

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

FRISC II: Dalteparin und Frühintervention bei Patienten mit instabilem Koronarsyndrom

Hödl R, Klein W

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(7-8), 313-316

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

FRISC II: DALTEPARIN UND FRÜH-INTERVENTION BEI PATIENTEN MIT INSTABLEM KORONARSYNDROM

EINLEITUNG

Niedermolekulare Heparine (LMWH = low molecular weight heparin) haben ihren Stellenwert in der Behandlung des instabilen Koronarsyndroms bereits seit einiger Zeit bewiesen. Dennoch blieben bisher zahlreiche Fragen um die Therapie mit dieser neuen Medikamentengruppe offen. Einen weiteren Beitrag zur Klärung der bisher unklaren Punkte liefert die FRISC II-Studie: LMWH und Frühintervention dürften dem bisherigen Regime mit unfraktioniertem Heparin und konservativer Therapie der akuten Phase überlegen sein. Eine weitere Frage stellt sich mit der Dauer der Behandlung. Auch hierfür konnte die FRISC II-Studie neue Anhaltspunkte liefern.

PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG VON LMWH

Um die pharmakologische Wirkung der LMWHs verstehen zu können, empfiehlt sich ein kurzer Blick auf unfraktioniertes Heparin (UFH), welches in seinem Wirkmechanismus auch die Basis der LMWHs darstellt: Durch die Aktivierung von Antithrombin III (ATIII) kommt es zu einer Inhibition sowohl von Thrombin als auch von Faktor Xa. Die Thrombinhemmung ist nicht nur wegen ihrer antikoagulatorischen Wirkung von Bedeutung, sondern auch deswegen, da es sich bei Thrombin um einen starken Vasokonstriktor und Plättchenaktivator handelt. Da durch UFH sowohl Thrombin (= Faktor IIa) als auch Faktor Xa gleich stark gehemmt werden, spricht man von einer anti-Xa/anti-IIa-Ratio von 1. In

dieser Ratio zeigt sich bereits der erste Unterschied zu den LMWHs: Diese haben als Reinsubstanz unterschiedliche anti-Xa/anti-IIa-Ratios durch ein Überwiegen ihrer Wirkung auf Thrombin. Ein weiterer pharmakologischer Unterschied zum UFH liegt in ihrer besseren Bioverfügbarkeit (durch eine schwächere Plasma- und Gewebeproteinbindung), welche eine halbtägige s.c.-Applikation ermöglicht.

DATENLAGE VOR FRISC II

Ohne detailliert auf die pharmakologischen Unterschiede eingehen zu wollen, zeigte sich die Überlegenheit der LMWHs über UFH auch in den Resultaten von klinischen Studien: Bereits 1995 gelang es Gurfinkel et al. [1], nachzuweisen, daß das Outcome von Patienten mit instabiler Angina pectoris (UAP) durch die Behandlung mit Nadroparin und Aspirin im Vergleich zu UFH und Aspirin oder Aspirin alleine verbessert werden kann. Die FRIC-Studie (Klein et al. [2]) verglich erstmals Dalteparin mit UFH in deren Wirkung auf Patienten mit instabilem Koronarsyndrom. Innerhalb der Akutphase von sechs Tagen zeigte Dalteparin die gleiche Wirksamkeit wie UFH. Eine weitere Behandlung mit Dalteparin bis zu 45 Tagen (7500 IE s.c. einmal tgl.) verglichen mit der alleinigen Behandlung durch Acetylsalicylsäure (ASS) brachte keinen zusätzlichen Effekt hinsichtlich des Risikos, ein koronares Ereignis zu erleiden. Noch günstiger für Dalteparin fielen die Ergebnisse der ersten FRISC-Studie (Wallentin et al. [3]) aus: Bei vergleichbarem Design kam es in der Akutphase zu einer relativen Risikoreduktion von 63 % (bzw.

3 % absolut, $p = 0,001$) hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod oder Herzinfarkt (MI). In der Langzeitbehandlung kam es ebenfalls zu einer relativen Risikoreduktion unter Dalteparin von 25 %, welche jedoch keine Signifikanz mehr erreichte (Doppelendpunkt Tod und MI, $p = 0,07$). Untersucht man jedoch die Subgruppe mit erhöhtem Troponin-T, zeigt sich auch hier eine signifikante absolute Risikoreduktion zum Zeitpunkt 40 Tage: 14,2 % verglichen mit 7,4 %; $p < 0,01$. In der ESSENCE-Studie [4, 5] konnte für Enoxaparin ein ähnlicher Langzeiteffekt beobachtet werden: Ohne genau auf das Studiendesign eingehen zu wollen, zeigte sich eine tendenzielle Risikoreduktion in der Langzeitbehandlung von 20,4 % (relativ) bezüglich des Doppelendpunktes Tod und MI sowie von 15,0 % bzgl. des dreifachen Endpunktes Tod, MI und Bedarf nach dringender Revaskularisation. Vergleichbare Resultate für Enoxaparin zeigten sich auch in der TIMI-11-B Studie [6].

Vor dem Hintergrund dieser Daten entstand die FRISC II-Studie [7, 8] von der schwedischen Arbeitsgruppe um Lars Wallentin: Ziel dieser Studie war einerseits die Beantwortung der Frage nach der Überlegenheit eines frühinvasiven Vorgehens bei instabilem Koronarsyndrom gegenüber einem eher konservativen Verfahren – eine Frage, die seit langem ohne eindeutige Antwort vor allem zwischen dem europäischen und amerikanischen Raum schwebt. Andererseits sollte der therapeutische Nutzen einer prolongierten Gabe von Dalteparin über 90 Tage im Vergleich zu Placebo untersucht werden, wobei die Dauertherapie eine halbtägige Applikation vorsah.

DAS STUDIENDESIGN UND DIE POPULATION

Eingeschlossen wurden 2457 Patienten in 58 schwedischen Zentren mit instabilem Koronarsyndrom (typische Klinik innerhalb der letzten 48 Stunden sowie ST-Senkung oder T-Inversion, erhöhte CK-MB oder positives Troponin-T). Die Population in beiden Armen war gut vergleichbar: Ca. ein Drittel der Patienten litt an Hypertonie, ebenso viele waren Raucher, etwa 12 % in beiden Armen waren Diabetiker, annähernd 60 % waren hyperlipidämisch. Etwa ein Fünftel hatte bereits einen Herzinfarkt durchgemacht. Es erfolgte zunächst ein konservativer Therapiebeginn, bei welchem alle Patienten ASS und open-label Dalteparin erhielten. Innerhalb von drei Tagen erfolgte die Randomisierung zum konservativen oder frühinvasiven Studienarm. Wenn dies aus klinischer Sicht erforderlich wurde, konnte auch in der konservativen Gruppe eine Intervention durchgeführt werden. Nach einer Ergometrie in der konservativen Gruppe erfolgte eine zweite Randomisierung, in welcher die Patienten der Langzeitbehandlung mit Dalteparin oder Placebo zugeordnet wurden. Diese wurde für 90 Tage doppelblind fortgesetzt. Die Dosierung erfolgte gewichts- und geschlechtsadaptiert: Frauen mit einem Gewicht von weniger als 80 kg und Männer leichter als 70 kg erhielten 5000 IE, alle anderen 7500 IE s.c. zweimal täglich.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang nicht nur die Frage nach dem besseren Therapieregime (konservativ vs. frühinvasiv), sondern auch jene nach der idealen Langzeitdosierung: Während in der FRIC- und in der

ersten FRISC-Studie eine einmal tägliche Dosierung gewählt wurde, wurde in TIMI-11-B zweimal täglich dosiert.

DIE ERGEBNISSE: KONSERVATIV VERSUS FRÜHINVASIV

Bezogen auf den primären Endpunkt Tod oder MI zeigte sich zum Zeitpunkt sechs Monate eine signifikante Risikoreduktion zugunsten der frühinvasiven Gruppe (Abb. 1): 9,4 % Ereignisse gegenüber 12,1 % in der konservativen Gruppe (relative Risikoreduktion von 22 %). Mehrere Punkte sind in diesem Zusammenhang beachtenswert: Beachtet man den Kurvenverlauf (Häufigkeit der Ereignisse) innerhalb der ersten Tage, so stellt man zunächst eine Überlegenheit der konservativen Strategie fest (Abb. 2). Dies dürfte sich in erster Linie durch das bekannte Interventionsrisiko erklären lassen. Nach etwa zwei Wochen gewinnt die frühinvasive Kurve die Führung und bleibt während des gesamten Beobachtungszeitraumes führend. Der Kurvenverlauf läßt auch für ein längeres Follow up

das vorteilhafte Abschneiden der frühinvasiven Gruppe erwarten. Aufgrund der Tatsache, daß GP IIb/IIIa-Antagonisten zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung (Juni 96 bis Mai 98) noch nicht zur ausgesprochenen Standardtherapie der interventionellen Kardiologie gehörten, erhielten nur zehn Prozent der Interventionspatienten diese Therapie. Bekanntermaßen kann das Interventionsrisiko bei instabilen Patienten durch deren Verabreichung jedoch massiv gesenkt werden. Es läßt sich daher erwarten, daß eine häufigere Verwendung von GP IIb/IIIa-Antagonisten (wie heute bereits üblich) den frühen Kurvenverlauf weiter zugunsten der invasiven Gruppe beeinflusst hätte.

Der nächste limitierende Faktor in der Beurteilbarkeit des Ergebnisses liegt im Zeitpunkt der Frühintervention: Diese sollte bis zum siebenten Tag nach Spitalweisung durchgeführt worden sein und erfolgte frühestens nach ein bis zwei Tagen. Dies entspricht nicht einer sofortigen Akutintervention, sondern eher dem in Europa in vielen Zentren ohnehin üblichen Procedere mit

Abbildung 1: Häufigkeit des kombinierten Endpunktes Tod oder MI in der konservativen und in der frühinvasiven Gruppe ($p < 0,05$)

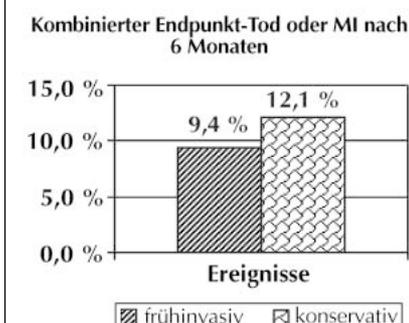
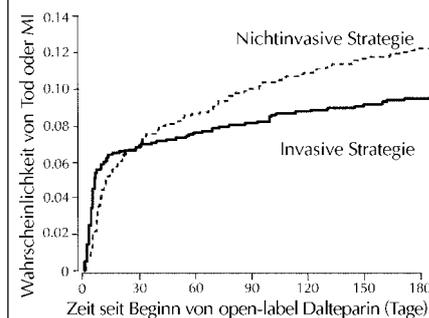


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit von Tod oder MI innerhalb von 6 Monaten in der frühinvasiven und in der konservativen Gruppe: Überkreuzen der Kurven in den ersten Wochen; nach [8]

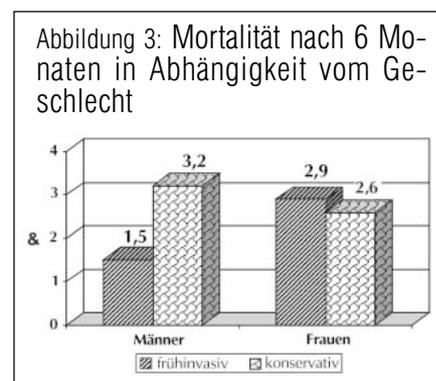


„cool down“ der Akutphase. Dieses Procedere scheint durch das FRISC II-Ergebnis bestätigt, eine Forderung nach einer sofortigen Intervention (vergleichbar mit dem Vorgehen bei akutem transmuralen MI) sollte daraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Weiters gilt es zu beachten, daß ein relativ hoher Anteil an „cross over“ auftrat: Während in der invasiven Gruppe 98 % der Patienten angiographiert wurden, waren es in der primär konservativen Gruppe 47 %. Diese erhielten die Koronarangiographie jedoch zu einem späteren Zeitpunkt (durchschnittlich nach 17 Tagen, vs. nach vier Tagen in der invasiven Gruppe). Angiographiert wurde in der konservativen Gruppe bei refraktärer oder rekurrrierender Angina trotz maximaler konservativer Therapie. Eine perkutane Intervention (PTCA, mit oder ohne Stent) oder eine koronare Bypassoperation (CABG) erhielten in der invasiven Gruppe 77,9 % der Patienten, verglichen mit 36,6 % in der konservativen Gruppe. Naturgemäß erfolgten auch die Interventionen wesentlich später im konservativen Arm. Die berechtigte Kritik wird nun dahingehen, daß der konservative Vergleichsarm nur zu ca. zwei Drittel ein solcher war. Dies sollte jedoch so interpretiert werden, daß ein rein konservatives Vorgehen in vielen Fällen unmöglich ist, und wenngleich diese Interventionen später erfolgten, sie oft unerlässlich sind. Hätte man auf weitere Angiographien bzw. Interventionen in der konservativen Gruppe verzichtet, wäre der Vorteil des invasiven Armes vermutlich noch deutlicher ausgefallen (wegen einer höheren konservativen Eventrate – intention to treat!). Bezüglich der Mortalität (als härtester Endpunkt) war nur ein ten-

denzieller Vorteil zugunsten der invasiven Gruppe zu beobachten: 2,9 % konservativ vs. 1,9 % frühinvasiv. Diese Tendenz dürfte aber auch durch eine sehr niedrige Rate an CABG-Toten, welche weder mit der klinischen Erfahrung, noch mit anderen Studien vereinbar ist, mitbegründet sein. Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang weiters geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei der Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht (Abb. 3) zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Vorteil für die invasive Gruppe bei den Männern (1,5 % invasiv vs. 3,2 % konservativ), jedoch sogar ein geringer Nachteil für die Frauen (2,9 % invasiv vs. 2,6 % konservativ). Die Erklärung hierfür dürfte in der unterschiedlichen Pathophysiologie der KHK zwischen Männern und Frauen liegen: Da die anginösen Beschwerden bei postmenopausalen Frauen ihren Ursprung oft auch in der eingeschränkten Gefäßreagibilität haben, ist eine koronare Intervention naturgemäß mit einem geringerem Benefit verbunden. Eine Bestätigung hierfür ist die Tatsache, daß der Anteil der Frauen ohne relevante Koronarstenose in der Angiographie wesentlich höher war als der der Männer (ca. 30 %).

Obwohl der letztgenannte Punkt eher für die konservative Therapie



spricht, scheint die Datenlage insgesamt positiv für das frühinvasive Vorgehen zu stehen. Nochmals erwähnt sei an dieser Stelle, daß es sich nicht um Akutinterventionen handelt, sondern daß einige Tage konservatives „Abkühlen“ der Intervention vorausgingen.

LANGZEITTHERAPIE MIT DALTEPARIN

In der zweiten Fragestellung galt es, den Nutzen einer Langzeittherapie mit Dalteparin zu untersuchen. Hierzu erfolgte wie eingangs erwähnt eine weitere Randomisierung zu einer 90tägigen Therapie mit Dalteparin oder Placebo. Unter Berücksichtigung der Doppelblindphase zeigte sich lediglich ein tendenzieller Vorteil für Dalteparin (8,0 % Tod oder MI vs. 6,7 %) zum definierten Endpunkt der Studie nach 90 Tagen. Nach 45 Tagen war der Vorteil jedoch signifikant: 3,7 % Ereignisse in der Dalteparingruppe im Vergleich zu 6,5 % im Placeboarm.

Von Interesse ist weiters das Ergebnis aufgeschlüsselt auf die vier Behandlungsgruppen (Tabelle 1): Das beste Outcome zeigte die invasive Dalteparingruppe, das schlechteste die konservative

Tabelle 1: Kombiniertes Endpunkt Tod oder MI je nach Therapiearm: ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Placebo und Dalteparin zeigt sich nur in der konservativen Gruppe.

Gruppe	Ereignisse
Placebo/konservativ	12,7 %
Dalteparin/konservativ	11,5 %
Placebo/invasiv	9,8 %
Dalteparin/invasiv	9,2 %

Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen Dalteparin und Placebo zeigte sich nur in der konservativen Gruppe, in der invasiven war der Unterschied nur tendenziell.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zusammenfassung und kritische Beurteilung aller Ergebnisse der FRISC II-Studie sprechen eher für das frühinvasive Vorgehen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Frühinvasiv ist jedoch nicht gleichzusetzen mit Akutintervention, sondern schließt eine vorangehende Phase der medikamentösen Therapie mit ASS und LMWH ein. Was die Dauer der LMWH-Therapie betrifft, kann folgendes gesagt werden: Die steilste Divergenz zwischen Placebo- und Dalteparinkurve ergab sich in den ersten beiden Wochen nach der Verblindung, der Vorteil blieb signifikant bis zum Tag 45. Dar-

aus ergibt sich auf jeden Fall die Indikation zur Behandlung für drei Wochen, drei weitere Wochen LMWH-Therapie erscheinen sinnvoll (z. B. Überbrückung bis zur CABG-OP). Zu betonen ist die im Vergleich zur Akutphase reduzierte, jedoch zweimal täglich verabreichte Dosis.

Literatur:

1. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313–8.
2. Klein W, Buchwald A, Hillis SE et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study*. *Circulation* 1997; 96: 61–8.
3. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–8.
4. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *Efficacy*

and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.

5. Goodman S et al. One-year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin versus heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction). *Eur Heart J* 1998; 19: 50 (abstr. P477).

6. Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design and methods. *Am Heart J* 1998; 135: S353–S60.

7. Long term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet* 1999; 354: 701–7.

8. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet* 1999; 354: 708–15.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Ronald Hödl
Medizinische Universitätsklinik
Graz, Abt. f. Kardiologie
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)