

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Sonderdruck aus
Z Gefässmed 2012 ; 9 (1): 27–8.**

**Für Sie gelesen: Enoxaparin bei PAVK-
Katheterintervention wirksamer und
sicherer als unfraktioniertes Heparin**

**Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes
für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Internistische Angiologie (ÖGIA)**



www.kup.at/gefaessmedizin

Member of the 

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTRACE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. N. Hasenöhrl

■ Enoxaparin bei PAVK-Katheterintervention wirksamer und sicherer als unfractioniertes Heparin

Duschek N et al. Comparison of enoxaparin and unfractionated heparin in endovascular interventions for the treatment of peripheral arterial occlusive disease: a randomized controlled trial. J Thromb Haemost 2011; 9: 2159–67.

Einführung

Bei perkutanen Katheterinterventionen an den Koronargefäßen (PCI) erwies sich niedermolekulares Heparin (NMH) dem unfractionierten Heparin (UFH) als überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass unter NMH bei gleich guter Wirkung die Blutungsrate signifikant niedriger ist als unter UFH. Für die Verwendung von NMH bei endovaskulären Eingriffen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) gibt es jedoch weniger Daten.

Studienziel und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, offene, randomisierte, unizentrische Studie, die an der Abteilung für Chirurgie mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie, Wilhelminenspital, Wien, durchgeführt wurde.

Verglichen wurden UFH und das NMH Enoxaparin, jeweils als einmaliger i. v.-Bolus vor der Katheterintervention, hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Zusätzlich wurde die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) erhoben. Schließlich wurden auch die Anti-Xa-Aktivität im Blut gemessen, um die Zuverlässigkeit der antikoagulatorischen Wirkung des verwendeten Heparins zu erheben.

Zwischen April 2008 und August 2009 nahmen 210 Patienten mit PAVK der unteren Extremitäten und einer Indikation für einen Kathetereingriff an der Studie teil. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:2 (UFH:Enoxaparin) randomisiert und erhielten entweder 60 IE UFH oder 0,5 mg Enoxaparin, jeweils pro kg Körpergewicht.

Alle Patienten wurden mittels Duplexsonographie der betroffenen Extremität plus MRT der infrarenalen Aorta und der Beckengefäße abgeklärt; bei unklaren Befunden wurde zusätzlich eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt.

Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine PAVK im Fontaine-Stadium IIB (Claudicatio mit Gehstrecke < 200 m), III (Ruheschmerz) oder IV (ischämische Nekrose) aufweisen. Der Kathetereingriff konnte sowohl elektiv als auch dringlich sein. Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft, Anamnese, Gehstrecke, Dopplerindex und Basis-Laborparameter. Ausschlusskriterien waren: Ablehnung eines Kathetereingriffs in Lokalanästhesie, schlecht eingestellte Hypertonie mit systolischem

Blutdruck > 200 mmHg bei 2 verschiedenen Messungen, INR > 3,5, bekannte Unverträglichkeit von Heparin oder Enoxaparin, aktive Blutung, Anämie (Hb < 8 g/dl), Thrombopenie (< 50 G/l), Schwangerschaft, Stillzeit oder massive kognitive Einschränkung.

Die Verwendung eines Stents unterlag der Einschätzung des Arztes, der den Eingriff durchführte. Ein Eingriff wurde dann als erfolgreich gewertet, wenn das Ausmaß der Reststenose < 30 % lag.

Einen Tag nach dem Eingriff erhielten alle Patienten 40 mg Enoxaparin s. c. sowie, je nach klinischer Notwendigkeit, 100 mg ASS oder 75 mg Clopidogrel oder beides oder 200 mg Dipyridamol plus 25 mg ASS, weiters 20 mg Rosuvastatin, sofern eine Hyperlipidämie vorlag. Vor Entlassung wurde der Dopplerindex gemessen.

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Wirksamkeit (definiert als die Rate der periinterventionellen atherothrombotischen oder thromboembolischen Verschlüsse im Interventionsgebiet) und Sicherheit (definiert als die periinterventionelle Blutungsrate nach den klinisch orientierten GUSTO-Kriterien plus die Rate an Reinterventionen wegen Eingriffs-bezogener Blutungen).

Der sekundäre Endpunkt war die Rate der Patienten, die nach Bolusgabe im Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität lagen. Diese wurde eine Stunde vor Intervention, 15 sowie 30 Minuten nach Interventionsbeginn sowie 6 ± 2 Stunden nach Intervention gemessen. Der Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität war definiert als 0,5–1,8 IE/ml.

Ergebnisse

Von den 210 Patienten wurden zunächst 74 der UFH-Gruppe und 136 der Enoxaparin-Gruppe zugewiesen. In der UFH-Gruppe wurden 7, in der Enoxaparin-Gruppe 11 Patienten wegen Protokollverletzungen aus der Studie ausgeschlossen (zumeist weil vor der Angiographie kein Bolus verabreicht worden war). Somit standen Daten von 192 Patienten (67 unter UFH, 125 unter Enoxaparin) für die Per-Protokoll-Analyse zur Verfügung.

Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlechtsverteilung, Komorbiditäten, Komedikation, Verteilung der Fontaine-Stadien sowie einer Reihe von Laborparametern bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Das mittlere Alter lag knapp < 70 Jahren, der mittlere BMI bei 27–28 kg/m², die Rate an weiblichen Patienten bei 35–40 %, die Rate der Raucher bei 35–37 %; etwa 70–75 % wiesen eine Hyperlipidämie auf, zwischen 25 und 37 % einen Diabetes mellitus (mehr Diabetiker in der Enoxaparin-Gruppe). Jeweils ca. 80 % der Patienten waren im Fontaine-Stadium IIB. Knapp unter 45 % erhielten eine lipidsenkende Therapie, ca. 60 % Antihypertensiva, 3–4 % Clopidogrel und ca. 50 % ASS.

Während unter Enoxaparin nur bei 3 Patienten ein Endpunkt ereignis (leichte Blutungen) auftrat, waren es unter UFH 7 Ereignisse (1 thromboembolischer Verschluss, 2 leichte und 2 schwere Blutungen, 2 Reinterventionen), ein signifikant günstigeres Ergebnis für Enoxaparin ($p = 0,035$).

In einer univariaten Regressionsanalyse zeigte sich durch gleichzeitige Einnahme von ASS eine Odds Ratio von 3,07 für ein Endpunkt ereignis. Wenn man die Patienten nach Bolusmedikation und ASS-Einnahme stratifizierte, zeigte sich in jener Gruppe, die ASS eingenommen hatte, unter UFH ein signifikant höheres Komplikationsrisiko als unter Enoxaparin, während dieser Unterschied in der Non-ASS-Gruppe nicht nachweisbar war. Unter Anwendung der binären logistischen Regressionsanalyse hatten Patienten unter ASS/UFH eine Odds Ratio von 10,17 für Komplikationen gegenüber Patienten unter ASS/Enoxaparin ($p < 0,05$).

Hinsichtlich der mittleren Anti-Xa-Aktivität zeigten Patienten unter UFH 15 Minuten nach Interventionsbeginn signifikant höhere, 6 Stunden nach Intervention signifikant niedrigere Werte als Patienten unter Enoxaparin. 15 Minuten nach Bolusgabe lagen 63,7 % der Patienten der Enoxaparin-Gruppe im Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität, aber nur 39,1 % der Patienten der UFH-Gruppe. Nach 6 Stunden lagen die Durchschnittswerte beider Gruppen $< 0,5$ IE/ml, wobei aber, wie erwähnt, der mittlere Wert unter Enoxaparin signifikant höher war als unter UFH.

Conclusio

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei perkutanen Katheterinterventionen wegen PAVK der unteren Extremitäten ein gewichtsadaptierter Enoxaparin-Bolus (0,5 mg/kg KG) einem ebenfalls gewichtsadaptierten Bolus von unfraktioniertem Heparin (60 IE/kg KG) überlegen ist, und zwar sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit. Der Verlauf der Anti-Xa-Aktivität unter Enoxaparin ist weniger extrem und damit sicherer als unter UFH. Weiters vergrößert die simultane Verabreichung von ASS unter UFH, nicht aber unter Enoxaparin, das Blutungsrisiko. In Anbetracht der steigenden Zahl alter Patienten mit PAVK stellen diese Daten einen wichtigen Schritt in Richtung einer wirksameren und sichereren Antikoagulation in dieser Population dar.

Kommentar des Experten

Unfraktionierte Heparine (UFH) sind seit mehr als 5 Jahrzehnten die Basistherapeutika zu Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen in der vaskulären Medizin.

In vielen Bereichen haben die niedermolekularen Heparine (NMH) dem UFH wegen höherer Sicherheit und Effektivität den Rang abgelassen. Die letzten Nischen für UFH sind merkwürdigerweise die mitunter sensibelsten Bereiche der vaskulären Therapie, die konventionelle und endovaskuläre Rekonstruktion von Arterien.

Dabei ist der Einsatz von Enoxaparin in der konventionellen Gefäßchirurgie durch 2 randomisierte Studien – einmal von Norgren bei arteriellen Gefäßrekonstruktionen mit Ausnahme der Karotis und einmal durch unsere Arbeitsgruppe im Wilhelminenspital bei der Karotisoperation – evaluiert und als zumindest gleich sicher und effektiv beurteilt worden. Gleiches gilt bei den endovaskulären Therapien – sowohl in der Kardiologie, als auch wie durch die Studie von Duschek gezeigt, bei Interventionen in der Peripherie. Bei einer Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure, die quasi die Grundlage jeglicher angiologischer Medikation darstellt, ist Enoxaparin sogar signifikant weniger häufig mit Blutungskomplikationen vergesellschaftet – ohne eine höhere Thrombose rate zu verzeichnen.

Ergebnisse aus Studien für ein niedermolekulares Heparin sind nicht auf alle anderen NMH umzulegen, da deren unterschiedliches Molekulargewicht und Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren bekanntermaßen diese deutlich voneinander unterscheiden. Anders sieht dies mit der Möglichkeit der Antagonisierung durch Protamin aus: Diese ist für NMH zwar nicht so effektiv wie bei UFH, jedoch in einem ausreichenden Ausmaß, sodass bei Überdosierung oder klinischer Notwendigkeit der antithrombotische Effekt reduziert werden kann. Aus meiner Sicht ist jedoch diese Notwendigkeit bei einem besser dosierbaren und gezielter einsetzbaren Medikament per se weniger wahrscheinlich.

Ein weiterer Aspekt für die zukünftig verbreitete klinische Anwendung von NMH – und laut Studienlage vor allem Enoxaparin – ist neben der Zulassung schlicht die zunehmend mangelhafte Verfügbarkeit und damit Verteuerung von UFH.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie von Duschek et al. den finalen Anstoß zur Umstellung von UFH auf das NMH Enoxaparin in der Gefäßmedizin darstellen sollte.

PD Dr. A. Assadian
Wien

Mit freundlicher Empfehlung von

