

Fondaparinux vs. niedermolekularem Heparin

Thromboserate wird um 50% gesenkt

INTERLAKEN – Die venöse Thromboembolie ist nach chirurgischen Eingriffen nach wie vor eine häufige, gefährliche und mit schwerwiegenden Langzeitfolgen behaftete Komplikation. Umso bedeutungsvoller ist, dass mit neuen Therapieoptionen ihre Mortalität und Morbidität offenbar deutlich gesenkt werden können. Eindrückliche Zahlen präsentierte Professor Dr. Daniel Hayoz, Leitender Arzt Angiologie, CHUV Lausanne am Satellitensymposium von Sanofi-Synthelabo SA anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie: Trotz herkömmlicher Prophylaxe bleiben die thromboembolischen Komplikationsraten gerade nach orthopädischen Eingriffen hoch.

Bei zwei Millionen in Kalifornien überprüften chirurgischen Eingriffen wurden trotz Prophylaxe in 0,8% der Fälle venöse Thromboembolien festgestellt. Dabei



Professor Dr. Daniel Hayoz

ereigneten sich 44% während der Hospitalisation und 56% innerhalb von drei Monaten zuhause. Grosse orthopädische Eingriffe (Knie- und Hüft-TP), fortgeschrittenes Alter oder ein Tumorleiden lassen das Risiko sprunghaft ansteigen, so Prof. Hayoz weiter.

Schwerwiegende Folgen

Ungefähr 10% aller registrierten Todesfälle können mit einem thromboembolischen Ereignis in Zusammenhang gebracht werden. Die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms als Langzeitkonsequenz ist zudem mit belastenden Folgen für die Patienten, und enormen Behandlungskosten verbunden. Frühere Untersuchungen, so Prof. Hayoz, dokumentierten die wirksame Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (LMH), wurde doch das Auftreten einer tiefen Venenthrombose nach Hüftgelenkersatz auf 16% gesenkt, gegenüber 51% ohne Prophylaxe. Dennoch blieb der Bedarf nach noch effizienteren Prinzipien unbestreitbar.

Eine neue Substanz

Mit der neuen Substanz Fondaparinux (Arixtra®), einem vollsynthetisch hergestellten Pentasaccharid, das selektiv den Faktor Xa hemmt, scheint dieses Ziel erreicht worden zu sein. Dies jedenfalls bestätigen vier grosse, von PD Dr. Michel Heinzelmann, Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsspital Zürich, vorgestellte Studien an über 7000 Patienten. Alle wurden doppelblind, randomisiert und prospektiv durchgeführt. Diese Untersuchungen verglichen Fondaparinux mit einem niedermolekularem Heparin, und schlossen ein Patientengut mit grösseren orthopädischen Eingriffen ein. Die Kontrollen erfolgten mittels Venographie am 11. Tag postoperativ. Zusammengefasst war durch Fondaparinux eine Senkung der Rate von thromboembolischen Ereignissen um über 50% gegenüber niedermolekularem Heparin festzustellen (siehe Abb. 1). Blutungskomplikationen und allgemeine Verträglichkeit waren unter beiden Prophylaxeschemata vergleichbar.

Kurzzeitprophylaxe eindeutig ungenügend

Wie lange soll die Prophylaxe nach orthopädischen Eingriffen

durchgeführt werden? Zu dieser Frage präsentierte Dr. Heinzelmann eine multizentrische Studie, welche unter anderem am Universitätsspital Zürich vorgenommene wurde. Dabei wurde bei allen Patienten nach Hüftfraktur eine Prophylaxe mit Fondaparinux während der ersten postoperativen Woche durchgeführt. Anschlies-

send wurde eine Gruppe während weiteren drei Wochen mit Fondaparinux weiterbehandelt, die andere Gruppe erhielt Placebo. Primäre Endpunkte waren ein positiver Befund in der phlebographischen Kontrolle, eine symptomatische tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Die über vier Wochen durchgeführte Prophylaxe

erwies sich dabei als deutlich überlegen: lediglich 1,4% in der Verumgruppe zeigten thromboembolische Ereignisse gegenüber 35% der Patienten unter Placebo. Wie Dr. Heinzelmann ausführte, werden demnächst auch Ergebnisse von Studien an Patienten aus einem viszeralkirurgischen und internistischen Krankengut vorliegen.

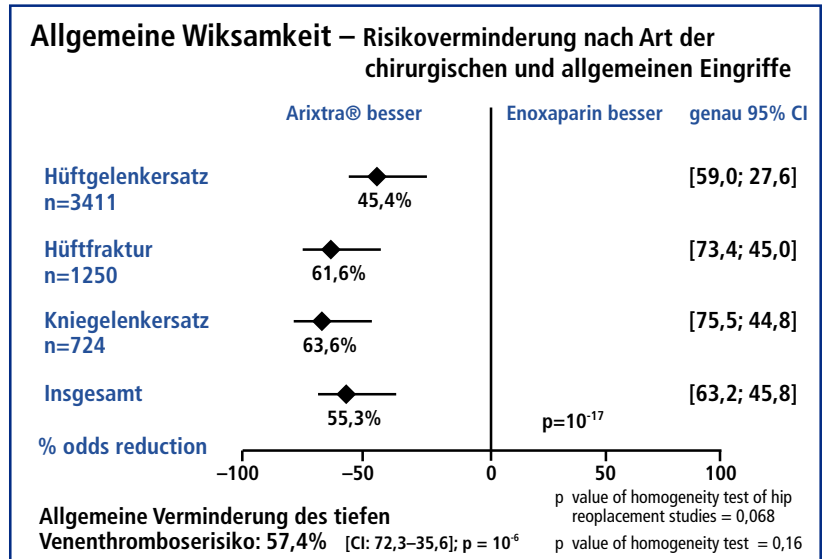


Abb. 1

Eigenschaften von Fondaparinux natrium

- (nach Prof. D. Hayoz)
- 2x wirksamer als NMH.
- Verabreichung 1x täglich
- Beginn der Prophylaxe postoperativ
- Keine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)
- Selektiver Wirkungsmechanismus
- Keine Viruskontamination dank vollsynthetischer Herstellung
- 2,5 mg Dosierung für alle Patienten

Basissmassnahmen

Neben einer indizierten medikamentösen Thromboseprophylaxe sind jedoch auch zahlreiche andere Massnahmen sehr wichtig:

- Frühmobilisation
- Kritische Indikationsstellung immobilisierender Massnahmen
- Anleitung des Patienten zu Eigenübungen (Muskelpumpe)
- Frühzeitiges Operieren (besonders bei Verletzungen der unteren Extremitäten, des Beckens oder der BWS/LWS)
- Kreislauf- und Atemtherapie
- Aktive und passive Bewegungsübungen
- Kompressionsbehandlung
- Intermittierende pneumatische Kompression

Quelle: aus der von Sanofi abgegebenen Informationsmappe: AMWF online, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, «Stationäre und ambulante Thromboseprophylaxe in der Chirurgie».

Ein vollsynthetisches Antithrombotikum

Eine neue Klasse

INTERLAKEN – Keineswegs lediglich eine Modifikation der bekannten niedermolekularen Heparine, sondern ein Vertreter einer gänzlich neuen Substanzklasse dürfte für die künftige Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen neue Massstäbe setzen.

Das Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) ist eine vollsynthetisch hergestellte Substanz. Im Gegensatz zu den aus tierischen Organen hergestellten Heparinen besteht demnach absolut kein Kontaminationsrisiko. Der selektive Faktor Xa-Hemmer greift an einer Schlüsselstelle des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssystems an (siehe Abb. 2). Die hochselektive Substanz bindet an Antithrombin III, erhöht dessen Affinität für den Faktor Xa und führt so zu einer Gerinnungshemmung.

Einfache Anwendung

In der klinischen Anwendung sieht Prof. Hayoz mehrere Vorteile gegenüber der herkömmlichen

Thromboseprophylaxe. Da ist einmal der rasche Wirkungseintritt mit einem C_{max} nach zwei Stunden, bei einer Halbwertszeit von 15 bis 20 Stunden. Dies erlaubt eine einmalige Gabe pro Tag. Weiter ist die dokumentierte Effizienz bei einer Verabreichung bis sechs Stunden nach einem chirurgischen Eingriff in der Alltagsroutine sehr praktisch.

Kein Heparin induzierte Thrombozytopenie

Die Substanz verursacht keine Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT). Der selektive Wirkungsmechanismus, die fehlende Viruskontamination und die Stabilität der Batches sind weitere positive Kennzeichen.

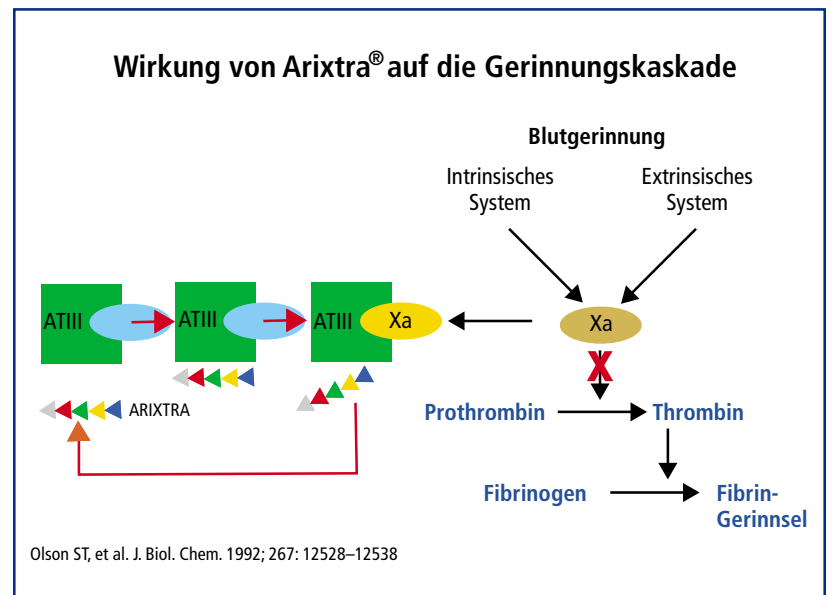


Abb. 2

ARIXTRA® Zusammensetzung: Wirkstoff: Fondaparinux natrium 2,5 mg / 0,5 mL. Hilfsstoffe: Natrii chloridum, Aqua ad injectabilia. **Indikationen:** Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei grösseren orthopädischen Eingriffen. **Vorsichtsmassnahmen:** Bei einer spinalen oder epiduralen Anästhesie oder einer Lumbalpunktion, können spinale oder epidurale Hämatomate nicht ausgeschlossen werden. **Kontraindikationen:** akute schwere Blutungen, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fondaparinux, akute bakterielle Endokarditis, schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 30 ml/min). **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: (≥ 1% und < 10%): Anämie, Blutungen (an der Operationsstelle, gastrointestinally, pulmonal, Hämaturie, Hämatom), Thrombozytopenie, Purpura, Anomalien der Leberwerte, Ödeme. **Gelegentlich:** (≥ 0,1% und < 1%): Thrombozytämie, Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Obstipation, Diarrhö, erythemischer Rush, Pruritus, Reaktionen an der Einstichstelle, Fieber, periphere Ödeme, Wundsekretion. **Selten:** (≥ 0,01% und < 0,1%): Allergische Reaktion. **Dosierung:** Postoperativ einmal täglich 2,5 mg, subkutan. Es wird empfohlen, die Initialdosis ab 6 Stunden nach Abschluss des orthopädischen Eingriffs und nach Überprüfung der lokalen Hämostase zu applizieren. **Packungen:** Arixtra ist in Packungen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem erhältlich. **Verkaufskategorie:** B. Für weitere Auskünfte, das Arzneimittel Compendium der Schweiz konsultieren. **Vertrieb:** Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG, Rue de Veyrot 11, 1217 Meyrin/Genf.

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Sanofi-Synthelabo und Bristol-Myers Squibb
Redaktion: Dr. Edgar Mosimann, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Gisela Koller
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.