Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Direkte orale Faktor-Xa-Inhibition als potenzielle Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten

Die Diagnostik und Therapie des Vorhofflimmerns hat in den vergangenen Jahrzehnten einen enormen Wandel durchlaufen. Nach wie vor nimmt jedoch die Antikoagulation eine zentrale Position im Behandlungsalgorithmus ein. Der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban wird derzeit im Rahmen eines umfassenden Studienprogramms unter anderem in dieser Indikation getestet.

„Bei kaum einer anderen Erkrankung hat sich das Management in einem kurzen Zeitraum dermaßen verändert wie beim Vorhofflimmern“, betonte Prof. Dr. Thomas Meinertz, Universitäres Herzzentrum Hamburg. Auch die aktuellen ESC-Leitlinien beinhalten wieder einige Neuerungen (1). Beispielsweise wurde die Unterteilung (paroxysmal, persistierend, permanent) modifiziert: Im Bereich der persistierenden Form unterscheidet man heute ein kurzdauerndes (<1 Jahr) von einem langdauernden (>1 Jahr) Vorhofflimmern. Im Gegensatz zur permanenten Form ist die langdauernde Variante in den Sinusrhythmus konvertierbar.

„Beim Vorhofflimmern handelt sich um eine progrediente Erkrankung“, hob Meinertz einen wichtigen Punkt hervor. „Dieses Faktum muss dem Patienten kommuniziert werden.“ Meistens kommt es über Jahre (seltener über Wochen oder Monate) zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit. Aus der paroxysmalen Form entwickelt sich bei fehlender Therapie schließlich das permanente Vorhofflimmern.

Auf der Suche nach der optimalen Gerinnungshemmung

Die Bedeutung der Kausaltherapie steht außer Frage, nach wie vor besitzt die Antikoagulation allerdings zentralen Stellenwert. „Trotz moderner Antiarrhythmika und der Möglichkeit der Ablation bedürfen 80 bis 90 Prozent der Patienten einer gerinnungshemmenden Behandlung“, berichtete Meinertz.

Traditionell kommen am häufigsten Vitamin-K-Antagonisten zum Einsatz, welche Rezidivereignisse zwar hocheffizient verhindern, andererseits aber eine Reihe von Nachteilen aufweisen. „Das größte Problem ist das enge Fenster zwi-

Abb.: Blutungsereignisse unter verschiedenen Edoxaban-Dosierungen im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

schen Ineffektivität und Blutungsgefahr“, erklärte Prof. Dr. Christine Espinola-Klein, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz. Die hohe interindividuelle Streuung, Interaktionen mit anderen Pharmaka und Nahrungsmitteln sowie die langen An- und Abflutungszeiten erschweren darüber hinaus die Patienteneinstellung und das Vorgehen im Notfall.

Einige der neuen Substanzen kommen bereits dem Profil des „idealen“ Antikoagulans nahe, das oral gegeben werden kann, eine gute Steuerbarkeit aufweist und kein Monitoring erfordert. „Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban sind drei in Studien erprobte Faktor-Xa-Antagonisten“, erläuterte Espinola-Klein. Der direkte orale Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban besitzt eine gute Bioverfügbarkeit von über 45 Prozent; die Einnahme wird durch Nahrungsmittel kaum beeinflusst. „Da die Elimination nur zu einem Drittel über die Niere erfolgt, ergeben sich Vorteile bei nierenkranken Patienten.“ Bis dato wurden für Edoxaban keine signifikanten Medikamenteninteraktionen außer mit P-Glykoproteininhibitoren nachgewiesen.

Evaluierung im Rahmen des Studienprogramms

Edoxaban hat sich bereits als Thromboseprophylaxe im Zusammenhang mit orthopädischen Operationen bewährt (2).

Sicherheit und Dosisfindung bei Vorhofflimmern standen im Mittelpunkt einer Phase-II-Studie (3). „Edoxaban 30 mg und 60 mg einmal täglich waren mit Warfarin in Bezug auf die Häufigkeit von Blutungsereignissen vergleichbar“, berichtete Espinola-Klein (Abb.). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die internationale Phase-III-Studie ENGAGE AF-TIMI 48 initiiert, in deren Rahmen mehr als 21.000 Patienten mit Vorhofflimmern entweder Edoxaban 30 mg/d bzw. 60 mg/d oder Warfarin erhalten. Der Endpunkt setzt sich aus Insulinen und systemischen Embolien zusammen. Espinola-Klein: „Von allen bisher bei Vorhofflimmern durchgeführten Studien ist ENGAGE AF-TIMI 48 die größte.“ Derzeit befindet sich die Untersuchung noch im Laufen, die Rekrutierung ist aber bereits abgeschlossen. ■

Dr. Judith Moser

Quelle: Educational Press Workshop der Fa. Daiichi-Sankyo anlässlich der 55. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., 17. Februar 2011, Wiesbaden

LITERATUR

- 1 Camm AJ et al. European Heart Journal (2010); 31: 2369–2429
- 2 Fuji T et al. J Thromb Haemost 2010; 8(11): 2458–2468
- 3 Weitz JL et al. Thromb Haemost 2010; 104: 633–641