptomatischen VTE (3,3 vs. 6,2%; HR: 0,52). Statistische Auswertungen zeigen, dass die numerisch überlegene Wirksamkeit im Gesamtkollektiv

von den besonders guten Erfolgen bei den gefürchteten Pulmonalembolien getrieben wurde.

Reno Barth

*Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban wird gegenwärtig in einem globalen klinischen Entwicklungsprogramm in mehreren Indikationen untersucht. In der Schweiz besteht derzeit in keiner Indikation eine Zulassung.

Referenzen:

1. Büller, H et al. Edoxaban versus Warfarin for the treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013.

Quelle: «Treatment of venous thromboembolism, the Hokusai VTE study», Hot Line I: Late Breaking Trials on Thrombosis, ESC, 1. September 2013 in Amsterdam.

HOKUSAI-VTE: Bislang grösste Studie zur VTE

Die Studie HOKUSAI-VTE wurde nach dem grossen japanischen Maler Katsushika Hokusai, einem Klassiker aus dem 18. Jahrhundert, berühmt durch seine Farbholschnitte, benannt. Mit 8292 Patienten aus 439 Prüfzentren in 37 Ländern ist HOKUSAI die bislang grösste Studie zur VTE. Die praxisnahe Auswahl der Studienpopulation bezog sich auf die Schwere der venös-thrombotischen Ereignisse sowie den zum Teil sehr schlechten Gesamtzustand der Patienten. Die Behandlungsdauer war mit 3 bis 12 Monaten den klinischen Gepflogenheiten entsprechend flexibel. Auch konnte ein Teil der Studienpopulation wegen besonderer Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, geringem Körpergewicht oder Komedikation nicht mit der vollen Dosis des NOAK behandelt werden. Diese Patienten erhielten statt 60 mg Edoxaban einmal täglich nur 30 mg und zeigten ähnlich gute Resultate wie das Gesamtkollektiv. Unter 30 mg Edoxaban ($n = 733$) traten im Vergleich zu Warfarin ($n = 719$) weniger VTE-Rezidive auf (3,0 vs. 4,2%; HR: 0,73). Die Rate an klinisch relevanten Blutungen war unter 30 mg Edoxaban signifikant niedriger als unter Warfarin (7,9 vs. 12,8%; HR: 0,62).