

Niedermolekulare Heparine bei ambulanten Patienten

Ein Vergleich zwischen Dalteparin und Tinzaparin

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Inzwischen umfasst die Gruppe der niedermolekularen Heparine einige Vertreter, die aber kaum miteinander verglichen wurden. Eine eher kleine Vergleichsstudie bei ambulanten Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie konnte zwischen Tinzaparin und Dalteparin hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede feststellen.

Für die Gruppe als Ganzes haben viele neuere Studien nachgewiesen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan verabreichten niedermolekularen Heparinen im Vergleich zu intravenös appliziertem unfraktioniertem Heparin in der Therapie der tiefen Venenthrombose mindestens so gut sind. Direkte Vergleiche zwischen verschiedenen niedermolekularen Heparinen fehlen, was angesichts vermuteter klinisch relevanter Unterschiede für die Wahl des oder der geeigneten Präparate in der Praxis eindeutig hinderlich ist, wie die kanadischen Autoren dieser Studie feststellen.

Methodik

Die Studie verglich die beiden niedermolekularen Heparine Tinzaparin (Innohep®, in der Schweiz nicht auf der Spezialitätenliste) und Dalteparin (Fragmin®) bei konsekutiven Patientinnen und Patienten, die wegen eines venösen Thromboembolismus – tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) – an ein Universitäts-spital überwiesen wurden.

Die Teilnehmenden erhielten randomisiert während mindestens fünf Tagen entweder 175 IE/kg Körpergewicht (KG) Tinzaparin oder 200 IE/kg KG Dalteparin subkutan alle 24 Stunden. Gleichzeitig wurde eine orale Antikoagulation mit Warfarin begonnen und während 90 Tagen fortgesetzt.

Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit (Rezidiv eines Thromboembolismus); die Sicherheit (Blutungen) war zusammen mit der Rezidivverhütung Teil eines zusammengesetzten Studienendpunkts.

Aus zwei vorangegangenen randomisierten Studien errechneten die Autoren, dass die vorgesehene Behandlung mit Tinzaparin im Vergleich zu Dalteparin zu einer mindestens 4 Prozent tieferen Inzidenz beim kombinierten Endpunkt von grösseren

Blutungen und Thromboembolierезидивen führen müsste. Die Überlegenheit von Tinzaparin stellte also die Studienhypothese dar.

Ergebnisse

505 Teilnehmerinnen und -nehmer wurden randomisiert. 251 erhielten in der Folge Dalteparin, 254 Tinzaparin. In der Dalteparin-Gruppe ging ein Patient wegen einer schweren Blutung für das Follow-up verloren, in der Tinzaparin-Gruppe zwei Teilnehmende.

Gut die Hälfte der Patienten hatte eine idiopathische tiefe Venenthrombose, bei 18 Prozent waren frühere thromboembolische Ereignisse, bei 22 Prozent ein aktives Malignom und bei 12 Prozent Operationen oder Immobilisationen als Risikofaktoren erkennbar.

Die mediane Dauer der Heparinisierung betrug in der Dalteparin-Gruppe 6 Tage (2–26 Tage), in der Tinzaparin-Gruppe ebenfalls 6 Tage (3–31 Tage).

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Studienendpunkte in den beiden Behandlungsgruppen. Die unterschiedlichen Raten des kombinierten Endpunkts waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,44$). Die Todesfälle

Tabelle: **Outcomes bei 505 ambulanten Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie unter Dalteparin bzw. Tinzaparin und oraler Antikoagulation**

Outcome-Ereignisse	Dalteparin (n = 251)	Tinzaparin (n = 254)
Rezidivierender venöser Thromboembolismus*	9 (3,6%)	10 (3,9%)
Schwere Blutung	2 (0,8%)	5 (2,0%)
Tod	12 (4,8%)	14 (5,5%)

* in beiden Gruppen je 2 Lungenembolien

Niedermolekulare Heparine bei ambulanten Patienten

hatten in keiner der beiden Gruppen mit Blutungen oder Lungenembolierезидивen zu tun, sondern waren überwiegend Folge einer metastatischen Krebserkrankung. Von den 90 Patienten mit akuter Lungenembolie hatten nur 2 ein rezidivierendes thromboembolisches Ereignis (je 1 LE und TVT).

Nach den ersten 470 Patienten führten die Autoren eine geplante Interimsanalyse durch. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Dalteparin-Gruppe 11 und in der Tinzaparin-Gruppe 13 kombinierte Endpunkte aufgetreten. Philip S. Wells und Mitarbeiter kalkulierten aufgrund der Ereignisraten in den beiden Gruppen, dass sie pro Gruppe 16 433 Patienten benötigen würden, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu erzielen. Auch für die ursprünglich geplante Gruppengrösse von je 465 Patienten hätte sich nur ein Studienpower von 7 Prozent ergeben, um eine klinisch minimal wichtige Differenz von 4 Prozent aufzuzeigen. Daher wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Das 95-prozentige Konfidenzintervall für die absolute Differenz von 1,5 Prozent beim primären Studienendpunkt beträgt -5,5 bis 2,4 Prozent. Dies deutet darauf hin, dass Dalteparin dem Tinzaparin nicht unterlegen ist, kann aber bei einer minimalen als klinisch relevant betrachteten Differenz von 4 Prozent auch nicht ausschliessen, dass es vielleicht sogar überlegen ist.

Diskussion

Die Autoren stellen lapidar fest, dass sie keine Evidenz finden konnten, dass Tinzaparin der Vergleichssubstanz Dalteparin überlegen sei. Beide Behandlungsschemata seien in der ambulanten Behandlung von TVT und LE sicher und effektiv gewesen. Die Thromboembolierезидив- und Blutungsraten entsprachen denjenigen in anderen Publikationen.

Die Studie sei zwar einfach blind gewesen, weil nur die Ärzte nicht wussten, welches Präparat eingesetzt wurde. Da die Studie industrieunabhängig erfolgte und

ein doppelblindes Design angesichts der unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Präparate sehr teuer gewesen wäre, entschloss man sich zu dieser Lösung, von der die Autoren glauben, dass sie das Ergebnis nicht beeinflussten, zumal den teilnehmenden Patienten nicht in Aussicht gestellt wurde, dass eines der beiden Produkte besser sei.

Angesichts fehlender Unterschiede bei den wichtigen klinischen Endpunkten könne die Wahl des Wirkstoffs aufgrund praktischer Erwägungen wie Preis, Darreichungsformen und Verfügbarkeit erfolgen, so die Studienautoren.

Wie weiter?

Ein begleitendes Editorial erinnert an den Wirkungsmechanismus der Heparinisierung und hält Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der verschiedenen niedermolekularen Heparine für durchaus möglich. Je nach Moleküllänge (bzw. Anzahl der Saccharide) resultieren unterschiedliche Hemmungen von Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa. Daneben gibt es zwischen den verschiedenen Präparaten auch Unterschiede bei der Substanzakkumulation, beim Zeitpunkt der Spitzenkonzentration, bei den Ausscheidungsraten und so weiter. Indirekte Vergleiche über Vergleichsstudien mit unfraktioniertem Heparin haben zugegebenermassen unsichere Hinweise für klinische Unterschiede gegeben.

Nach dieser Studie von Wells et al. sind wir jedoch auch nicht viel klüger, so das Editorial. Wir stehen bezüglich der Therapie thromboembolischer Ereignisse mit niedermolekularen Heparinen in etwa dort, wo die Behandlung von Patienten mit frühem Myokardinfarkt stand, bevor anfangs der Neunzigerjahre die riesige GUSTO-Studie an 41 021 Patienten die Klarheit brachte, dass der Gewebe-Plasminogen-Aktivator bei der koronaren Thrombolysе überlegen ist. Eine vergleichbar grosse Studie mit verschiedenen niedermolekularen Heparinen sei gewiss sehr zeit- und noch kostenaufwändiger, würde

Merkpunkte

- Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen den beiden niedermolekularen Heparinen Dalteparin und Tinzaparin ergab bei ambulanten Patienten mit venösem Thromboembolismus ein Nullergebnis.
- Die vorzeitig abgebrochene Studie zeigt, dass Dalteparin dem Tinzaparin nicht unterlegen ist, kann aber angesichts der geringen Patientenzahl selbst eine eventuelle Überlegenheit nicht ausschliessen.
- Die für die Therapiewahl sehr unbefriedigende Datenlage bei den diversen niedermolekularen Heparinen könnte nur durch eine sehr grosse Multizenter-Vergleichsstudie gelindert werden.

aber viele klinisch relevante Hinweise erbringen. So lange sie ausbleibt, könne man über die Vor- und Nachteile der verschiedenen niedermolekularen Heparine oder über die Frage, ob es zwischen ihnen überhaupt nennenswerte Unterschiede gibt, bloss spekulieren.

Philip S. Wells et al. (Departments of Medicine, University of Ottawa Health Research Institute, Ottawa, Ontario, and University of Western Ontario, London/CAN): A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 733–738.

Halid Bas

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine finanziellen Konflikte.