

Orale Antikoagulation mit direkten Faktor-Xa-Inhibitoren: Was bringt die Zukunft?

St. Gallen, Schweiz (2. Februar 2012) – Die Behandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) sind eine Herausforderung an Arzt und Patient, wie Prof. Dr. Paul Kyrle, Wien, auf einem von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veranstalteten Symposium anlässlich der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) darlegte. Die bisher eingesetzten Medikamente – Heparin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – weisen deutliche Nachteile in der Anwendung auf. Daher wurden und werden Wirkstoffe, wie beispielsweise die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren entwickelt, wie PD Dr. Jan Steffel, Zürich, erklärte. Diese neuen oralen Antikoagulanzen zeigten in den Studien deutliche Vorteile gegenüber Heparin und VKA, berichtete Prof. Dr. Sebastian Schellong, Dresden: Edoxaban* beispielsweise zeichne sich durch schnellen Wirkungseintritt, kurze Halbwertszeit, keine Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen und sehr geringe Wechselwirkungsrate mit anderen Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln aus.^{1,2}

Die Wirksamkeit von Edoxaban im Vergleich zur Standardtherapie bei tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE) wird zurzeit in der HOKUSAI-VTE-Studie untersucht.³ Eine weitere Studie mit 21.107 Patienten zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern, das eine häufige Ursache für VTE darstellt, ist ENGAGE AF-TIMI 48.⁴ Hier werde Edoxaban in zwei unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zur Standardbehandlung Warfarin (VHF) untersucht, berichtete Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Darmstadt. Die neuen oralen Antikoagulanzen könnten zukünftig eine Therapieoption zur Behandlung und

Sekundärprophylaxe von VTE darstellen, lautete das Fazit von Prof. Dr. Christoph Bode, Freiburg.

Eine vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes (Hyperkoagulabilität) kann zu thromboembolischen Ereignissen, also zur Bildung von Thrombosen und/oder Embolien führen. Die häufigste Ursache dafür sei eine gesteigerte Aktivierung der Blutgerinnung, erläuterte Prof. Kyrle. Die VTE manifestiert sich klinisch als tiefe Venenthrombose und als Lungenembolie. Eine TVT tritt jährlich bei ca. 90–130 von 100.000 Menschen erstmals auf. Bei Krankenhauspatienten liegt die maximale Inzidenz deutlich höher, schwankt jedoch extrem stark zwischen 10 % und 80 %.⁵ Schätzungsweise versterben EU-weit jährlich über 500.000 Patienten infolge einer VTE.⁶ Eine häufige Ursache für thromboembolische Ereignisse ist Vorhofflimmern: In Deutschland sind etwa 800.000 Menschen betroffen, Tendenz stark steigend.^{7,8} Diese Patienten hätten ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko⁷, so Prof. Kyrle weiter.

Nachteile der etablierten Wirkstoffe führen zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen

Zur Behandlung und Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen stehen verschiedene Antikoagulanzen zur Verfügung, deren Anwendung jedoch

durch verschiedene Nachteile eingeschränkt wird. VKA und Heparine sind seit über 50 Jahren eingesetzte Wirkstoffe. Die heute bevorzugten niedermolekularen Heparine sind einfacher anzuwenden, leichter zu dosieren und besser verträglich als unfraktioniertes Heparin. Heparine müssen jedoch parenteral appliziert werden und können eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) auslösen. VKA werden oral gegeben, haben aber ein enges therapeutisches Fenster, zeigen eine starke Variabilität bei der notwendigen Dosierung sowie zahlreiche Wechselwirkungen mit Arznei- und Nahrungsmitteln. Aus den genannten Gründen müssen die Gerinnungsparameter regelmäßig kontrolliert werden. Dies führe bei vielen Patienten zu einer geringen Akzeptanz der Therapie, sodass sie längerfristig einem erhöhten Blutungs- oder Thromboserisiko ausgesetzt wären, gab Prof. Kyrle zu bedenken. Ein idealer Wirkstoff zur Antikoagulation müsse daher vielfältigen Anforderungen genügen, so Prof. Kyrle weiter, was schließlich zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen geführt habe.

Neue orale Antikoagulanzen vereinfachen Prophylaxe von Thromboembolien und Schlaganfall

Die neuen oralen Antikoagulanzen hemmen einzelne Gerinnungsfaktoren wie Faktor II (Thrombin) oder den aktivierten Faktor X (FXa). Ein Vertreter der Thrombinhemmer ist Dabigatran. Zu den FXa-Inhibitoren zählen Edoxaban*, Rivaroxaban und Apixaban. Ein erheblicher Vorteil dieser Substanzen im Vergleich zu den VKA bestehe darin, so Prof. Kyrle, dass aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften keine Gerinnungskontrollen nötig seien und zudem Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln nur äußerst selten aufträten. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz dürften diese

Substanzen allerdings nicht erhalten und ein direktes Antidot im Falle von schweren Blutungen stehe bislang für keine der Substanzen zur Verfügung, fügte Prof. Kyrle an.

Vergleichbare Effektivität der neuen oralen Antikoagulanzen bei akuter VTE

Die akute VTE wird in der Regel mit niedermolekularem Heparin behandelt. Überlappend werden VKA für mindestens drei Monate gegeben, wobei ein INR-Bereich von 2,0–3,0 erreicht werden sollte. VKA haben einen langsamen Wirkungseintritt und eine lange Halbwertszeit, daher ist oft eine Überbrückung zu Beginn mit Heparin, das nur für die Kurzzeittherapie geeignet ist, erforderlich. Prof. Schellong erklärte die deutlichen Vorteile der neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber Heparin und VKA: schneller Wirkungseintritt, kurze Halbwertszeit und keine Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen. Der Thrombininhibitor Dabigatran und die Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban unterscheiden sich vor allem in der Bioverfügbarkeit und der renalen Eliminationsrate. Bislang abgeschlossene Studien (RE-COVER9, EINSTEIN10) hätten für Dabigatran und Rivaroxaban eine mit Warfarin zumindest vergleichbare Effektivität bei geringerer bis gleicher Blutungsinzidenz gezeigt, so Prof. Schellong.

Er berichtete weiter über die randomisierte, doppelblinde Studie HOKUSAI VTE3,

in der Edoxaban mit Warfarin in der Behandlung der symptomatischen TVT und/oder LE verglichen wird. Es soll gezeigt werden, dass Edoxaban der Standardtherapie ebenbürtig ist (non-inferiority Design). HOKUSAI VTE umfasst 7.500 Patienten in 40 Ländern (450 Zentren) und soll 2012 abgeschlossen sein. Die Patienten erhalten zuerst Heparin und dann entweder Edoxaban 60 mg/Tag oder Warfarin. Die Beobachtungszeit beträgt 3, 6 oder 12 Monate. Primärer Wirksamkeitsendpunkt ist eine symptomatische VTE (Kombination aus TVT, nicht tödlicher LE und tödlicher LE). Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Kombination aus symptomatischer Venenthrombose, LE und Tod. Der Sicherheitsendpunkt ist die schwere oder klinisch relevante Blutung.

Dosisfindungsstudie mit Edoxaban zur Optimierung der Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Um das Schlaganfallrisiko und die Gesamtsterblichkeit bei VHF-Patienten zu reduzieren, muss eine Antikoagulation durchgeführt werden, erläuterte Prof. Bauersachs. Die neuen oralen Antikoagulanzen werden und wurden bei diesen Patienten in klinischen Phase-III-Studien geprüft, um festzustellen, ob die bei der Behandlung mit VKA auftretenden Probleme reduziert werden können. Ein Phase-III-Studienprogramm mit zwei Dosierungen eröffnete die Möglichkeit, die Dosis hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen zu optimieren, so Prof. Bauersachs weiter. Dies erfolge beispielsweise in der Studie ENGAGE AF-TIMI 484 mit Edoxaban im Vergleich zu Warfarin zur Antikoagulation bei VHF. In ENGAGE AF-TIMI 48 werden für Edoxaban die Dosierungen 30 mg 1 x täglich und 60 mg 1 x täglich eingesetzt. Die Kontrollgruppe erhält Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0. Eine Dosisanpassung von Edoxaban erfolgt u. a. bei

Niereninsuffizienz (15 mg statt 30 mg, 30 mg statt

60 mg).⁴

Die bisherigen Studienergebnisse mit den neuen oralen Antikoagulanzen seien vielversprechend ausgefallen, so Prof. Bode. Es zeichne sich ab, dass diese Substanzen, wie beispielsweise die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren, eine geeignete Therapieoption bei VHF und VTE darstellen könnten, resümierte der Kardiologe.

Anmerkung

* Edoxaban ist in der europäischen Union und in der Schweiz bisher nicht zugelassen. Daiichi Sankyo wird Edoxaban weltweit als potenzielle neue Therapie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern und Therapie und Prävention rezidivierender VTE weiter entwickeln.

Informationen über Edoxaban

Edoxaban ist ein einmal täglich einzunehmendes gerinnungshemmendes Mittel, das direkt den Faktor Xa hemmt, einen wichtigen Faktor im Gerinnungsprozess. Daiichi Sankyo wird Edoxaban weltweit als potenzielle neue Therapie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern und Therapie und Prävention rezidivierender VTE weiter entwickeln. Daiichi Sankyo verfügt über eine mehr als 25-jährige Erfahrung im Bereich der Erforschung der Faktor-Xa-Hemmung.

Informationen über Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist ein unnormaler Rhythmus des Herzes.¹¹ Das Herz hat vier Räume – zwei Vorhöfe (Atrien) und zwei Kammern (Ventrikel).¹² Die Vorhöfe pumpen Blut in die Ventrikel und diese wiederum treiben das Blut in den Körper; Vorhöfe und Kammern müssen in der richtigen rhythmischen Reihenfolge zusammenarbeiten, um das Blut möglichst effektiv mit jedem Herzschlag durch den Körper zu leiten.¹²

Ein gesundes Herz pumpt Blut in einem regelmäßigen Rhythmus – es kann schnell oder langsam schlagen, aber das Intervall zwischen den Schlägen ist immer das gleiche.¹² Leidet ein Patient unter Vorhofflimmern, feuern die Herzmuskelzellen eine Vielzahl elektrischer Impulse an die Vorhöfe ab und setzen so den normalen, kontrollierenden „Timer“ im Herz außer Kraft.¹² Wenn dies passiert, ziehen sich die Vorhöfe sehr schnell – jedoch nur partiell – zusammen, und die Effektivität der Pumpleistung sinkt.¹²

Wird zu wenig Blut aus den Vorhöfen heraustransportiert, stagniert der Blutfluss und es kann zu Blutgerinnseln kommen. Diese Gerinnsel können sich lösen und über den Blutstrom ins Gehirn gelangen, wo sie dann möglicherweise einen Schlaganfall verursachen.¹²

Über venöse Thromboembolie

Venöse Thromboembolie (VTE) ist ein Begriff, mit dem die Bildung eines Blutgerinnsels und die Verengung einer Vene oder Lungenarterie durch ein Blutgerinnsel beschrieben wird. Tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) sind Formen der VTE. TVT ist ein Blutgerinnsel in einer der tiefen Venen der

Beine oder des Beckens. Eine LE wird durch ein Blutgerinnsel verursacht, das in die Lunge wandert und in die Lungenarterien gelangt.

Über Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo entwickelt und produziert innovative Arzneimittel, um wirksame Therapien für bislang unzureichend behandelte Krankheitsbilder anbieten zu können. Das gilt für Patienten in Industriestaaten ebenso wie für Menschen in Schwellen- und Entwicklungsländern. Der Konzern ist 2005 aus der Fusion der beiden japanischen Traditionsunternehmen Daiichi und Sankyo entstanden und gehört heute mit einem Jahresumsatz von fast 8,5 Milliarden Euro zu den 20 führenden Pharmakonzernen der Welt. Das Unternehmen vermarktet Arzneimittel gegen Hypertonie, Hyperlipidämie und bakterielle Infektionen. In seiner Forschung und Entwicklung konzentriert sich Daiichi Sankyo auf neuartige Therapien in den Bereichen thrombotische Erkrankungen, Onkologie, Herz/Kreislauf und Stoffwechselerkrankungen.

Mit dem „Hybridmodell“ hat Daiichi Sankyo eine Konzernstrategie entwickelt, die den unterschiedlichen Bedürfnissen der Patienten in den verschiedenen Arzneimittelmärkten gerecht werden und Wachstumsmöglichkeiten nutzen soll.

Der Hauptsitz des Unternehmens ist Tokio. Seine Europazentrale befindet sich in München. Daiichi Sankyo Europe besitzt Niederlassungen in zwölf europäischen Ländern sowie eine globale Fertigungsstätte in Pfaffenhofen, Deutschland.

Weitere Informationen finden Sie unter www.daiichi-sankyo.de

Referenzen

1. Camm AJ, Bounameaux H. Drugs 2011; doi: 10.2165/11595540-000000000-00000 0012- 6667/11/0000-0000/\$55.55/0
2. Mendell J et al. J Clin Pharmacol 2010; 51(5): 687–94
3. Bounameaux H. HOKUSAI VTE, ESC Congress, Stockholm, 31. August 2010
4. Ruff CT et al. Am Heart J 2010; 160: 635–641
5. AWMF S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) März 2009
6. Cohen AT et al. Thromb Haemost 2007; 98(4): 756–764
7. Kompetenznetz Vorhofflimmern. <http://www.kompetenznetzvorhofflimmern.de/patienten/patienteninformation/volkskrankheitvorhofflimmern/index.php> - 09.12.2010
8. ESC Guidelines AF European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429

9. Schulman S et al. N Engl J Med 2009; 361: 2342–2352
 10. EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499–2510
 11. NHS Clinical Knowledge Summaries. http://www.cks.nhs.uk/atrial_fibrillation/view_whole_topic - (Zugriff August 2011)
 12. Patient.co.uk. <http://www.patient.co.uk/pdf/pilsL10.pdf> (Zugriff Dezember 2011)
-

Quelle: Daiichi Sankyo, 02.02.2012 (tB).