

Internationales Studienprogramm zur Thromboseprophylaxe

# Deutlicher Vorteil für neues Antithrombotikum

**NEW ORLEANS** – Tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien stellen immer noch eine bedeutende Komplikation grösserer orthopädischer Operationen dar, trotz derzeit verfügbarer medizinischer Möglichkeiten zur Prophylaxe. Hier zeigen

sich neue Substanzen wie Pentasaccharid sehr vielversprechend: Die Ergebnisse der Phase III-Studien zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen wurden im Rahmen der 73. Jahrestagung der American Heart Association präsentiert.

Das rein synthetisch hergestellte Pentasaccharid ist der erste Vertreter einer neuen Generation potenter Antithrombotika: der selektiven Faktor-Xa-Hemmstoffe. Der neue Wirkstoff wurde in einem umfassenden Prüfungsprogramm (Phase-I- und Phase-II-Studien) intensiv unter die Lupe genommen, und zwar sowohl für die Thromboseprophylaxe als auch zur Therapie von venösen und arteriellen thromboembolischen Krankheiten. Im klinischen Prüfungsprogramm (Phase III) sind (prospektiv) mehr als 7000 Patienten mit grösseren orthopädischen Eingriffen in aller Welt involviert.

Im gesamten Phase-III-Programm wurde das Pentasaccharid einheitlich dosiert: Die Patienten

erhielten mit postoperativem Beginn 2,5 mg einmal täglich subkutan. Diese Dosierung orientierte sich an den Ergebnissen eines Phase-IIb-Programms mit insgesamt 933 Patienten, die sich Hüftersatz- oder Knieoperationen unterzogen. Referenzsubstanz war ein niedermolekulares Heparin mit dem jeweils anerkannten Behandlungsschema. In den vier bisher abgeschlossenen Phase-III-Studien zur Prophylaxe venöser Thromboembolien wurde eine relative Risikoreduktion von gut 50% dokumentiert. „Das ist ein dramatischer Vorteil verglichen mit optimalen Daten anderer Antithrombotika“, betonte **Professor Dr. Alexander Turpie**, McMaster University Hamilton, Ontario. „Doch das ist nicht das Ende der Geschichte; wir stehen

erst am Anfang der Evaluation des Potenzials von Pentasaccharid.“

So wird der neue Wirkstoff auch bei Patienten mit akuten Koronar-Syndromen getestet. Hier erweist sich die Anwendung von Heparin zuweilen als problematisch (Stichworte: Thrombin-Rebound, gesteigerte Plättchenaktivierung und Reaktivität). **Professor Dr. Eric J. Topol**, Cleveland/Ohio, vertrat die Meinung: „Angesichts seiner unerwünschten Eigenschaften wird unfraktioniertes Heparin zugunsten neuer Antithrombotika wohl bald obsolet werden.“ Der Referent bezeichnete die Faktor-Xa-Hemmung als Schlüssel-Mechanismus und die Intervention auf dieser hohen Ebene der Koagulationskaskade als recht vielverspre-

Hohe Inzidenz venöser Thrombosen nach chirurgischen Eingriffen			
orthopädische Chirurgie <sup>1</sup>	elektiver Hüftersatz	totale Knieendoprothese	Hüftfraktur
	% tiefe Venenthrombose	% tiefe Venenthrombose	% tiefe Venenthrombose
unbehandelt	51	61	48
Warfarin (INR <sup>3</sup> 2-3)	20	47	24
niedermolekulares Heparin	15	30	27
Grosse allgemeinchirurgische Eingriffe	Prophylaktische Methode		% tiefe Venenthrombose
	unbehandelte Kontrollen		25
	Warfarin		10
	niedermolekulares Heparin		7

<sup>1</sup> Gallus AS. Blood Coagul. Fibrinolysis 1999; 10 (suppl. 2): S53-S61  
<sup>2</sup> Clagett GP, et al. Chest 1999; 114 (Suppl. 5): 531S-560S.  
<sup>3</sup> International Ratio

Speziell entwickelt

## Erster selektiver Faktor-Xa-Hemmstoff

**NEW ORLEANS** – Pentasaccharid wurde per Moleküldesign entwickelt, um spezifisch und hochaffin an Antithrombin III (AT III) zu binden. Es hemmt selektiv den Gerinnungsfaktor Xa, der eine Schlüsselstellung in der Koagulationskaskade einnimmt.

Das inhibitorische Potenzial wird auf dem Wege der Aktivierung von AT III vermittelt. Da es nicht direkt an Thrombin bindet, entfaltet der Pentasaccharid-AT-III-Komplex keine direkte Anti-

thrombin-Wirkung. Dank gerichteter Aktivität reguliert Pentasaccharid einen einzelnen Schritt in der Gerinnungskaskade; der kontrollierte antithrombotische Effekt steht in linearer Beziehung zur verabreichten Dosis.

Die Gegenwart niedriger Konzentrationen von Thrombin wirkt sich günstig aus, weil so die für physiologische Feedback-Mechanismen nötigen Spiegel an aktiviertem Protein C (APC) aufrecht erhalten werden. Unerwünschte Rebound-Effek-

te, wie das sogenannte Thrombin-Paradox, könnten auf diese Weise verhindert werden.

### Antithrombotische Therapie sicherer

Dank synthetischer Herstellung besteht bei Applikation von Pentasaccharid nicht die Gefahr der Kontamination mit pathogenen Keimen beziehungsweise der Übertragung von Krankheiten. Heparin hingegen wird aus biologischem

**Inzidenz der venösen Thromboembolien: die dritthäufigste Gefässkrankheit „virtuell äquivalent zu der Schlaganfall-Inzidenz“<sup>3</sup>**

Jährliche Inzidenz	
Tiefe Venenthrombose alleine	PE Tiefe Venenthrombose
bis 145 / 100000 <sup>1,2</sup>	bis 69 / 100000 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gillum RF. Am Heart 1987; 114: 1262-1264  
<sup>2</sup> Anderson F Jr, et al. Arch Intern Med 1991; 151: 933-938.  
<sup>3</sup> Silverstein MD et al. Arch Intern Med 1998; 158: 585-593

chend, insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt der Nebenwirkungen: Das Sicherheitsprofil

von Pentasaccharid gleicht jenem von niedermolekularen Heparinen.

### Pentasaccharid

#### Klinische Studien erfolgreich absolviert

**LONDON** – Das weltweite Studienprogramm zur Prophylaxe der venösen Thromboembolien mit Pentasaccharid umfasste 4 multizentrische, prospektive Studien mit mehr als 7000 Patienten, die sich verschiedenen orthopädischen Eingriffen unterzogen:

- EPHESUS: nach elektivem Hüftersatz
- PENTATHLON 2000: nach elektivem Hüftersatz
- PENTHIFRA: nach Hüftfrakturen
- PENTAMAKS: nach elektiven Eingriffen am Knie

Dabei erwies sich das Pentasaccharid in allen Studien dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin überlegen, unabhängig von Eingriff, Anästhesie oder dem zwischen Amerika und Europa abweichenden Therapieregime der Referenzsubstanz. Auch das Alter, Geschlecht oder Gewicht der Patienten spielte keine Rolle. Insgesamt konnte eine gut 50%ige Reduktion des relativen Risikos bei einem der Vergleichssubstanz entsprechenden Sicherheitsprofil erzielt werden.

toring, wie man es von Vitamin-K-Antagonisten und Heparin gewohnt war.

Allergische Reaktionen und vor allem Thrombozytopenien, wie sie unter Heparin gefürchtet sind, sind kaum zu erwarten. Das (synthetische) Pentasaccharid-Molekül interagiert weder mit Plättchen-Faktor-4 (PF 4), noch ergeben sich Kreuzreaktionen mit Sera von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT).

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Sanofi-Synthelabo  
Redaktion: Brigitte Richter, Dr. Christine Mücke,  
Winfried Powolik  
Layout: Gisela Koller  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.