

Pentasaccharid (Fondaparinux) als zukünftiger Standard der perioperativen Thromboembolieprophylaxe?

M. Schürmann, P. F. Stahel, W. Ertel

Probleme der herkömmlichen Thromboembolieprophylaxe

Die perioperative Thromboseprophylaxe ist seit Jahren unverzichtbarer Bestandteil jedes chirurgischen und unfallchirurgischen Therapieprotokolls. Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen in Abhängigkeit von individuellen Patientenkriterien und der Art des operativen Eingriffes ist in zahllosen Arbeiten untersucht worden und führte zur Definition von perioperativen Risikoklassen. Im Rahmen eines Expertengesprächs wurden im Jahr 2000 die Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie aktualisiert und neben der Frühmobilisation und physikalischen Maßnahmen die Applikation einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bei mittlerem und hohem Thromboserisiko empfohlen. Im deutschen Sprachraum hat sich vor allem die Anwendung von niedrig dosiertem unfractioniertem Heparin und in den letzten Jahren zunehmend von niedermolekularem Heparin durchgesetzt. Kontrollierte Studien haben für diese Substanzen eine wirkungsvolle Reduktion der Anzahl und der Schwere von postoperativen Thrombosen gezeigt. Darüber hinaus erscheint die Applikation in Form von subkutanen Injektionen – in der Regel einmal täglich – unkompliziert, und die Gefahr von Komplikationen gering [1].

Trotz unbestreitbarer Erfolge der verfügbaren Antithrombotika ist die aktuelle Thromboseprophylaxe nicht als optimal zu bezeichnen. In Hochrisiko-Patientenkollektiven sind trotz korrekter Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin Thromboseraten von 16% beim Hüftgelenkersatz und 31% nach Kniegelenkersatz zu beobachten [1]. Bei niedermolekularen Heparinen ist zwar die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zum unfractionierten Heparin reduziert, dennoch besteht weiterhin das Risiko von postoperativen Blutungskomplikationen sowie die Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) [2]. Die Herstellung von Heparin erfolgt nach wie vor aus tierischem Gewebe (Schweine-

darmmukosa) und führt über multiple Degradationsschritte zu einem Gemisch aus unterschiedlich langen Mucopolysacchariden mit durchschnittlichen Molekulargewichten von 3,000–6,000 Dalton (niedermolekulare Heparine) bzw. 5,000–30,000 Dalton (unfraktioniertes Heparin) [3]. Das Wirkungsprinzip von Heparinen besteht in der Katalysierung der Antithrombin-III-vermittelten Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa, wobei in erster Linie der Anti-Faktor-Xa-Wirkung die antithrombotische Potenz des Medikaments zugeschrieben wird und die Wirkung auf das Thrombin (Faktor IIa) für die z.T. schlecht vorhersagbare Blutungsbereitschaft unter Therapie mit Heparinen verantwortlich gemacht wird [3].

Entwicklung des Pentasaccharids Fondaparinux

Zur Verbesserung des pharmakologischen Profils und der antithrombotischen Leistung wurden bereits in den 70er Jahren Versuche angestellt, den allein wirksamen Anteil des Heparinmoleküls zu synthetisieren. Dies führte schließlich zur Entwicklung des Fünffachzuckermoleküls (Pentasaccharid) Fondaparinux (Abb. 1), das inzwischen industriell hergestellt wird und in den letzten Jahren eine umfangreiche klinische Evaluation erfahren hat [4]. Das Wirkungsspektrum erfuhr eine entscheidende Änderung, indem Fondaparinux eine selektive Anti-Faktor-Xa-Wirkung mit einer etwa 700fach höheren Affinität als unfractioniertes Heparin entfaltet. Fondaparinux interagiert nicht wie Heparin mit Thrombozyten. Deshalb ist die Ausbildung einer HIT II Reaktion als Komplikation der Thromboembolieprophylaxe mit Fondaparinux ausgeschlossen. Die Substanz besitzt bei subkutaner Applikation eine 100prozentige Bioverfügbarkeit und zeichnet sich durch eine schnelle Anflutung mit halbmaximalen Plasmaspiegeln bereits nach 25 Minuten und einer langen Halbwertszeit von 15–20 Stunden aus [4].

HIT II = Heparin-induzierte
Thrombozytopenie Typ II

Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie,
Universitätsklinikum
Benjamin Franklin,
Berlin

Korrespondenz:
Dr. med. Matthias Schürmann
Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum
Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin

[matthias.schuermann@
medizin.fu-berlin.de](mailto:matthias.schuermann@medizin.fu-berlin.de)

Evaluation von Fondaparinux als Antithrombotikum

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie in der orthopädischen Hochrisikoprofylaxe (Pentathlon-Studie) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei der postoperativen Prophylaxe nach elektivem Hüftgelenkersatz bei 933 Patienten getestet [5]. Die Studie war randomisiert und doppelblind angelegt mit dem Zielkriterium der phlebographisch kontrollierten Thromboemboliefrequenz am 5.–10. postoperativen Tag. Die «intention-to-treat»-Analyse erbrachte eine sehr geringe Thromboemboliefrequenz für alle Fondaparinux-Dosierungen, wobei mit zunehmender Dosis die Thromboembolie-Inzidenz sank. Nachdem die Pentathlon-Studie zur Auswahl einer empfohlenen täglichen Prophylaxedosis von 2,5 mg Fondaparinux s.c. geführt hatte, wurde in einem bisher einzigartigen multinationalen Phase-III-Studienprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fondaparinux an 7344 unfallchirurgischen und orthopädischen Patienten in vier multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Studien mit phlebographischer Kontrolle evaluiert. In allen vier Studien diente Enoxaparin als Referenzsubstanz, wobei in den beiden europäischen Studien das in Europa übliche Prophylaxeschema von 1×40 mg Enoxaparin s.c. und in den USA Studien das dort zugelassene Schema von 2×30 mg Enoxaparin s.c. verwendet wurde. Die Ergeb-

nisse der vier Studien zeigten eine klare Überlegenheit von Fondaparinux bei der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen mit einer durchschnittlichen Risikoreduktion im Vergleich zu Enoxaparin von 50% (Tab. 1). Die Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose konnte bei Patienten mit proximalen Femurfrakturen von 19,1% auf 8,3% und nach elektivem Kniegelenkersatz von 27,8% auf 12,5% gesenkt werden. Gleichzeitig bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Blutungskomplikationen oder der peri- und postoperativen Todesfälle im Vergleich zwischen niedermolekularen Heparinen und Pentasaccharid [6,7].

Ausblick

Vor dem Hintergrund dieser überzeugenden Datenlage muss Fondaparinux eine überragende Rolle bei der zukünftigen klinischen Thromboseprophylaxe für chirurgische, unfallchirurgische und orthopädische Patienten eingeräumt werden. Der volkswirtschaftliche Nutzen eines Medikaments, welches nachgewiesenermassen die Thromboembolie-Inzidenz unter einem bisherigen optimalen Prophylaxeregime halbiert, muß als hoch angesehen werden. Nachdem die Zulassung von Fondaparinux in den USA bereits im Dezember 2001 erfolgte, wird die Zulassung in diversen europäischen Ländern für 2002 erwartet.

Abbildung 1.
Chemische Struktur des
Pentasaccharids Fondaparinux.

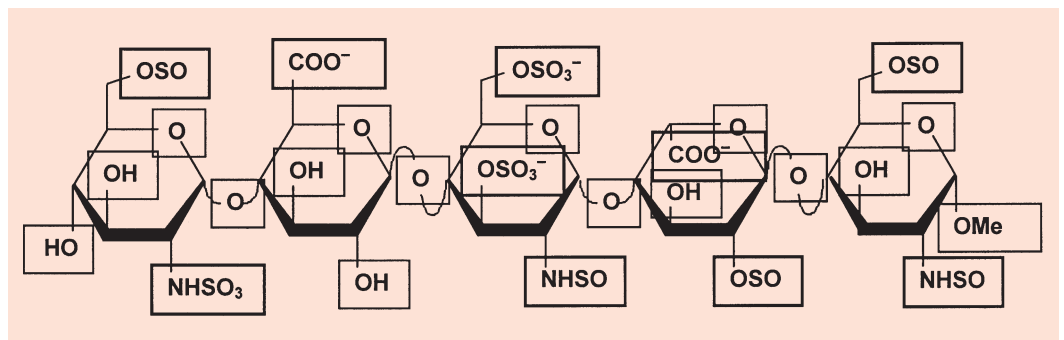


Tabelle 1. Phase-III-Studium zum Vergleich von Fondaparinux versus Enoxaparin in der postoperativen Thromboseprophylaxe.

Studien-Bezeichnung	Indikation	Patienten-Zahl	Kontroll-Regime	Senkung der Thrombose-Inzidenz durch Fondaparinux («relative risk reduction»)
Ephesus	Hüftgelenks-Ersatz	n = 2,273	Enoxaparin 1 × 40 mg s.c.	56%
Pentathlon	Hüftgelenks-Ersatz	n = 2,275	Enoxaparin 2 × 30 mg s.c.	26%
Penthifra	Operationen bei proximaler Femurfraktur	n = 1,711	Enoxaparin 1 × 40 mg s.c.	56%
Pentamaks	Kniegelenks-Ersatz	n = 1,049	Enoxaparin 2 × 30 mg s.c.	55%

Literatur

- 1 Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(Suppl.):132S-175S.
- 2 Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(Suppl.):64S-94S.
- 3 Samama MM, Bara L, Gouin-Thibault I. New data on the pharmacology of heparin and low molecular weight heparins. *Drugs* 1996;52(Suppl.7):8-14.
- 4 Petitou M, Herault JP, Bernat A, Driguez PA, Duchaussoy P, Lorneau JC, et al. Synthesis of thrombin-inhibiting mimetics without side-effects. *Nature* 1999;398:417-22.
- 5 Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-venous thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.
- 6 Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
- 7 Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.