

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Fondaparinux bei

Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Ein neues Antithrombin mit herausragenden Eigenschaften

Huber K, Höchtel T, Eberl M

Wojta J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(5-6), 132-138

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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.

Fondaparinux bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Ein neues Antithrombin mit herausragenden Eigenschaften

K. Huber¹, T. Höchtl¹, M. Eberl¹, J. Wojta²

Kurzfassung: Fondaparinux, ein synthetisches Pentasaccharid, führt zu einer indirekten Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa und behindert in der Folge die Bildung von Thrombin. Fondaparinux wurde als Vergleichssubstanz gegenüber unfractioniertem (Standard-)Heparin oder dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin in der Prophylaxe oder Therapie von venösen Thrombosen getestet. Zuletzt wurde Fondaparinux auch bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen (ACS) untersucht: bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebung (NSTEMI) waren sowohl die Blutungsrate als auch die Kurz- und Langzeitmortalität im Fondaparinuxarm (2,5 mg/Tag s. c.) signifikant geringer als in den Enoxaparin-behandelten Patienten (1 mg/kg KG 2x/Tag s. c.) (OASIS-5-Studie). Bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) war Fondaparinux in den Subgruppen der konservativ behandelten Patienten (ohne Reperfusion) und der Patienten, die eine pharmakologische Reperfusion erhielten (Thrombolyse) von Vorteil gegenüber Placebo oder unfractioniertem Heparin. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit STEMI, die einer

Akut-PCI unterzogen wurden, eine starke Tendenz zugunsten von unfractioniertem Heparin gegenüber Fondaparinux (OASIS-6-Studie). Daher wird Fondaparinux in den internationalen Richtlinien als das Antithrombin mit der günstigsten Risiko/Nutzen-Ratio bei NSTEMI aber auch bei STEMI-Patienten mit Ausnahme jener Patienten, die sich einer Akut-PCI unterziehen, empfohlen. Fondaparinux könnte schon in der nahen Zukunft die Heparine in diesen Indikationen weitgehend ersetzen.

Abstract: Fondaparinux, a New Antithrombin with Excellent Characteristics. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide, is an indirect inhibitor of coagulation factor Xa and inhibits thrombin formation. It has been tested as alternative drug in comparison with unfractionated heparin or the low-molecular-weight heparin enoxaparin in the prophylactic or therapeutic treatment of venous thrombosis. Recently, fondaparinux was also tested in patients

with acute coronary syndromes (ACS): in patients with non ST-elevation (NSTEMI) ACS bleeding rate and short and long-term mortality were significantly lower in the fondaparinux-arm (2.5 mg/day s.c.) when compared with enoxaparin-treated patients (1 mg/kg body weight twice daily s.c.) (OASIS-5 study). In patients with an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) fondaparinux was beneficial in conservatively treated patients (without reperfusion) and in patients undergoing pharmacological reperfusion (thrombolytic therapy) when compared with placebo or unfractionated heparin. However, there was a strong tendency for benefit in patients treated with primary PCI for unfractionated heparin in comparison with fondaparinux (OASIS-6 study). Accordingly, fondaparinux is recommended in the international guidelines as antithrombin agent with the most favorable risk/benefit ratio in NSTEMI patients as well as in STEMI patients except those who undergo primary PCI. Fondaparinux might replace heparins in these indications to a big extent already in near future. **J Kardiologie 2008; 15: 132–8.**

■ Einleitung

Ziel der heutigen wissenschaftlichen Forschung im Bereich antithrombotisch wirksamer Substanzen in der Herz-Kreislauf-Medizin ist es nicht mehr, nur eine höhere Effektivität einer neuen Substanz gegenüber der Standardtherapie nachzuweisen, sondern eine positive Beeinflussung des klinischen Nettoeffektes („net clinical benefit“), der neben thromboembolischen ischämischen Endpunkten auch schwere Blutungskomplikationen mit einbezieht [1]. Neue Entwicklungen auf dem Sektor der Antithrombine müssen sich gegenüber etablierten Substanzen wie z. B. unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularen Heparinen (NMH) hinsichtlich dieser Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter beweisen. Unter den NMHs hat sich in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckensenkung (NSTEMI-ACS, dazu gehört die instabile Angina pectoris ohne Auslenkung der Herzenzyme, iAP, und der Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt, NSTEMI) bisher vor allem Enoxaparin etabliert [2–4]. Beim akuten ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) gibt es unterschiedliche Vorgangsweisen: Wird eine Akut-PCI (perkutane koronare Intervention) durchgeführt, war bisher UFH das Mittel der ersten Wahl, während bei

Thrombolysetherapie nun auch sehr gute Daten für Enoxaparin als Begleit-Antithrombin vorliegen [5]. Der indirekte Faktor Xa-Hemmstoff Fondaparinux ist aufgrund überzeugender Sicherheitsdaten, die auch den klinischen Ausgang signifikant beeinflussen, mittlerweile in die jüngsten Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der amerikanischen und europäischen Herzgesellschaften aufgenommen worden [1, 6, 7]. Der vorliegende Artikel fasst die rezenten Ergebnisse dieses neuen Antithrombins übersichtsmäßig zusammen.

■ Pharmakologische Eigenschaften

Fondaparinux-Natrium (Fondaparinux) ist der erste einer neuen Klasse synthetisch hergestellter Faktor Xa-Hemmer und strukturell verwandt mit dem am Antithrombin bindenden Ende von NMH und UFH. Das Pentasaccharid bindet reversibel, nicht kovalent, und mit hoher Affinität an Antithrombin III (AT III), um die AT III-mediierte Hemmung von Faktor Xa zu katalysieren und so die Produktion von Thrombin, einer Schlüsselkomponente der Blutgerinnung, zu verhindern (indirekte Faktor Xa-Hemmung) (Abb. 1). Fondaparinux erhöht die Fähigkeit von AT III, spezifisch Faktor Xa zu inaktivieren, etwa um den Faktor 300 [8]. Die Hemmung von 1 U Faktor Xa verhindert die Bildung von ~ 50 U Thrombin [9, 10].

Fondaparinux unterscheidet sich strukturell von seinem natürlichen Pendant und bindet Dank einer Methylgruppe, die die anomeren Enden stabilisiert und unspezifische Bindungen an Plasmaproteine verhindert, mit höherer Affinität an AT III [8].

Eingelangt und angenommen am 5. März 2008.

Aus der 13. Med. Abt. mit Kardiologie und internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital und der 2. Universitätsklinik für Innere Medizin II (Kardiologie), Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, 3. Med. Abt. mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

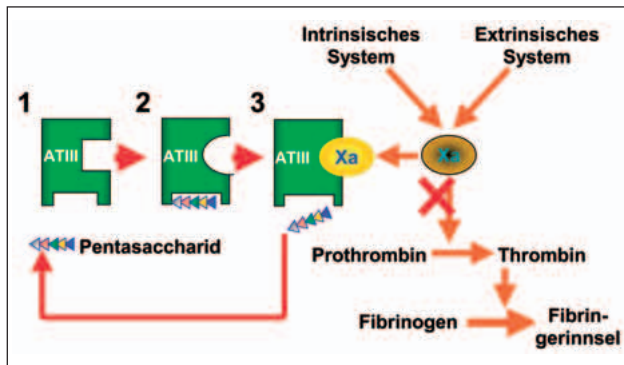


Abbildung 1: Wirkungsmechanismus der Pentasaccharide

Im Gegensatz zu direkten Thrombinhemmern verbleiben mit Fondaparinux Spuren von Thrombin im verletzten Gebiet und tragen so dazu bei, die basale Hämostase sicherzustellen. Das stellt eine mögliche Erklärung für das verbesserte Blutungsprofil von Fondaparinux dar. Außerdem interferieren Faktor Xa-Hemmer nicht mit den antikoagulatorischen Eigenschaften von Thrombin, die über die Aktivierung des Thrombomodulin/Protein-C-Pathways mediiert werden [10].

Fondaparinux wird nach subkutaner Anwendung vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100 %) und erreicht seine „Peak“-Plasmakonzentration bei jungen, gesunden Probanden 2 Stunden nach Applikation. Wegen der Eliminationshalbwertszeit von Fondaparinux von etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden, und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden und der eher geringen inter- und intraindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik, ist eine 1× tägliche Verabreichung s.c. ohne Laborkontrollen möglich. In vitro konnte gezeigt werden, dass es zwischen Fondaparinux und Plättchenfaktor 4 bzw. Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombopenie (HIT Typ II) zu keinen Interaktionen kommt. Zahlreiche Fallberichte bestätigen die gute Verträglichkeit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II [11]. Aus diesem Grunde ist Fondaparinux auch ein wichtiges Ersatzpräparat für UFH oder NMHs bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombopenie [12, 13].

Ein weiterer Vorteil von Fondaparinux gegenüber Heparinen ist die Tatsache, dass in vitro keine hemmende Wirkung auf Osteoblasten nachgewiesen werden konnte [14]. Knochen-

brüche – bedingt durch Osteoporose bei Langzeitapplikation – sind im Gegensatz zu Heparinen in der Langzeitgabe damit nicht zu erwarten.

■ Nicht-koronare Indikationen für Fondaparinux

Venöse Thromboembolie-Prophylaxe

Fondaparinux ist zugelassen für die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen (z. B. Hüft-, Knie-Totaleinsatz-Prothese, Hüftfraktur). Basis dafür sind 4 große, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien mit identem Studiendesign, in denen Fondaparinux mit Enoxaparin verglichen wurde [15–18]. Über 7000 Patienten, die eine Hüft- (EPHESUS [15], PENTATHLON 2000 [16]) oder Knieprothese (PENTAMAKS [17]) erhielten oder sich einer Hüftfrakturoperation (PENTHIFRA [18]) unterzogen, bekamen 2,5 mg Fondaparinux 1× täglich oder Enoxaparin 40 mg 1× täglich (Europa) bzw. 30 mg 2× täglich (USA). In diesen Studien konnte eine Reduktion venöser Thromboembolien um insgesamt 55,2 %, verglichen mit Enoxaparin, festgestellt werden [19].

Bei Patienten, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind (z. B. Karzinompatienten), beruht die Zulassung auf der PEGASUS-Studie [20], in der knapp 3000 Patienten Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich oder Dalteparin laut Zulassung erhielten. Bei der Gesamtpopulation zeigte sich lediglich ein Trend zu weniger venösen Thromboembolien (VTE) unter Fondaparinux, während die VTE-Rate unter Fondaparinux in der Subgruppe der Karzinompatienten signifikant (um 67,9 %) geringer war.

Die ARTEMIS-Studie [21] führte zur Zulassung von Fondaparinux für die Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, akute Atemwegserkrankungen, akute infektiöse bzw. entzündliche Erkrankungen). Diese Studie zeigt eine signifikante Reduktion (relative Risikoreduktion: 46,7 %) von VTE inkl. tödlicher Pulmonalembolien (absolute Risikoreduktion:

Tabelle 1: Ergebnisse der Studien zur Thromboseprophylaxe

Studie	Indikation	Behandlungsgruppen	Patienten (n)	VTE-Rate	RRR (%)	ARR (%)	p	Große Blutungen	p
Ephesus [15]	Hüft-TEP	Fonda 2,5 mg 1 x tgl. vs.	908	37 (4 %)	55,9	5,2	< 0,0001	47 (4,4 %)	0,11
		Enox 40 mg 1 x tgl.	919	85 (9 %)				32 (3,3 %)	
Pentathlon 2000 [16]	Hüft-TEP	Fonda 2,5 mg 1 x tgl. vs.	787	48 (6 %)	26,3	2,0	0,099	20 (2,2 %)	0,11
		Enox 30 mg 2 x tgl.	797	66 (9 %)				11 (1,0 %)	
Pentamaks [17]	Knie-TEP	Fonda 2,5 mg 1 x tgl. vs.	361	45 (12,5 %)	55,2	15,3	< 0,001	11 (2,1 %)	0,006
		Enox 30 mg 2 x tgl.	363	101 (27,8 %)				1 (0,2 %)	
Penthifra [18]	Hüftfraktur	Fonda 2,5 mg 1 x tgl. vs.	626	53 (8,3 %)	56,4	10,8	< 0,001	18 (2,2 %)	1,0
		Enox 40 mg 1 x tgl.	624	119 (19,1 %)				19 (2,3 %)	
Artemis [21]	Internistische Patienten	Fonda 2,5 mg 1 x tgl. vs.	321	18 (5,6 %)	46,7	4,9	0,029	1 (0,2 %)	1,0
		Plc	323	34 (10,5 %)				1 (0,2 %)	

Fonda: Fondaparinux; Enox: Enoxaparin; Plc: Placebo; VTE: venöse Thromboembolie; RRR: relative Risikoreduktion; ARR: absolute Risikoreduktion

1, %) mit Fondaparinux verglichen mit Placebo bei vergleichbarer Blutungsneigung (Tab. 1).

Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Fondaparinux ist für die Therapie der tiefen Venenthrombose und Pulmonalembolie zugelassen. In der MATISSE-TVT-Studie [22] zur Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) bekamen über 2200 Patienten mit symptomatischer TVT Fondaparinux (< 50 kg: 5 mg; 50–100 kg: 7,5 mg; > 100 kg: 10 mg) s.c. 1× täglich oder Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht (KG) 2× täglich für mindestens 5 Tage, jedoch auf jeden Fall so lange, bis die orale Antikoagulation (OAK) mittels Vitamin-K-Antagonisten auf eine INR von > 2 eingestellt war. Fondaparinux 1× täglich war in dieser Indikation ebenso wirksam und so sicher wie körpergewichtadaptiertes Enoxaparin 2× täglich.

Die MATISSE-PE-Studie [23] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux (< 50 kg: 5 mg; 50–100 kg: 7,5 mg; > 100 kg: 10 mg) s.c. 1× täglich in der Therapie der Pulmonalembolie beim hämodynamisch stabilen Patienten versus aPTT-adaptiertes UFH i.v. an über 2200 Patienten. Auch hier war Fondaparinux ebenso wirksam und sicher wie die Vergleichssubstanz.

■ Fondaparinux bei akuten Koronarsyndromen (ACS)

Nicht-ST-Hebungs-ACS (NSTEMI-ACS)

Die PENTUA-Studie [24] untersuchte die Wirkung von Fondaparinux bei Patienten mit NSTEMI. Im Vergleich zu Enoxaparin (1 mg/kg KG 2× täglich) wurden 4 Dosisregime von Fondaparinux (2,5 mg, 4 mg, 8 mg oder 12 mg 1× täglich) jeweils über 3–7 Tage zum Einsatz gebracht. Kombiniertes primärer Endpunkt war Tod, Myokardinfarkt oder Rezidiv-Ischämie nach 9 Tagen. Die Ergebnisse zeigten keine Dosis-Wirkungsbeziehung für Fondaparinux. Die geringste Rate an Ereignissen wurde in der Gruppe, die mit 2,5 mg Fondaparinux behandelt wurde, beobachtet – mit einem signifikanten Unterschied sowohl zur Enoxaparin-Gruppe als auch zu 4 mg und 8 mg Fondaparinux. Blutungen waren selten und nicht unterschiedlich in allen Gruppen (Abb. 2).

Die ASPIRE-Studie [25] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei elektiver oder akuter PCI. Die Patienten erhielten nach Randomisierung UFH, Fondaparinux 2,5 mg oder Fondaparinux 5 mg i.v. Mit 2,5 mg Fondaparinux traten tendenziell die wenigsten Blutungen auf, während beim primären Endpunkt (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, akute Revaskularisierung oder Notwendigkeit für GPIIb/IIIa-Antagonisten) keine Unterschiede beobachtet wurden. Ein signifikanter Vorteil für Fondaparinux konnte hinsichtlich einer anhaltenden Verminderung von zirkulieren-

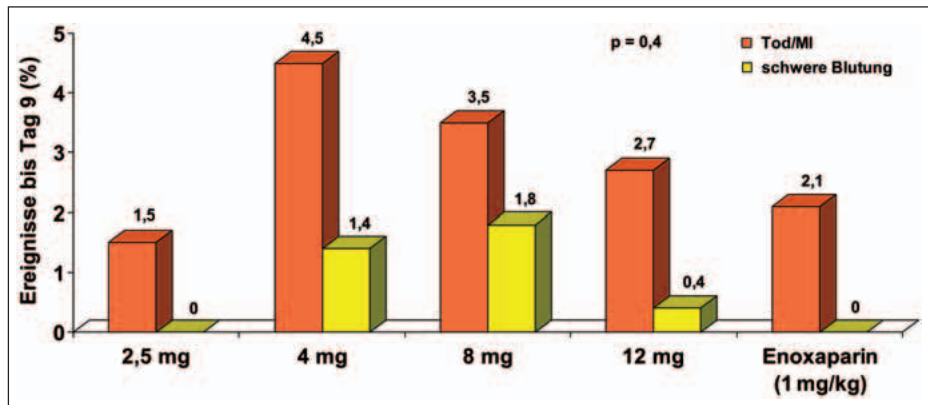


Abbildung 2: Ergebnisse der PENTUA-Studie (den unterschiedlichen Dosierungen von Fondaparinux ist ganz rechts Enoxaparin gegenübergestellt)

den Markern der Thrombinbildung (Prothrombin F1.2, Faktor VIIa) 6 und 12 Stunden nach PCI gezeigt werden. Bei den 233 mit Fondaparinux behandelten Patienten traten keine Katheterthromben auf.

OASIS 5 [26] ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde „Double dummy“-Studie, die an 20.078 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (iAP und NSTEMI) durchgeführt wurde. Ziele dieser Studie war es, die „non-inferiority“ von Fondaparinux verglichen mit Enoxaparin bei der Behandlung des NSTEMI-ACS zu zeigen und ferner festzustellen, ob Fondaparinux in der Verhinderung schwerer Blutungskomplikationen Enoxaparin in der in den Richtlinien empfohlenen Volldosis überlegen ist. Je nach lokaler klinischer Praxis erhielten die Patienten Aspirin, Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Antagonisten und koronare Interventionen. Sie wurden in eine Behandlungsgruppe mit Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich s.c. bis zu 8 Tagen oder in eine Behandlungsgruppe mit Enoxaparin 1 mg/kg KG s.c. 2× täglich für 2–8 Tage (bzw. 1 mg/kg KG s.c. 1× täglich bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) randomisiert (Abb. 3).

Der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt bestand aus Tod, Myokardinfarkt (MI) oder rezidivierender Ischämie (RI) bis Tag 9, der primäre Sicherheitsendpunkt aus schweren Blutungen bis Tag 9. Sekundäre Endpunkte waren Tod und MI bis Tag 9 sowie einzelne oder kombinierte ischämische Endpunkte und Blutungsraten nach 30 und 180 Tagen. Die Risiko-Nut-

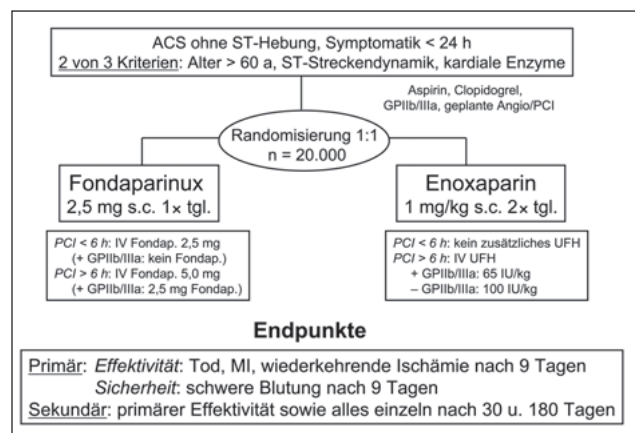


Abbildung 3: Design der OASIS-5-Studie

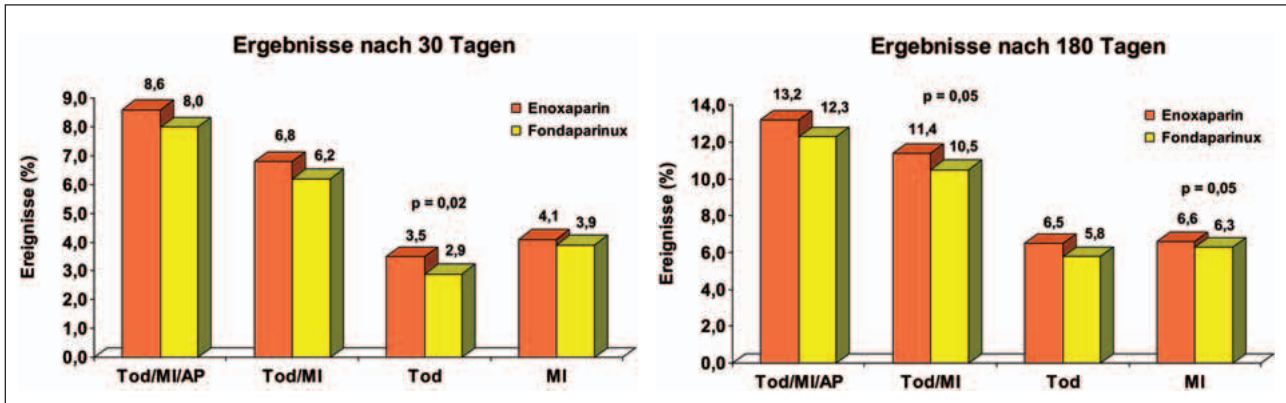


Abbildung 4: Klinisches Outcome der Patienten in der OASIS-5-Studie nach 30 und 180 Tagen (MI: Myokardinfarkt; AP: Angina pectoris)

Tabelle 2: Auftreten von Blutungskomplikationen in der OASIS-5-Studie nach 9 Tagen

	Enoxaparin	Fondaparinux	HR (95 %-CI)	p-Wert
Blutungen gesamt	7,0 %	3,2 %	0,44 (0,39–0,51)	< 0,0001
Schwere Blutungen	4,0 %	2,1 %	0,53 (0,45–0,62)	< 0,0001
TIMI „major bleeding“	1,3 %	0,7 %	0,54 (0,41–0,73)	< 0,0001
Leichte Blutungen	3,1 %	1,1 %	0,35 (0,28–0,43)	< 0,0001

zen-Analyse („net clinical benefit“) beinhaltete Tod, MI, RI und schwere Blutungen bis Tag 9.

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Fondaparinux 5,8 % vs. Enoxaparin 5,7 %), ebenso wenig beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt Tod oder MI bis Tag 9 (4,1 % vs. 4,1 %). Dieses Ergebnis bestätigt das Ziel, „non-inferiority“ für Fondaparinux verglichen mit Enoxaparin in der Behandlung des ACS nachzuweisen. Bis Tag 30 zeigte sich eine signifikante Reduktion der Todesfälle unter Fondaparinux (2,9 % vs. 3,5 % mit Enoxaparin; HR 0,83; p = 0,02), die auch noch nach 180 Tagen festgestellt werden konnte (5,8 % vs. 6,5 %; HR 0,89; p = 0,05) (Abb. 4).

Die Rate schwerer Blutungskomplikationen bis Tag 9 war signifikant geringer mit Fondaparinux (2,1 % vs. 4,0 %; HR 0,53; p < 0,001) (Tab. 2). Dieser Unterschied blieb während der Nachbeobachtungsphase erhalten und war konstant in allen Subgruppen zu beobachten. Auch alle anderen Arten an Blutungen konnten signifikant reduziert werden, sodass die Gesamtrate an Blutungen 3,3 % mit Fondaparinux und 7,3 % mit Enoxaparin betrug. Die Reduktion der Blutungsereignisse war unabhängig von der Nierenfunktion der Patienten.

Fondaparinux zeigte auch einen Netto-Benefit (Tod/MI/RI/große Blutungen) bis Tag 9 (primärer Endpunkt) verglichen mit Enoxaparin (Fondaparinux 7,3 % vs. Enoxaparin 9,0 %; HR 0,81; p < 0,001).

Die Überlegenheit von Fondaparinux bezogen auf die Langzeitmortalität scheint in Zusammenhang mit der Reduktion der Blutungen zu stehen, da der Unterschied bei Patienten

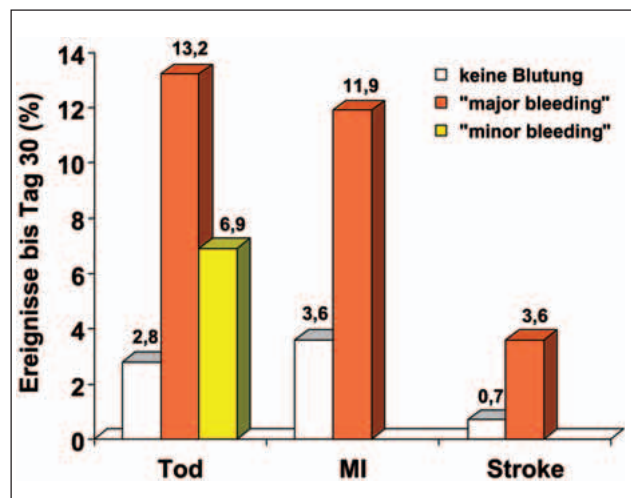


Abbildung 5: Klinisches Outcome der Patienten in der OASIS-5-Studie in Abhängigkeit von nachgewiesenen Blutungskomplikationen

ohne Blutungen wesentlich geringer ist als bei Patienten mit kleinen Blutungen und dieser wiederum geringer als der bei Patienten mit großen Blutungen (Abb. 5).

ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

In der PENTALYSE-Studie [27] wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit Aspirin und t-PA (Alteplase) behandelt. Die Randomisierung erfolgte zwischen UFH (5000 U – bzw. nur 4000 U wenn < 67 kg KG – Bolus vor Alteplase, gefolgt von 1000 U/h – nur 800 U/h wenn < 67 kg KG – für 48–72 h; Ziel-aPTT 50–75 sec) sowie niedrig-, mittel- oder hochdosiertem Fondaparinux: 4 mg (6 mg wenn > 90 kg KG) vs. 8 mg (6 mg wenn < 60 kg KG oder 10 mg wenn > 90 kg KG) vs. 12 mg (10 mg wenn < 60 kg KG) für 5–7 Tage (Abb. 6). Nach 90 min. und nach 5–7 Tagen wurde eine Koronarangiographie und bei Bedarf eine mechanische Revaskularisation durchgeführt. Bei Patienten mit einem TIMI-Flussgrad von 3 nach 90 min., die sich keiner Koronarintervention unterzogen, wurde nach 5–7 Tagen ein Trend zu weniger Reokklusionen im infarktbezogenen Gefäß unter Fondaparinux beobachtet (0,9 % vs. 7,0 % mit UFH). Außerdem mussten bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, weniger Revaskularisationen während der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase durchgeführt werden (39 % vs. 51 % mit UFH). Die kombinierte Inzidenz von intrakraniellen Blutungen und der

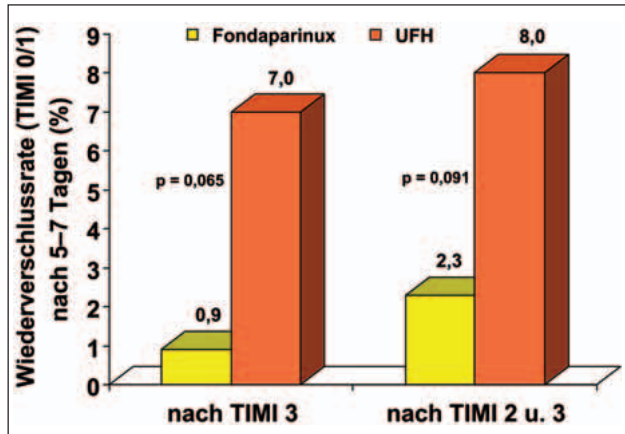


Abbildung 6: Ergebnisse der PENTALYSE-Studie

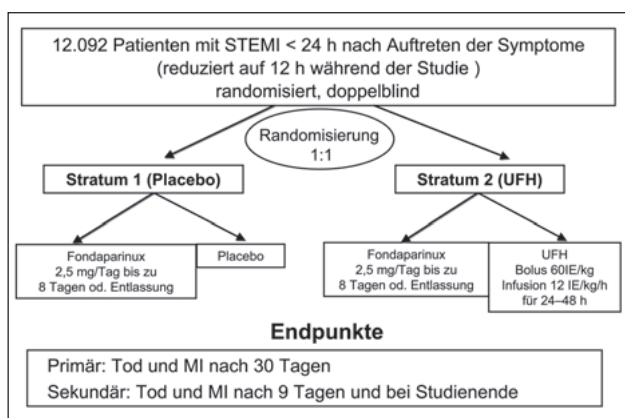


Abbildung 7: Design der OASIS-6-Studie

Notwendigkeit einer Bluttransfusion war in beiden Gruppen vergleichbar.

In OASIS 6 [28], einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden „Double dummy“-Studie, wurde die Wirkung von Fondaparinux auf Mortalität und Reinfarkte bei Patienten mit akutem STEMI untersucht. 12.092 Patienten erhielten eine Lysetherapie (mit SK, t-PA, TNK-tPA oder r-PA), eine primäre PCI oder keine Reperfusion, und wurden in 2 Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob UFH indiziert war oder nicht. Patienten im Stratum 1, bei denen keine Indikation für UFH gegeben war, erhielten nach Randomisierung Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich s.c. oder Placebo für bis zu 8 Tage, während Patienten mit gesicherter Indikation für UFH in Stratum 2 eingeteilt wurden und nach Randomisierung Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich s.c. für bis zu 8 Tage oder UFH für 48 Stunden gefolgt von Placebo erhielten (Abb. 7).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bestand aus Tod oder Reinfarkt bis Tag 30 mit einer zusätzlichen Beurteilung nach 9 Tagen und einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 oder 6 Monaten. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde mit Fondaparinux signifikant reduziert (9,7 % vs. 11,2 % in der Kontrollgruppe; $p = 0,008$). Auch für Tod allein konnte eine signifikante Reduktion gezeigt werden (7,8 % vs. 8,9 %; HR 0,87; $p = 0,026$). Die Signifikanz dieser Ergebnisse war auch nach 9 Tagen sowie zu Studienende gegeben (Abb. 8). Nach 9 Tagen zeigte sich eine Tendenz zu einer geringeren

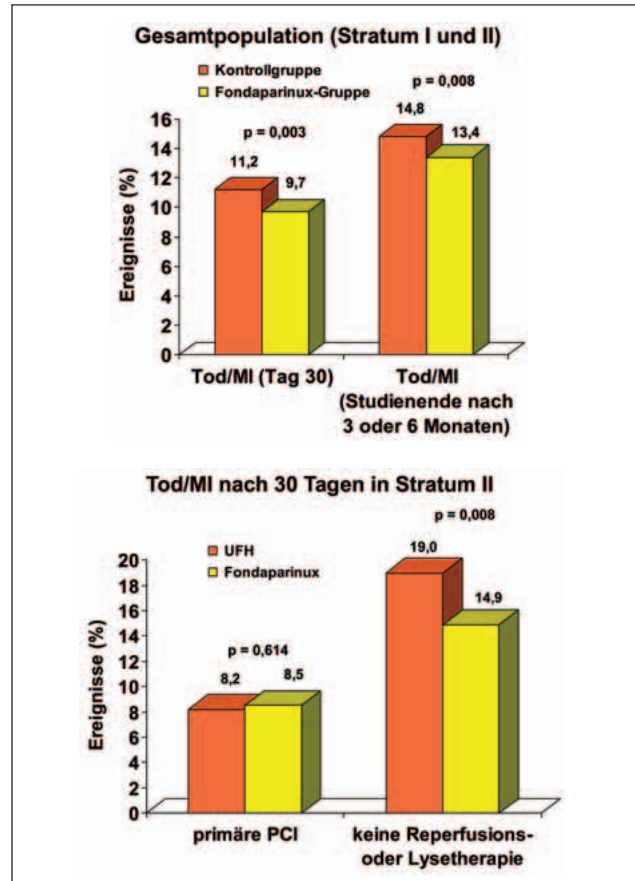


Abbildung 8: Auftreten ischämischer Endpunkte in der OASIS-6-Studie

Rate an schweren Blutungen mit signifikant weniger Herzbeuteltamponaden unter Fondaparinux.

Während Fondaparinux bei Patienten mit akutem STEMI, die entweder konservativ (ohne Reperfusionstherapie), oder mittels Lysetherapie behandelt wurden, signifikante Vorteile gegenüber der Vergleichssubstanz (Placebo oder UFH) zeigte, war Fondaparinux bei Patienten, die einer Akut-PCI unterzogen wurden, gegenüber UFH unterlegen (Abb. 9). Die Ursache dafür könnte darin liegen, dass Fondaparinux in der verwendeten Dosierung (2,5 mg i.v.) bei rasch durchgeführter Akut-PCI im Herzkatheter noch nicht die volle Wirkung erlangt hat oder vergleichsweise schwächer wirksam ist als andere Antithrombine, sobald interventionelle Maßnahmen gesetzt werden. Als Hinweis dafür kann die ca. 2–3-fach höhere Rate an Katheterthromben im Vergleich zu UFH und Enoxaparin gelten, die in beiden OASIS-Studien beschrieben wurde. Fondaparinux wird daher bei akut geplanten interventionellen Eingriffen als primäres Begleitantithrombin nicht empfohlen [7].

Zusammenfassung

Fondaparinux weist gegenüber niedermolekularen Heparinen in den Indikationen Thromboseprophylaxe (perioperativ oder bei schweren internistischen Krankheitsbildern) und Therapie tiefer Venenthrombose/Lungenembolie ein vergleichbares Effektivitäts- und Sicherheitsprofil auf und ist in diesen Indikationen seit Längerem etabliert.

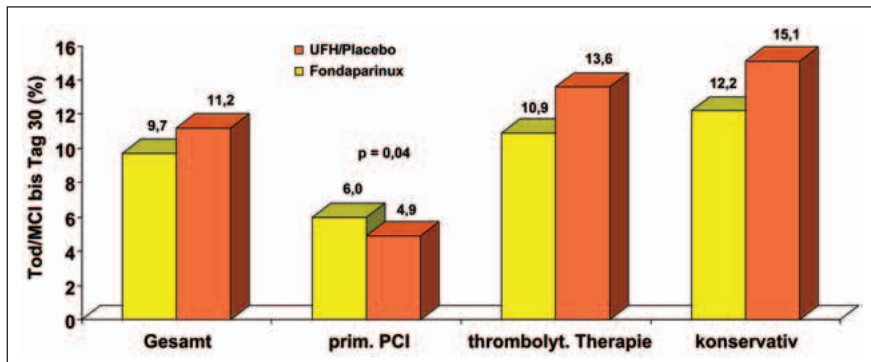


Abbildung 9: Ergebnisse der OASIS-6-Studie in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie

Tabelle 3: Gegenüberstellung der europäischen und amerikanischen Richtlinien zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit NSTEMI-ACS

Substanz	ESC-Guidelines			ACC/AHA-Guidelines	
	Konservativ	Invasiv (72 h)	(Perakute) Notfallbedingte Revaskularisation (2 h)	Konservativ	Invasiv
Enoxaparin	Ia-B	Ia-B	Ia-B	I-A	I-A
Fondaparinux	I-A	I-A	–	I-B	I-B
Bivalirudin	–	I-B	I-B	–	I-B
UFH	–	I-C	I-C	I-A	I-A

UFH: unfractioniertes Heparin

Tabelle 4: Aktuelle amerikanische Guidelines zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit STEMI

Substanz	Konservativ	Durchgehende Antikoagulation bei zusätzlicher PCI
Enoxaparin	I-A	I-B
Fondaparinux	I-B	III-C*
UFH	I-C*	I-C**

* Der Gebrauch eines zusätzlichen Antithrombins mit Anti-II-a-Aktivität wird empfohlen (Grad I-C); ** Eine Antikoagulation mit UFH oder Bivalirudin wird empfohlen (Grad I-C); * Bei einer Antikoagulation über 48 Stunden werden andere Antikoagulationsalternativen empfohlen (Grad I-A); UFH: unfractioniertes Heparin

In der Anwendung bei akuten Koronarsyndromen ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS, iAP, NSTEMI) ist Fondaparinux die erste Substanz seit Aspirin, für die eine Senkung der Gesamtmortalität bei Infarktpatienten gezeigt werden konnte. Dies ist vermutlich auf die signifikante Reduktion von schweren Blutungskomplikationen zurückzuführen, die unmittelbar mit einer Erhöhung der Kurz- und Langzeit-Mortalität in Verbindung stehen [29]. So konnte beispielsweise in der OASIS-5-Studie [26] annähernd eine Halbierung der schweren Blutungskomplikationen und eine damit verbundene Senkung der Mortalität um ca. 17 % verglichen mit Enoxaparin erzielt werden. Offen bleibt, welche Mechanismen der erhöhten Mortalität und Morbidität im Zusammenhang mit Blutungen zugrunde liegen. Mögliche Erklärungen wären direkte Blutungsfolgen wie Hypovolämie und Schock oder indirekte Mechanismen durch die Behandlung der Blutungen: So kann das Absetzen der antithrombotischen Therapie und der damit verbundene pro-thrombotische Reboundeffekt durch hämoplastische Behandlung oder Transfusionen eine wichtige Rolle

spielen [30, 31]. Die herausragenden Ergebnisse im Sinne eines vorteilhaften Effektivitäts-/Sicherheits-Verhältnisses („net clinical benefit“) für Fondaparinux beim NSTEMI-ACS haben zu einer Aufnahme der Substanz in vorderster Linie der Antithrombine sowohl in den rezenten europäischen als auch amerikanischen Richtlinien geführt (Tab. 3).

Laut der rezenten Richtlinien der amerikanischen Gesellschaften wird Fondaparinux bei Patienten mit akutem STEMI, die sich einer Akut-PCI unterziehen, nicht empfohlen. Hingegen spricht nichts gegen die Verwendung bei Patienten mit akutem STEMI, die entweder konservativ behandelt oder einer Lysetherapie unterzogen werden (Tab. 4). Besonders Patienten mit einer erhöhten Blutungsneigung dürften von Fondaparinux profitieren.

Fondaparinux ist ein indirekter Hemmstoff des Faktors Xa mit einem günstigeren Effektivitäts-/Sicherheits-Verhältnis als Heparin und wird daher in kurzer Zeit eine wichtige Rolle in der inneren Medizin und – hier besonders in kardiologisch ausgerichteten Abteilungen – spielen.

Literatur:

- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeureur J, Bigonzi F. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin vs. intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. Am J Cardiol 1998; 82: 19L–24L.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premeureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999; 100: 1593–601.
- Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602–8.
- Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, Morrow DA, Ardissino D, Cohen M, Gulba DC, Kracoff OH, Lewis BS, Roquin N, Antman EM, Braunwald E; EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the EXTRACT-TIMI 25 trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2238–46.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol 2007; 50: e1–e157.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the Ameri-

can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 51: 296–329.

8. Drouet L, Bal Dit Sollier C. Rationale for the use of antifactor Xa in the treatment and prevention of venous and arterial thromboembolic events. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (Suppl 1): 21–6.

9. Paolucci F, Clavies MC, Donat F, Necciari J. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma-derived proteins. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (Suppl 2): 11–8.

10. Turpie AG. Fondaparinux: a factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1373–84.

11. Spinler SA. New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 17–21.

12. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 99: 208–14.

13. Warkentin TF. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin induced thrombocytopenia (HIT) — Bridging the river coumarin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 2–3.

14. Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, Kock HJ, Wanner GA, Trentz O. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg* 2005; 92: 177–83.

15. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous

thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–20.

16. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721–6.

17. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305–10.

18. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298–304.

19. Alexander G, Turpie G, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; for the Steering Committees of the Pentasaccharide Orthopedic Prophylaxis Studies. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–40.

20. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M; PEGASUS Investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–20.

21. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG,

Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332: 325–9.

22. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–73.

23. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–702.

24. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2183–90.

25. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S; ASPIRE Investigators. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005 22; 111: 1390–7.

26. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–76.

27. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, Michels R, Vahanian A, Vanderheyden M, Rupprecht HJ, Van de Werf F; PENTALYSE investigators. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1716–24.

28. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 1519–30.

29. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington PA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200–6.

30. Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* 2006; 8: G38–G45.

31. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193–204.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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