

### Selektiver Faktor-Xa-Inhibitor setzt Massstäbe in der Thromboseprophylaxe

# Tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und postthrombotisches Syndrom wirksam verhindern

Bei der Thromboseprophylaxe besteht weiterhin Optimierungsbedarf. Ein klares Zeichen dafür ist die hohe Rate von tiefen Beinvenenthrombosen, tödlichen Lungenembolien und schmerzhaften postthrombotischen Syndromen im klinischen Alltag. Viele Thrombosen entstehen trotz der heute üblichen Standardbehandlung. Das Restrisiko könnte durch die Prophylaxe mit dem selektiven Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux (Arixtra®) erheblich vermindert werden.

Jahr für Jahr erleiden in Deutschland 240 000 Menschen eine tiefe Venenthrombose (TVT).<sup>1</sup> Über 90 % dieser Thrombosen entstehen in der Vena cava inferior und den Becken-Bein-Venen.<sup>1</sup> Etwa 80 % aller TVTs verlaufen klinisch stumm.<sup>2</sup> Die gravierendste Frühkomplikation der TVT ist die Lungenembolie. An ihren Folgen sterben allein in Deutschland jährlich etwa 40 000 Menschen.<sup>3</sup> Noch nicht einmal die Hälfte aller tödlichen Lungenembolien wird vor Todeseintritt diagnostiziert.<sup>4</sup>

Die wichtigste Spätkomplikation bzw. Langzeitfolge der TVT ist das postthrombotische Syndrom, das sich bei über einem Viertel der Patienten entwickelt. In Deutschland leiden etwa 800 000 Menschen an einem postthrombotischen Syn-

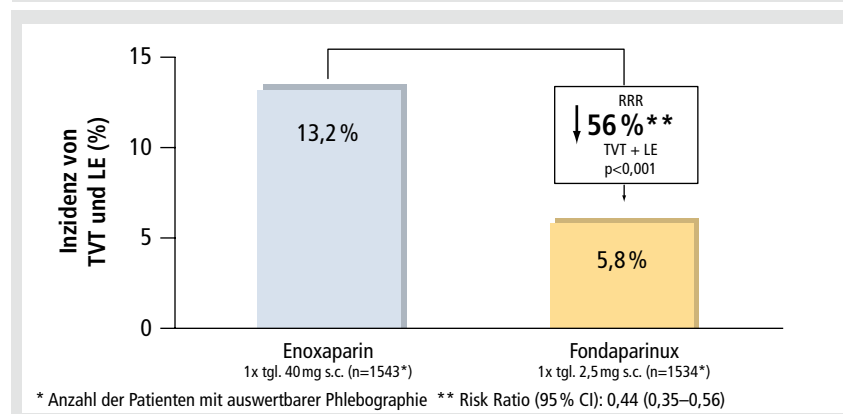
drom, das sich z.B. als Ulcus cruris manifestieren kann.<sup>5</sup> Für diese Patienten bedeutet das in der Regel ein lebenslanges Leiden.

### Die Gerinnungskaskade wirksam unterbinden

Eine wirksame Prophylaxe kann einen Grossteil möglicher Thrombosen und ihre Folgen verhindern. Neue Massstäbe könnte hier der selektive Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux setzen. Das synthetische Pentasaccharid hemmt die Aktivität von freiem Faktor Xa. Damit wird die Bildung von Thrombin verhindert. Der synthetische Faktor-Xa-Inhibitor wirkt sowohl im venösen als auch im arteriellen Schenkel antithrombotisch.

In einer gepoolten Analyse<sup>6</sup> von klinischen Studien mit Patienten

### Gepoolte Analyse<sup>6</sup> von EPHEBUS<sup>7</sup> und PENTHIFRA<sup>8</sup>



<sup>1</sup> European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study <sup>2</sup> Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Plus MT-Grafik

Grafik: Wirksamkeit von Fondaparinux 2,5 mg gegenüber Enoxaparin 40 mg nach grösseren orthopädischen Eingriffen: Das Thromboserisiko sinkt deutlich.

nach grossen orthopädischen Eingriffen<sup>7,8</sup> zeigte der selektive Faktor-Xa-Inhibitor ein überlegenes Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zur herkömmlichen Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin: Die Inzidenz von TVT und Lungenembolien betrug bis zum 11. Tag nach dem Eingriff 13,2 % bei den mit täglich 40 mg Enoxaparin behandelten Patienten, dagegen nur 5,8 % bei den mit einmal täglich 2,5 mg Fondaparinux behandelten Patienten. Damit wurde das relative VTE-Risiko signifikant um zusätzliche 56 % gesenkt (p < 0,001; Abbildung).<sup>6-8</sup>

Durchgängig zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil der Subkutaninjektion von Enoxaparin 40 mg und Fondaparinux 2,5 mg.<sup>7,8</sup>

In einer weiteren Studie profitierten Hochrisikopatienten mit einer Hüftfraktur von einer ver-

längerten Prophylaxe. Bei dem Vergleich einer vierwöchigen mit einer einwöchigen Behandlung mit Fondaparinux 2,5 mg konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen durch eine verlängerte Prophylaxe um 96 % (RRR, 95 % CI; 87,2–99,7 %; p < 0,001) gesenkt und damit nahezu eliminiert werden kann, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen.<sup>9</sup>

Bei akut erkrankten, stationären internistischen Patienten reduzierte die einmal tägliche Gabe von 2,5 mg Fondaparinux das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bis zum 15. Tag von 10,5 % (Kontrollgruppe) auf 5,6 % (p=0,029).<sup>10</sup>

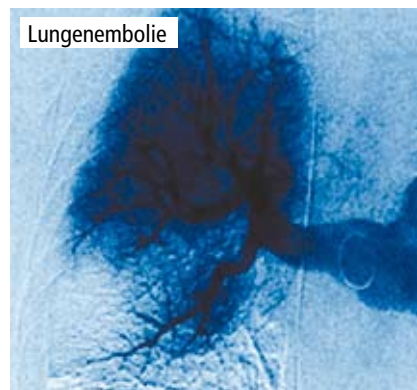
### Auch ACS-Patienten profitieren

Darüber hinaus profitieren auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit und ohne ST-Stre-

cken-Hebung von Fondaparinux. Als erste antithrombotische Substanz reduzierte der selektive Faktor-Xa-Inhibitor in klinischen Studien die 30-Tages-Mortalität über das gesamte ACS-Spektrum.<sup>11</sup> In den 2007 aktualisierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) erhielt Fondaparinux als einziges Antithrombotikum eine Klasse-I-A-Empfehlung für Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI).<sup>12</sup>

### Referenzen:

- Diehm C et al., Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl 1997; 94: A301–A311
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients. Are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82: 203–205
- Partsch H, Blättler W. Leitlinien zur Thromboseprophylaxe. Phlebologie 2000; 29: 106–113
- Goldhaber SZ et al., Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73: 822–826
- Rabe E et al., Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. Phlebologie 2003; 32: 1–14
- Turpie AAG. Selective factor Xa inhibition with fondaparinux: from concept to clinical benefit. Eur Heart J Suppl 2008; 10: C1–C7
- Lassen MR et al., Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359: 1715–1720
- Eriksson BI et al., Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. NEJM 2001; 345: 1298–1304
- Eriksson BI et al., Efficacy of fondaparinux for thromboprophylaxis in hip fracture patients. J Arthroplasty 2004; 7 Suppl. 2: 78–81
- Cohen AT et al., Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–329
- Blick SK et al., Spotlight on fondaparinux sodium in acute coronary syndromes. BioDrugs 2008; 22: 413–415
- Bassand JP et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 1598–1660
- Fachinformation Arixtra® auf www.kompndium.ch; zuletzt aufgerufen am 29. Oktober 2009



Thrombosefolgen durch eine wirksame Prophylaxe verhindern: Vorteile für den klinischen Alltag bietet die selektive Faktor-Xa-Hemmung mit Fondaparinux.

### Fazit für die Praxis

Die Thromboseraten sind trotz der antithrombotischen Standardtherapie mit unfractionierten oder niedermolekularen Heparinen noch immer hoch. Einen innovativen Ansatz zur weiteren Risikoreduktion bietet der selektive Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux. In klinischen Studien mit Patienten nach grossen orthopädischen Eingriffen erwies sich Fondaparinux bei der Prophylaxe der tiefen Venenthrombose und der Lungenembolie der Therapie mit Enoxaparin als deutlich überlegen. Dabei waren die Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen vergleichbar.

Darüber hinaus ist das einheitliche Dosisregime von Fondaparinux ohne Laborkontrollen und Dosisanpassungen wesentlich praktikabler und erleichtert die Behandlung im klinischen Alltag und unter ambulanten Bedingungen.

### Täglich einmal in fixer Dosis, rascher Effekt, kein Monitoring

# Embolieschutz sehr leicht gemacht

Im klinischen Einsatz erfüllt der selektive Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux in hohem Mass die Anforderungen, die in der Praxis an einen modernen Wirkstoff zur gerinnungshemmenden Therapie gestellt werden.

Die über 24 Stunden stabil anhaltende gerinnungshemmende Wirkung von Fondaparinux (Arixtra®) erlaubt die tägliche Einmalgabe in fixer Dosierung. Dies erleichtert bei Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko eine verlängerte Prophylaxe bis zur vollständigen Mobilisierung.

Viele dieser Patienten sind älter und weisen eine moderate Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf bzw. sind multimorbid und nehmen zahlreiche weitere Medikamente ein. Die Dosisfindung bei diesen Patienten ist einfach: bei einer Kreatininclearance von  $\geq 30$  ml/min wird 2,5 mg täglich, bei Werten von  $\geq 20$  bis  $< 30$  ml/min entweder 1,5 mg täglich oder 2,5 mg jeden zweiten Tag verabreicht.<sup>13</sup> Zudem ist das Wechselwirkungspotenzial der Substanz gering.

Die Wirkung von Fondaparinux setzt rasch ein. Eine Prophylaxe mit Fondaparinux beginnt grundsätzlich frühestens sechs Stunden nach einem Eingriff. Dies bietet den Vorteil, dass

unter physiologischen Gerinnungsverhältnissen operiert werden kann.

Ein Monitoring der Gerinnungsaktivität ist für Fondaparinux aufgrund der geringen Variabilität der Pharmakokinetik nur im Ausnahmefall erforderlich. Da der Wirkstoff praktisch kein Potenzial für die Auslösung einer HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) besitzt, können auch Prophylaxe-begleitende Thrombozyten-Zählungen in der Regel unterbleiben.<sup>13</sup>

**ARIXTRA® W:** Fondaparinux natrium I: Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei grösseren orthopädischen Eingriffen und in der Bauchchirurgie. Prophylaxe von VTE bei immobilisierten Patienten mit hohem VTE Risiko, die wegen einer akuten Erkrankung wie einer Herzinsuffizienz, akuter respiratorischer Insuffizienz, akuter Infektion oder Entzündung behandelt werden. Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und Behandlung der akuten Lungenembolie (LE) wenn keine Lysebehandlung oder Embolektomie durchgeführt wird, in Kombination mit einem Coumarinderivat. Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (UA/NSTEMI). Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Hebung (STEMI). D: Prophylaxe in der Chirurgie: postoperativ 1x täglich 2,5 mg subkutan, mindestens 6 Stunden nach Abschluss des Eingriffs und nach Überprüfung der lokalen Hämostase. Behandlung solange fortführen, bis kein Thromboembolie-Risiko mehr besteht, mindestens aber über 7 ± 2 Tage nach dem chirurgischen Eingriff. Bei Risikopatienten Behandlung um 24 Tage verlängern. Prophylaxe in der Inneren Medizin: immobilisierte Patienten erhalten 1x täglich 2,5 mg subkutan für eine Behandlungsdauer von 6-14 Tagen. Behandlung der TVT sowie der LE mit 7,5 mg 1x täglich subkutan (50 - 100 kg KG). Unter 50 kg KG beträgt die empfohlene Dosis 5 mg, über 100 kg KG 10 mg. Die Behandlung ist während mindestens 5 Tagen fortzusetzen, bis eine adäquate orale Antikoagulation erreicht ist. Behandlung UA/NSTEMI: 2,5 mg s.c. 1x täglich. Behandlung STEMI: 2,5 mg 1x täglich. Die erste Dosis von Arixtra wird als i.v. Bolusinjektion oder Injektion über 2 Minuten, alle folgenden Dosen s.c. gegeben. KI: akute schwere Blutungen, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fondaparinux, akute bakterielle Endokarditis, schwere Niereninsuffizienz (Cl<sub>Kreat</sub> < 20 ml/min). VM: Bei Spinal-Epidural Anästhesie oder einer Lumbalpunktion, können spinale oder epidurale Hämatome nicht ausgeschlossen werden. Bei STEMI-Patienten wird die Anwendung vor und während einer primären PCI nicht empfohlen. IA: Die Behandlung mit Medikamenten, welche das Blutungsrisiko erhöhen können, muss abgesetzt werden. UW: Häufig: Anämie, Blutungen, Thrombozytopenie, Purpura, Hypokaliämie, Schlaflosigkeit, Anomalien der Leberwerte, Makulo-papulärer Rash, bullöse Eruption, Harnwegsinfektionen, Ödeme. Gelegentlich: Thrombozytose, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Obstipation, Diarrhö, erythemischer Rash, Rash, Pruritus, Reaktionen an der Einstichstelle, Fieber, periphere Ödeme, Wundsekretion. Selten: intrakranielle/intrazerebrale und retroperitoneale Blutungen, allergische Reaktion. Packungen Fertigspritzen mit automatischem Sicherungssystem zu 1,5 mg/0,3 ml (7\*), (2,5 mg/0,5 ml (2\*, 10\*, 10x10), 5,0 mg/0,4 ml (2\*, 10\*, 5x10), 7,5 mg/0,6 ml (2\*, 10\*, 5x10), 10 mg/0,8 ml (2\*, 10\*, 5x10). Verkaufskategorie: B. Für weitere Informationen, bitte Arzneimittel-Kompndium der Schweiz konsultieren. www.kompndium.ch\* kassenzulässig

### IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel  
 Information: GlaxoSmithKline AG  
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
 Redaktion: Dr. Kirsten Westphal, Dr. pharm. Chantal Schlatter, Winfried Powollik  
 Layout: Patrik Brunner  
 Produktion: Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages