

Évaluation sommaire Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

Ce document est à jour en date du 7 février 2008. Les publications ultérieures à cette date ne sont pas incluses.

SECTION 1. CONTEXTE

Le fondaparinux est un inhibiteur spécifique du facteur Xa. Il est présentement indiqué dans le traitement et la prophylaxie des thromboembolies veineuses.

Récemment, quelques nouvelles publications ont mis en lumière l'utilisation possible du fondaparinux pour le traitement des syndromes coronariens aigus (SCA). À l'heure actuelle, les antithrombotiques parentéraux utilisés pour le traitement des SCA incluent principalement l'héparine non fractionnée à dose thérapeutique et les héparines de bas poids moléculaire.

Le présent document vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts reliés à l'utilisation du fondaparinux dans le traitement des SCA.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

Au Canada, le fondaparinux est indiqué pour¹:

- la prophylaxie de troubles thromboemboliques veineux consécutifs à la chirurgie orthopédique des membres inférieurs;
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire aiguë;
- Le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST pour prévenir le décès et l'infarctus du myocarde;
- Le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST pour prévenir le décès et un nouvel infarctus du myocarde chez les patients qui sont pris en charge par des thrombolytiques ou qui ne recevront initialement aucune autre forme de traitement de reperfusion.

À la RAMQ, le fondaparinux est remboursé et est inscrit sur la liste régulière.

SECTION 3. PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION¹

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa. Il agit en potentialisant l'effet de l'antithrombine III qui inhibe de façon sélective le facteur Xa. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

PHARMACOCINÉTIQUE¹

Absorption sous-cutanée rapide et complète (biodisponibilité 100%)

Volume de distribution : 7-11 litres

Élimination rénale sous forme inchangée

Demi-vie : 17-21 h chez les sujets sains

Insuffisance rénale :

L'élimination du fondaparinux est prolongée en présence d'insuffisance rénale. La clairance totale du fondaparinux est 25% inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50-80 ml/min), environ 40% inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 ml/min) et environ 55% inférieure chez les patients avec insuffisance rénale grave (ClCr inférieure à 30 ml/min).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude de pharmacocinétique actuellement publiée chez cette population. Le fondaparinux ne semble pas métabolisé ou éliminé au foie. Toutefois, il convient d'être prudent chez la population de patients présentant une insuffisance hépatique grave étant donné le risque de saignements dus au déficit de facteurs de coagulation associé.

EFFETS INDÉSIRABLES¹

Les principaux effets indésirables rapportés avec le fondaparinux concernent les saignements ou hémorragies. Il est à noter qu'il n'existe aucun antidote pouvant annuler l'effet du fondaparinux en présence de saignements majeurs.

CONTRE INDICATION¹

- hypersensibilité au fondaparinux ou à l'une des composantes du produit;
- thrombopénie accompagnée d'un test in vitro positif pour les anticorps antiplaquetaires en présence de fondaparinux;
- saignement actif;
- endocardite bactérienne aiguë.

POSOLOGIE

La dose de fondaparinux utilisée dans l'étude OASIS 5 était de 2,5 mg en injection sous-cutanée une fois par jour. La durée de traitement maximale dans l'étude était de 8 jours².

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le fondaparinux n'est ni un substrat, ni un inhibiteur ou un inducteur des principales isoenzymes du CYP450. Aucune interaction avec un autre médicament n'est documentée¹. Toutefois, les médicaments qui ont un effet sur la coagulation pourraient augmenter le risque de saignements avec le fondaparinux.

GROSSESSE¹

Aucune donnée sur l'effet de l'exposition au fondaparinux pendant la grossesse n'est disponible.

ALLAITEMENT¹

On ignore si le fondaparinux est excrété dans le lait maternel.

PÉDIATRIE

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Évaluation sommaire

Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

SECTION 4. ÉTUDES CLINIQUES RETENUES

(voir Annexe 1)

NSTEMI – OASIS 5

La recherche de littérature a permis d'identifier une étude clinique majeure comparant le fondaparinux à l'énoxaparine chez les patients présentant un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI)^{2, 3}. L'étude OASIS 5 a démontré la non infériorité du fondaparinux à dose de 2,5 mg sc die par rapport au comparateur soit l'énoxaparine 1 mg/kg sc bid pour l'objectif primaire (décès, infarctus du myocarde ou ischémie réfractaire au jour 9) (HR 1,01 IC95% 0,90-1,13 p = 0,007 pour la non infériorité). Au niveau de l'innocuité, les auteurs ont observé une diminution des saignements majeurs au jour 9 (HR 0,52 IC95% 0,44-0,61, P<0,001). Cette diminution a été observée autant chez les patients avec insuffisance rénale (Cl_{Cr} < 30 ml/min) que chez ceux dont la Cl_{Cr} était supérieure à 30 ml/min.

Suite à la publication principale, une sous-analyse des données selon la fonction rénale des patients d'OASIS 5 a aussi été publiée⁴. Les auteurs ont vérifié la présence de saignements majeurs selon le degré d'atteinte de la fonction rénale. Le tableau suivant présente les principaux résultats pour les saignements majeurs à 9 jours.

Tableau 1
Incidence des saignements majeurs au jour 9
selon les sous-groupes

ClCr (ml/min)	É	F	HR (IC95%)
< 58	6,4%	2,8%	0,42 (0,32-0,56)
58-70	4,6%	2,5%	0,53 (0,39-0,72)
71-85	3%	2%	0,66 (0,46-0,95)
≥ 86	2,6%	1,6%	0,61 (0,41-0,90)

ClCr : clairance de la créatinine; É : groupe énoxaparine
F : groupe fondaparinux; HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance

Au total, 34,3% des patients inclus dans l'étude ont subi une angioplastie. Les résultats observés chez les patients qui ont eu une angioplastie étaient similaires aux résultats globaux soit une efficacité non inférieure au groupe énoxaparine et une diminution significative des saignements⁵. Une thrombose du cathéter a eu lieu chez 0,9% des patients recevant le fondaparinux par rapport à 0,4% des patients recevant l'énoxaparine (RR 3,59 p = 0,001)². Ces événements ont principalement été rapportés au début de l'étude. Une modification au protocole a été apportée, permettant l'emploi d'héparine à faible dose pendant la procédure pour rincer le cathéter (dose moyenne 47 U/kg)⁵. Cet amendement a permis une diminution de l'incidence de thromboses de cathéter (1,2 vs 0,7% pour le groupe fondaparinux). Par comparaison, les thromboses de cathéters se sont produites respectivement chez 0,3 et 0,2% des patients sous énoxaparine avant et après l'amendement

du protocole². Dans une publication secondaire d'OASIS 5 analysant seulement les patients ayant subi une angioplastie, les thromboses de cathéter sont rapportées chez 9 patients n'ayant pas reçu d'héparine avant l'angioplastie et chez un seul patient ayant reçu de l'héparine pré-angioplastie. Ce patient aurait par contre reçu une très faible dose d'héparine (5 U/kg)⁵.

STEMI – OASIS 6

Une étude clinique comparant le fondaparinux au placebo ou à l'héparine non fractionnée dans le contexte d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) a aussi été répertoriée⁶. L'étude OASIS 6 a démontré une réduction absolue du risque de décès ou nouvel infarctus à 30 jours de 1,5% (IC 95% 0,4%-2,6%, HR 0,86 IC95% 0,77-0,96, P= 0,008). Dans cette étude, 45% des patients ont reçu un thrombolytique et 32% des patients ont subi une angioplastie primaire. Dans le sous-groupe de patients subissant une angioplastie primaire, aucun bénéfice n'a été observé. Parmi tous les patients, il y avait une tendance vers une diminution des saignements majeurs (à 9 jours) avec l'utilisation du fondaparinux (1,8 vs 2,1% HR 0,83 IC95% 0,64-1,06) mais curieusement, cette différence provenait principalement d'une diminution des saignements par rapport aux patients qui recevaient le placebo plutôt que l'héparine comme contrôle. À 30 jours, une tendance non significative vers une diminution des saignements majeurs est aussi notée en faveur du fondaparinux.

Dans cette étude, les patients étaient stratifiés selon qu'ils devaient ou non recevoir de l'héparine. Cette stratification était faite à la discrétion de l'investigateur. Une partie de l'étude a donc été contrôlée par placebo seulement. L'analyse de la majorité des résultats a été faite en combinant les groupes avec contrôle actif et contrôle par placebo.

Tout comme pour l'étude OASIS 5, on a pu noter une plus grande incidence de thromboses de cathéters dans le groupe fondaparinux parmi les patients qui ont subi une angioplastie par rapport à ceux qui ont reçu l'héparine ou le placebo (22 vs 0 p< 0,001) ainsi qu'une plus grande incidence de complications coronariennes (270 vs 225 p = 0,04). Encore une fois, l'utilisation d'héparine non fractionnée pour l'angioplastie semble amoindrir cette différence.

D'autres protocoles ont aussi vérifié l'efficacité du fondaparinux dans le contexte de syndromes coronariens aigus. Ces études ne seront pas traitées puisqu'il s'agit d'études de petites tailles visant principalement à étudier la relation dose-effet. L'annexe 1 présente les principaux éléments de chacune de ces études.

Évaluation sommaire

Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

CONSENSUS D'EXPERTS

Deux consensus d'experts américains récents positionnent l'utilisation du fondaparinux dans le contexte des syndromes coronariens aigus. Ces deux consensus ont été rédigés par l'American Heart Association et l'American College of Cardiology (AHA-ACC).

Angine instable - NSTEMI

Dans le consensus sur le traitement des patients avec angine instable ou infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI), on recommande l'utilisation du fondaparinux pour les patients dont la CICr \geq 30ml/min et pour qui une stratégie invasive ou conservatrice est choisie (recommandation grade I, niveau d'évidence B). Pour les patients chez qui on choisit une stratégie conservatrice et qui présentent un risque accru de saignements, le fondaparinux est l'agent à privilégier selon le consensus (niveau d'évidence B). Pour tous les patients traités avec la stratégie conservatrice, le fondaparinux et l'énoxaparine sont jugés préférables par rapport à l'héparine non fractionnée à moins qu'un pontage coronarien ne soit prévu dans un délai inférieur à 12 heures (recommandation grade IIa, niveau d'évidence B)⁷.

STEMI

Dans le consensus sur les infarctus avec élévation du segment ST (STEMI) publié en décembre 2007, le fondaparinux est recommandé comme une alternative chez les patients qui reçoivent un thrombolytique (niveau d'évidence B). Chez les patients qui ont reçu le fondaparinux et qui sont dirigés à l'angioplastie, l'utilisation supplémentaire d'héparine ou de bivalirudine est suggérée (niveau d'évidence C)⁸.

SECTION 5. DONNÉES ÉCONOMIQUES

a) **Fondaparinux** 2,5mg sc die : 14,56\$ par seringue
Coût total estimé du fondaparinux pour 5 jours (selon la durée moyenne de traitement dans l'étude OASIS 5) : 72,80\$

b) **Énoxaparine** (Fiole 300mg = 60\$)
1mg/kg sc bid pour 5 jours (pt de 70 kg) : 140\$

c) **Héparine IV** 25 000U / 250ml (3,15\$/sac)
70U/kg bolus suivi de 15U/kg/h
Coût de traitement pour 5 jours pour un patient de 70kg : 16,49\$

Au coût d'acquisition s'ajoutent les suivis de laboratoire nécessaires (TTPa, antiXa, plaquettes etc.) pour l'héparine et l'énoxaparine. Ces coûts n'ont pas été inclus. L'héparine et l'énoxaparine étant généralement cessés après l'angioplastie, le coût de traitement pourrait être légèrement inférieur pour ces deux agents selon la durée.

SECTION 6. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Faits à considérer :

- Le fondaparinux est une nouvelle alternative à l'utilisation d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire en présence de SCA.
- Les données actuelles laissent croire que le fondaparinux n'entraînerait pas de thrombocytopénie à l'héparine et pourrait constituer une alternative chez les patients ayant déjà présenté un tel épisode⁹.
- Au niveau de l'efficacité, le fondaparinux est non inférieur à l'énoxaparine selon l'étude OASIS 5 lorsqu'utilisé dans un contexte d'angine instable ou de NSTEMI. Par comparaison, l'énoxaparine ou l'héparine intraveineuse sont associées à une diminution du risque de décès ou d'infarctus (OR 0,53 IC95% 0,38-0,73) par rapport au placebo¹⁰.
- Les données de l'étude OASIS 6 ont démontré la supériorité du fondaparinux par rapport au comparateur pour le traitement des patients avec STEMI recevant la thrombolyse. Il est à noter que dans cette étude, près de 50% des patients du groupe contrôle n'ont pas reçu d'héparine intraveineuse.
- Les données de l'étude OASIS 5 démontrent que le fondaparinux entraîne moins de saignements que l'énoxaparine. Cet effet est plus marqué chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Par contre, on sait qu'avec l'énoxaparine, les risques de saignements sont augmentés lorsque la fonction rénale est altérée¹¹. Il faut aussi mentionner que l'incidence de saignements majeurs était presque doublée (1,6% vs 2,8% valeur de p non mentionnée) avec le fondaparinux selon que les patients avaient une fonction rénale normale (CICr > 86 ml/min) ou altérée (< 58 ml/min). D'autre part, il est à noter que très peu de patients dans l'étude OASIS 5 avaient une insuffisance rénale modérée à grave (environ 13% des patients avec CICr < 58 ml/min) puisqu'il s'agissait d'un critère d'exclusion de l'étude⁴. On ne peut donc conclure au sujet de l'innocuité du fondaparinux chez les patients présentant une atteinte rénale.
- Les données de l'étude OASIS 6 n'ont pas permis de démontrer de bénéfices au niveau des saignements lorsque le fondaparinux est comparé à l'héparine non fractionnée.
- En présence de SCA, les patients recevant seulement du fondaparinux et qui devaient subir une angioplastie présentaient plus de thromboses du cathéter. L'utilisation supplémentaire d'héparine non fractionnée per procédure semble réduire ce risque. Bien que rares, les thromboses de cathéters ne sont pas à négliger puisqu'elles sont associées à un nombre élevé de complications (RR infarctus 6,51 et RR AVC 9,48)⁵

Évaluation sommaire

Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

RECOMMANDATIONS

- L'absence de thrombocytopenie avec le fondaparinux peut constituer un avantage pour certains patients.
- Pour les syndromes coronariens aigus, le PGTM suggère :

a) NSTEMI/angine instable :

Le fondaparinux est une option à considérer pour les patients qui présentent de l'angine instable à moyen ou haut risque ou un NSTEMI. A ce titre, il pourrait être ajouté au formulaire thérapeutique.

Le fondaparinux semble occasionner moins de saignements que l'énoxaparine. Par contre, dans le cas de patients présentant une insuffisance rénale modérée (CICr < 60ml/min) les données ne sont pas suffisantes pour conclure que le fondaparinux est vraiment supérieur à l'énoxaparine⁴. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, l'héparine non fractionnée apparaît comme un choix sécuritaire en regard du risque de saignements. Selon une méta-analyse publiée en 2000, les risques de saignements majeurs seraient similaires (RR = 1) entre l'énoxaparine et l'héparine intraveineuse mais les patients atteints d'insuffisance rénale étaient toujours exclus des études incluses.¹⁰ Comme l'héparine est éliminée par le système réticuloendothélial, les risques de saignement ne sont pas augmentés en insuffisance rénale.

Si les patients subissent une angioplastie lors d'un traitement avec le fondaparinux, il faut considérer administrer une dose d'héparine intraveineuse per-procédure en suivant un protocole établi tel celui utilisé dans l'étude OASIS 5²

b) STEMI :

Dans un contexte de STEMI où une angioplastie de première intention est considérée, le fondaparinux ne devrait pas être utilisé. Pour les cas de STEMI qui seront traités avec thrombolytiques, l'utilisation du fondaparinux pourrait être considérée au cas par cas.

AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Révision expert

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs (comité scientifique PGTM)

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 14 février 2008.

Ce document émet des recommandations relatives à un médicament donné, le tout en respectant les informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent donc aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable des dommages de quelque nature que ce soit quant à l'utilisation de ces recommandations pour les soins des individus ou le diagnostic de maladies.

Évaluation sommaire Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

ANNEXE 1 - ÉTUDES CLINIQUES RETENUES

Études	n	Devis	Population	Traitement	Résultats	Commentaires
OASIS 5 ²	10 057 fondaparinux vs 10021 énoxaparine	Prospectif randomisé, contrôlé	Pts avec syndrome coronarien aigu avec présentation de moins de 24 h ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : ♦ âge ≥ 60 ans ♦ ↑ troponine ou CKMB ♦ Changement à l'ECG indicatif d'ischémie Âge moyen : 66 ans 34% ont eu une angioplastie pendant l'hospitalisation	Fondaparinux 2,5 mg sc die pendant la durée de l'hospitalisation ou énoxaparine 1 mg/kg bid (1mg/kg sc die si CICr < 30 ml/min) pour 2 à 8 jours ou jusqu'à stabilisation de la condition clinique Amendement du protocole après environ 12 000 patients permettant l'emploi d'héparine non fractionnée pendant l'angioplastie afin de diminuer les risques de thromboses de cathéter. La dose d'héparine était laissée à la discrétion de l'investigateur ⁷ .	Objectif primaire (non infériorité): Décès, infarctus ou ischémie réfractaire à 9 jours : fondaparinux 5,8% vs énoxaparine 5,7% HR 1.01 p=0,007 pour non infériorité (Objectif de non infériorité) Objectif primaire innocuité (supériorité) : Saignements majeurs à 9 jours : Fondaparinux 2,2% vs énoxaparine 4,1% HR 0,52 p < 0.001 (objectif de supériorité)	Analyse selon l'intention de traiter. Aucune analyse per protocole n'a été effectuée.
OASIS 6 ⁶	6036 fondaparinux vs 6056 contrôle	Prospectif, randomisé, contrôlé	Pts avec STEMI avec présentation de moins de 24 h post début des symptômes pour les 4300 premiers patients puis moins de 12 h pour les patients subséquents	A) pts sans coronarographie primaire 1- pts sans indication d'héparine selon l'investigateur: fondaparinux 2,5mg sc die (première dose IV) vs placebo 2- pts avec indication d'héparine IV selon l'investigateur : fondaparinux 2,5mg sc die (première dose iv) vs héparine IV 60UI/kg (max 4000U) puis 12UI/kg/h B) pts avec coronarographie de première intention prévue : 1- fondaparinux 2,5 mg die (première dose IV) ou bolus de 5mg iv puis 2,5mg sc die si pt ne recevait pas de Gp IIb/IIIa	Objectif primaire : Décès ou infarctus à 30 jours : fondaparinux 9,7% vs héparine ou placebo 11,2% (HR 0,86 p = 0,008) Saignements majeurs à 9 jours (tous patients confondus): Fondaparinux 1,8% vs héparine ou placebo 2,1% (HR 0,83 p = 0,14) Saignements majeurs à 9 jours (patients ayant une indication d'héparine) Fondaparinux 2,1% vs contrôle 2,3% (HR 0,93 p = 0,69)	

Évaluation sommaire Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

Études	n	Devis	Population	Traitement	Résultats	Commentaires
PENTUA ¹²	1138 patients : 908 fondaparinux vs 230 énoxaparine	Prospectif randomisé, contrôlé	Pts avec syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST. Symptômes présents dans les 24 h précédant la randomisation.	Fondaparinux selon divers schémas posologiques (2,5, 4, 8 et 12 mg sc die) dont la première dose était intraveineuse vs énoxaparine 1mg/kg sc die Les patients de petit poids (<50kg) ont reçu une dose inférieure et les patients obèses (> 100 kg) ont reçu une dose supérieure Durée médiane de 5 jours	Objectif primaire : mortalité, infarctus et ischémie récurrente à 9 jours : 27,9%, 35,9%, 34,7%, 30,3%, 35,7% respectivement pour fondaparinux 2,5mg, 4mg, 8mg, 12mg et énoxaparine. (analyse selon l'intention de traiter) p = NS Aucune relation dose-effet observée selon les auteurs. Saignements majeurs à 9 jours : 0%, 1,4%, 1,8%, 0,4%, 0% respectivement pour fondaparinux 2,5mg, 4mg, 8mg, 12mg et énoxaparine. Différence non significative selon les auteurs; aucune valeur de p mentionnée	Cette étude a d'abord été conduite pour étudier la relation dose-effet et l'innocuité de la molécule
ASPIRE ¹³	350 patients stratifiés selon l'utilisation prévue ou non de GPIIb/IIIa pendant la procédure	Prospectif randomisé, contrôlé	Patients devant subir une angioplastie urgente ou élective suite à un syndrome coronarien. Stratification selon l'utilisation planifiée de GPIIb/IIIa Les patients ayant reçu une thrombolyse ou étant anticoagulés dans les dernières 24 h étaient exclus	Fondaparinux 2,5mg ou 5 mg IV vs héparine non fractionnée (65 U/kg avec GPIIb/IIIa et 100 U/kg sans GPIIb/IIIa)	Objectif primaire : saignements totaux (majeurs et mineurs combinés) 48 h suivant l'angioplastie 7,7% vs 6,4% HR 0,81 IC95% 0,35-1,84 p=0,61 respectivement pour héparine non fractionnée et fondaparinux (doses combinées). Saignements moins fréquents avec la dose de 2,5mg (3,4% vs 9,6% p = 0,06) Décès, infarctus, revascularisation urgente ou utilisation de GPIIb/IIIa en sauvetage (bailout) : 6% vs 6%. Aucune relation dose-effet confirmée pour le fondaparinux	

Évaluation sommaire

Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

Études	n	Devis	Population	Traitement	Résultats	Commentaires
PENTALYSE ¹⁴	333 patients: 241 patients fondaparinux (4,8 et 12mg) vs 85 patients héparine non fractionnée (contrôle)	Prospectif, randomisé, Contrôlé, ouvert	Patients avec STEMI recevant une thrombolyse	Tous les patients ont reçu de l'aspirine et de l'alteplase. Fondaparinux 4, 8 ou 12mg (les pts de < 60kg ou > 90kg recevaient des doses ajustées selon leur poids Vs Héparine non fractionnée bolus 5000 U suivi d'une perfusion 1000 U/h pendant 48-72 h pour maintenir TTPa entre 50 et 75 secondes (les pts de < 67 kg recevaient une dose inférieure)	Données après 30 jours de suivi : Décès toutes causes : 2,5% fondaparinux (groupes combinés) vs 1,2% héparine non fractionnée (p non mentionné) Nouvel infarctus : 3,8% fondaparinux (groupes combinés) vs 3,6% héparine non fractionnée (p non mentionné) Revascularisation > 90minutes post angiographie : 39 fondaparinux (groupes combinés) vs 51 héparine non fractionnée Hémorragie intracrânienne ou saignement nécessitant une transfusion : 7,1% fondaparinux (groupes combinés) vs 7,1 % héparine non fractionnée (p non mentionné)	

TTPa : temps thromboplastine partielle activée

Évaluation sommaire

Utilisation du Fondaparinux (ARIXTRA^{MD}) lors de syndromes coronariens aigus

RÉFÉRENCES

1. GlaxoSmithKline. Arixtra monographie de produit. février 2006.
2. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. [see comment]. *New England Journal of Medicine* 2006;354(14):1464-76.
3. Committee MOS. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2005;150(6):1107.
4. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(5):304-10.
5. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(18):1742-51.
6. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. [see comment]. *JAMA* 2006;295(13):1519-30.
7. Anderson JLMDFFC, Adams CDRNPF, Antman EMMDFF, et al. 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. e148-e304.
8. Antman EMMDFF, Hand MMRNF, Armstrong PWNDFF, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
9. Thrombocytopenie induite par l'héparine - Prise de position sur le traitement. 2007. (Accessed 3 janvier, 2008, at http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/ThrombocytopenieHeparine_PGTM_20070920.pdf)
10. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355(9219):1936-42.
11. Sanofi-Aventis. Lovenox - Monographie de produit; 2007.
12. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(12):2183-90.
13. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. 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;111(11):1390-7.
14. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *European Heart Journal* 2001;22(18):1716-24.