

Thomas Ferber

Public Health Consulting GmbH,
Schaffhausen

55. Jahreskongress des American College of Cardiology (ACC) in Atlanta, Georgia, USA, März 2006

Enoxaparin, Fondaparinux oder UFH?

Die antithrombotische Behandlung hat sich als wichtige Stütze bei der Therapie akuter Koronarsyndrome etabliert. Mit OASIS 6 und ExTRACT-TIMI 25 wurden am diesjährigen 55. Jahreskongress des American College of Cardiology (ACC) in Atlanta, Georgia, Mitte März gleich zwei Arbeiten präsentiert, die im folgenden vorgestellt werden sollen.

Fondaparinux ist ein neuer selektiver Faktor-Xa-Inhibitor, der die Bindungsstelle von Antithrombin III besetzt. Das Medikament ist aufgrund seiner dokumentierten klinischen Wirksamkeit bereits für die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei grösseren orthopädischen Eingriffen zugelassen [1]. Im Rahmen der klinischen Phase-III-Studien OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) wurde Fondaparinux in den vergangenen Jahren auch an rund 32 000 Patientinnen und Patienten bei akutem Koronarsyndrom eingesetzt und mit dem niedermolekularem Heparin, Enoxaparin, in OASIS-5 oder mit unfractioniertem Heparin (UFH) in OASIS-6 verglichen.

OASIS 5 dokumentiert verminderte Blutungsrate

Im Rahmen von OASIS 5 wurden mehr als 20 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom während durchschnittlich sechs Tagen entweder mit Fondaparinux (2,5 mg/Tag s.c.) oder dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (1 mg/kg 2×/Tag s.c.) behandelt [2]. Zusätzlich erhielten die Betroffenen eine Standardtherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern. Die Studie ergab eine Gleichwertigkeit von Fondaparinux mit Enoxaparin in bezug auf die antiischämische Wirksamkeit. Jedoch erlitten Patienten mit Fondaparinux signifikant weniger Blutungskomplikationen (217/2,2% vs 412/4,1%; HR 0,52; 95% CI: 0,44–0,61; p < 0,001).

OASIS 6: Reduktion der klinischen Endpunkte

Bei der OASIS-6-Studie wurden über 12 000 Patientinnen und Patienten mit einem akuten ST-Hebungsmyokardinfarkt (ST elevation MI = STEMI) eingeschlossen [3]. Hierbei erfolgte die Randomisierung stratifiziert, wobei im Stratum I Patienten ohne Indikation für UFH und im Stratum II Patienten mit Indikation für UFH eingeschlossen wurden. OASIS 6 hat eine breite Population von STEMI-Patienten eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine Thrombolyse, primäre PCI oder eine konservative medikamentöse Therapie angestrebt wurde. Im Stratum I wurde Fondaparinux (2,5 mg/Tag) für acht Tage verabreicht und mit Placebo verglichen. Im Stratum II wurde Fondaparinux (2,5 mg/Tag) ebenfalls für acht Tage verabreicht und mit UFH (zweitägige Standardtherapie) verglichen.

Beim primären Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt ergab sich in den Vergleichsgruppen UFH / Placebo versus Fondaparinux nach 30 Tagen eine klar signifikante Reduktion von 11,2 auf 9,7% (HR 0,86; 95% CI: 0,77–0,96; p = 0,008) zugunsten von Fondaparinux. Aufgeschlüsselt nach Tod oder Reinfarkt wurde im ersten Fall eine Reduktion von 8,9 auf 7,8% (HR 0,87; 95% CI: 0,77–0,98; p = 0,026) beobachtet und im zweiten Fall eine solche von 3 auf 2,5% (HR 0,81; 95% CI: 0,65–1,01; p = 0,057).

Das gleiche Bild ergibt sich bei einer Auswertung der Daten nach 9 Tagen: Eine klar signifikante Reduktion von 8,9 auf 7,4% (HR 0,83; 95% CI: 0,73–0,94; p = 0,003) zugunsten von Fondaparinux. Aufgeschlüsselt nach Tod oder Reinfarkt wurde im ersten Fall eine Reduktion von 7 auf 6,1% (HR 0,87; 95% CI:

Korrespondenz:
Dr. med. T. Ferber
Public Health Consulting GmbH
Postfach 412
CH-8201 Schaffhausen
E-Mail: S7570583@access.unizh.ch

0,75–1,0; $p = 0,043$) beobachtet und im zweiten Fall eine solche von 3 auf 2,5% (HR 0,67; 95% CI: 0,52–0,88; $p = 0,004$).

Unverändert signifikant fielen die Werte auch nach Studienende (vereinzelt 3, mehrheitlich 6 Monate) zugunsten von Fondaparinux aus: wiederum kam es zu einer klar signifikanten Reduktion von 14,8 auf 13,4% (HR 0,88; 95% CI: 0,79–0,97; $p = 0,008$) zugunsten von Fondaparinux. Aufgeschlüsselt nach Tod oder Reinfarkt wurde im ersten Fall eine Reduktion von 11,6 auf 10,5% (HR 0,88; 95% CI: 0,79–0,99; $p = 0,029$) beobachtet und im zweiten Fall eine solche von 4,6 auf 3,8% (HR 0,81; 95% CI: 0,67–0,97; $p = 0,026$).

Wermutstropfen PCI

Betrachtet man die beiden Strata separat, so ergibt sich im Vergleich zu Placebo ein klarer Vorteil für die Behandlung mit Fondaparinux im Stratum 1. Im Stratum 1 war Fondaparinux gegenüber Placebo (keine antithrombotische Therapie) überlegen: der primäre Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt wurde von 14,0 auf 11,2% gesenkt. Im Stratum 2 war Fondaparinux der Therapie mit UFH nicht überlegen: der primäre Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt wurde nicht signifikant von 8,7 auf 8,3% gesenkt. Bei genauerer Betrachtung der Patienten im Stratum 2 stellte sich heraus, dass es keinen Vorteil in bezug auf Tod oder Reinfarkt bei Patienten mit Fondaparinux ergab, die sich einer PCI unterziehen mussten (HR 1,08; 95% CI: 0,84–1,33; $p = 0,037$). Hingegen profitierten Patienten mit Fondaparinux, die keine PCI erhielten, sondern thrombolytisch oder konservativ behandelt wurden: es kam zu einer klar signifikanten Reduktion von 19,0 auf 14,9% (HR 0,77; 95% CI: 0,64–0,93; $p = 0,008$) zugunsten von Fondaparinux. Aufgeschlüsselt nach Tod oder Reinfarkt wurde bei der Mortalität eine Reduktion von 15,1 auf 11,9% (HR 0,79; 95% CI: 0,64–0,97; $p = 0,026$) beobachtet, beim Reinfarkt eine Reduktion von 6,5 auf 4,0% (HR 0,61; 95% CI: 0,43–0,88; $p = 0,009$) (Tab. 1).

Fondaparinux war als alleiniges Antithrombotikum bei Patienten mit PCI sogar gefährlich: Infolge von vermehrten Katheterthrombosen traten die Komplikationen während der PCI gehäuft auf: 270 Komplikationen bei Fondaparinux versus 225 Komplikationen bei den Kontrollpatienten; $p = 0,04$. Allerdings vermuten die Autoren, dass dieses Phänomen verhindert werden kann und keine Übermortalität auftritt, wenn diese Patienten mit UFH

vorbehandelt werden. Während der PCI sollte auf eine antithrombotische Therapie zurückgegriffen werden, mit der genügend eigene Erfahrung besteht. *Nach* einer PCI könnte dann eine Behandlung mit Fondaparinux von Nutzen sein. Allerdings muss diese Hypothese noch prospektiv untersucht werden.

Zum ersten Mal steht ein Antithrombotikum mit tieferen Blutungsraten zur Verfügung. So lagen die fatalen Blutungen nach 30 Tagen bei den Kontrollen bei 49 und bei Patienten unter Fondaparinux bei 35. Die kardialen Tamponaden wurden praktisch halbiert (48 vs 28). Deutlich fiel auch die Reduktion der Schlaganfälle schon nach neun Tagen aus: 38 ischämische Schlaganfälle wurden bei den Kontrollen gezählt, 26 bei Patienten mit Fondaparinux. Werden nach 30 Tagen die schweren Blutungen, Tod und Reinfarkt zusammengezählt, so ergibt sich für Fondaparinux eine klar signifikante Reduktion (HR 0,86; 95% CI: 0,77–0,95; $p = 0,005$). Praktisch identisch sind die Ergebnisse, wenn Tod, Reinfarkt und Schlaganfall zusammengezählt werden (HR 0,85; 95% CI: 0,77–0,95; $p = 0,004$). Nach 180 Tagen lag die Zahl der schweren Hämorrhagien bei Patienten ohne Intervention unter den Kontrollen bei 1,8% und unter Fondaparinux bei 1,6% (HR 0,84; 95% CI: 0,47–0,95; $p = 0,055$). Wurde eine Thrombolyse durchgeführt, so lagen die Werte bei den Kontrollen bei 2,3% und bei den mit Fondaparinux behandelten bei 1,6% (HR 0,66; 95% CI: 0,44–0,98; $p = 0,04$).

Fazit: Die Beurteilung der antithrombotischen Effektivität von Fondaparinux in OASIS 6 ist eingeschränkt, da (1.) eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie, UFH, nicht gezeigt werden konnte, und (2.) vermehrt Katheterthrombosen während der PCI aufgetreten sind. Die deutlich reduzierten Blutungskomplikationen unter Fondaparinux machen dieses Medikament attraktiv für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.

ExTRACT-TIMI 25 senkt Ereignisrate

Im Anschluss an OASIS 6 wurden die Ergebnisse einer weiteren Arbeit bei Patientinnen und Patienten mit akutem ST-Hebungsmyokardinfarkt vorgestellt. Die ExTRACT-TIMI-25-(Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis in Myocardial Infarction) Studie war ein randomisierter, Doppelblind-, Double-Dummy-Vergleich zweier antithrombotischer

Tabelle 1

Therapie mit Fondaparinux, Anzahl von verhinderten Ereignissen pro 1000 Patienten.

Art des Ereignisses	gesamt	keine Reperfusionstherapie	Thrombolyse
Tod	-11	-25	-15
Myokardinfarkt	-8	-17	-9
Hirnschlag	-2	-6	-1
Tod / MI / Hirnschlag	-16	-38	-20
Schwere Blutungen	-3	-2	-7
Tod / MI / Hirnschlag / Schwere Blutungen	-16	-39	-21

Tabelle 2

Therapie mit Enoxaparin, Anzahl von verhinderten oder begünstigten Ereignissen pro 1000 Patienten.

Art des Ereignisses	gesamt
Tod	-6
Myokardinfarkt	-15
Notfallrevaskularisation	-7
Erhöhte, aber nicht fatale schwere Blutungen	+4

Therapien bei mehr als 20 000 Patienten in 48 Ländern, die primär fibrinolytisch behandelt wurden [4]. Die Patienten erhielten entweder Enoxaparin (variable Dosis gemäss Alter und Nierenfunktion) oder UFH. Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität oder ein nicht tödlicher Reinfarkt innerhalb der nachfolgenden 30 Tage definiert.

Bei 12% der mit UFH behandelten Patienten kam es zu einem primären Endpunktereignis, jedoch nur in 9,9% der mit Enoxaparin behandelten Patienten (RR 0,83, 95% CI: 0,77–0,90; $p < 0,001$). Nach 8 Tagen bzw. 48 Stunden lagen die Ergebnisse bei 7,2 und 9,3% (RR 0,77, 95% CI: 0,71–0,85; $p < 0,001$) bzw. 4,7 und 5,2% (RR 0,90, 95% CI: 0,80–1,01; $p = 0,08$). Die Mortalität allein unterschied sich bei Patienten unter Enoxaparin weder nach 48 Stunden noch nach 8 oder 30 Tagen signifikant von solchen mit UFH. Die Signifikanz für ein besseres Abschneiden von Patienten mit Enoxaparin wurde nur in den Subgruppen nicht tödlicher Reinfarkt nach allen drei Zeitperioden erreicht (alle mit $p < 0,001$). Und nach 8 sowie 30 Tagen ergab sich auch in der Subgruppe der Patienten mit dringender Revaskularisierung ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von Enoxaparin. Im Lichte dieser Ergebnisse ist dann auch der zusammengesetzte Endpunkt von Mortalität, nicht tödlichem Infarkt sowie notfallmässige Revaskularisierung zu sehen. Er wurde von 14,5% der Patienten mit UFH erreicht, hingegen nur von 11,7% der Patienten unter Enoxaparin (RR 0,81, 95% CI: 0,75–0,87; $p < 0,001$).

Patienten, die sich einer notfallmässigen Revaskularisierung (nicht primäre PCI) unterziehen mussten, hatten unter Enoxaparin eine um 23% verminderte Ereignisrate im Vergleich zu UFH. Grössere Blutungen – gemessen nach 30 Tagen – erfolgten in 1,45 der Patienten mit UFH. Gleich um 535 erhöht fielen die Blutungsraten unter Enoxaparin mit absolut 2,1% aus (RR 1,53, 95% CI: 1,23–1,89; $p < 0,001$). Signifikanz zu Ungunsten von Enoxaparin bei schweren Blutungen wurde zu allen drei gemessenen Zeitpunkten erreicht.

Eine grosse Limitation der EXTRACT-Studie war die unterschiedliche Behandlungsdauer der Antithrombotika: lediglich 48 Stunden Behandlungsdauer waren für UFH gefordert während die Enoxaparin-Behandlung bis zum Spitalaustritt fortgesetzt wurde. Bei genauerer Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt fiel auf, dass sich die Kurven erst nach Ablauf von 48 Stunden eindeutig separierten (sog. Inflektionspunkt), d.h., vermehrte Events erst nach Beendigung der antithrombotischen Therapie in der UFH-Gruppe auftraten. Es muss deshalb spekuliert werden, dass die Überlegenheit von Enoxaparin durch den frühen Abbruch der UFH-Therapie nach 48 Stunden mitbedingt war.

Fazit: Enoxaparin ist der Standardtherapie mit UFH bei Patienten mit STEMI, die eine Fibrinolyse-Therapie erhalten, hinsichtlich Reduktion thrombotischer Endpunkte und Mortalität überlegen (Tab. 2). EXTRACT hat auch bewiesen, dass eine 48stündige Therapie mit UFH bei fibrinolytierten STEMI-Patienten unzureichend ist, da vermehrte thrombotische Events nach Sistieren von UFH auftreten. Die bestehenden Guidelines zur Dauer der antithrombotischen Therapie bei fibrinolytierten STEMI-Patienten werden entsprechend geändert werden müssen.

Literatur

- 1 Website: <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>
- 2 The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. Published at website: www.nejm.org on March 14, 2006. N Engl J Med 2006;354:1464–76.
- 3 The 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. JAMA 2006;295:1519–30.
- 4 Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Published at website: www.nejm.org on March 14, 2006. N Engl J Med 2006;354:1477–88.

Im Rahmen der offiziellen Pressekonferenz des ACC zu den late-breaker Präsentationen von OASIS 6 und ExTRACT-TIMI 25 entspann sich zwischen Salim Yusuf und Elliott M. Antman ein Disput um die Rolle der eingesetzten Antikoagulantien und ihr Risiko-Nutzen-Profil bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen

Kontroverse um die Wahl des passenden Antikoagulans

Salim Yusuf: In OASIS 6 hatten wir eine klare Risiko- und Eventreduktion verglichen mit UFH. Gegenüber UFH war die Blutungsrate signifikant vermindert (Tab. 1, Seite 204). Diese Ergebnisse passen exakt zu OASIS 5. In dieser Vergleichsstudie von Fondaparinux versus Enoxaparin kam es bei Gleichwertigkeit der Wirksamkeit beider Therapeutika ebenfalls zu einer signifikanten Verminderung der Blutungsrate (*unter Fondaparinux ... Anm. d. Red.*).

Frage einer Journalistin: Bei einem flüchtigen Vergleich der zwei nun vorgestellten Arbeiten scheint Fondaparinux in bezug auf die Blutungsrate im Vergleich zu Enoxaparin besser abzuschneiden. Haben sie dafür eine Erklärung?

Elliott M. Antman: Die Studiendesigns müssen sorgfältig beachtet werden. Wir hatten eine sehr spezifische Fragestellung bei Patienten mit Fibrinolyse geprüft. Hierbei ergab sich eine klare Überlegenheit (*von Enoxaparin ... Anm. d. Red.*) gegenüber UFH. Es kam auch zu einer deutlichen Reduktion der Blutungsraten unter Enoxaparin im Vergleich zu früher be-

richteten Ergebnissen unter Enoxaparin. Diese Art von Dosisregime von Enoxaparin wurde noch in keiner anderen Studie geprüft. Wie Sie sicherlich wissen, kann nicht eine Substanz in einer Studie A mit einer Substanz in einer Studie B verglichen werden. Speziell die Dosisregimes können nicht miteinander verglichen werden.

Yusuf: Ich möchte nur darauf hinweisen, dass in OASIS 6 bei Patienten unter Thrombolyse mit Fondaparinux eine klare Reduktion von Mortalität und Reinfarkt, Mortalität alleine sowie zweitens eine Reduktion der Blutungsrate erzielt werden konnte. Dr. Antman, könnten Sie mir bitte erklären, ob es erstens zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität kam und zweitens, ob es zu einer 50prozentigen, hochsignifikanten Erhöhung der Blutungsrate unter Enoxaparin versus UFH kam?

Antman: Es gibt eine 8prozentige relative Risikoreduktion der Mortalität, das heisst 0,6% absolute Risikoreduktion, die statistisch nicht signifikant ist. Aber dies liegt in der gleichen Grössenordnung, wie es für Clopidogrel in der

COMIT-Studie beobachtet wurde ... Und Ihre Daten nach 30 Tagen?

Yusuf: Zu allen gemessenen Zeitpunkten war die Mortalität reduziert. Doch wie steht es mit den Blutungen?

Antman: Die schweren Blutungsraten, das heisst fatale und nicht fatale Blutungen lagen für Enoxaparin bei 2,1 und für UFH bei 1,4%. Wie ich bereits erwähnte, handelt es sich möglicherweise um eine der tiefsten Blutungsraten, die je beobachtet wurden ...

Yusuf: ... aber signifikante 50 erhöht ...

Antman: ... ja aber keine fatalen schweren Blutungen und wenn man die leichten Blutungen ...

Yusuf: ... darf ich Sie bitte etwas fragen?

Antman: Sie dürfen.

Yusuf: Die Gesamtrate an Blutungen war um 50% höher. Die Rate von Patienten, die nach einer schweren Blutung starben, lag bei Enoxaparin bei 38% und bei UHF bei 31%. Dies ergibt 75 Todesfälle aufgrund von Blutungen, die mit Enoxaparin assoziiert sind und 33 oder 35 für UFH. Diese Zahlen muss man aus der Ar-

beit heraus berechnen und sie sind hochsignifikant für schwere Blutungen. Sind sie etwa nicht korrekt?

Antman: Schauen Sie: Unter den Patienten, die schwere Blutungen hatten, gab es keine statistische Signifikanz ...

Yusuf: ... gesamthaft haben sie 20 000 Personen randomisiert. Wie viele Personen verstarben an Blutungen im Zusammenhang mit Enoxaparin, wie viele unter UFH? Ich glaube, dass es sich um eine hochsignifikante Exzessmortalität handelt und ich erachte es als wichtig, dass dies bekannt ist.

Diese Frage hat Elliott M. Antman in der Folge nicht mehr abschliessend beantwortet. In der verbleibenden Zeit der Pressekonferenz wurde noch einmal betont, dass die Studien aufgrund verschiedener Gründe nicht miteinander vergleichbar sind. Eine abschliessende Beurteilung muss aufgrund der publizierten Daten erfolgen und eine endgültige Antwort auf die Frage, welche der beiden Antikoagulantien besser geeignet ist, kann wohl nur eine neue direkte Vergleichsstudie geben. Immerhin wurde eine solche (OASIS 5) schon für einen Teil der Patienten mit akutem Koronarsyndrom gemacht und dabei hat Fondaparinux klar besser abgeschnitten.