Hämatologie: Lieber Zucker als Schwein

Walter A. Wuillemin

Man nehme ...

«Man nehme 2300 kg Gedärme vom Schwein, 914 L Wasser, 46 L Chloroform und 23 L Toluol und halte dies 17 Stunden bei 36 °C. Danach werden 137 L Essigsäure, 160 L Ammoniak und 1065 L Wasser hinzugefügt. Dieses Gemisch wird gekocht, unter Zugabe von 915 L heissem Wasser filtriert und über Nacht stehen gelassen. Anschliessend kann das Fett abgeschöpft und das vorher aufbereitete Pankreas-Extrakt beigefügt werden. Nach drei Tagen bei 42 °C wird alles zum Kochen gebracht. Das Gemisch wird erneut filtriert, um anschliessend den Heparin-Gehalt zu bestimmen.» – Sie haben soeben erfolgreich unfraktioniertes Heparin (UFH) hergestellt. Wenn sie jetzt noch eine chemische oder enzymatische Verkleinerung vornehmen, erhalten sie niedermolekulares Heparin (NMH).

Unfraktioniertes Heparin

Diese unappetitliche Substanz, seit fast 100 Jahren bekannt, war jahrzehntelang das einzig verfügbare parenterale Antikoagulans. Sein Einsatz hat die Prävention und Therapie arterieller und venöser Thromboembolien (TE) ermöglicht. Heparin stammt aus den Mastzellen der Schweinedarmmukosa. Es besteht aus einem Gemisch von sulfatierten Polysaccharid-Ketten mit bis zu 100 Monosaccharid-Einheiten. Für die gerinnungshemmende Wirkung ist eine spezifische Zuckersequenz, das sog. Pentasaccharid, verantwortlich, welches an Antithrombin (AT) bindet. AT ist der wichtigste physiologische Hemmer der aktivierten Gerinnungsfaktoren Thrombin und Faktor Xa. Die hochaffine, aber reversible Bindung dieser Pentasaccharid-Sequenz an AT beschleunigt diese Hemmung massiv.

Kleiner, aber feiner

Die Entwicklung der NMH und die damit durchgeführten zahlreichen klinischen Studien zeigten, dass eine Verkleinerung der Heparinmoleküle das Produkt verbessert. Die NMH erwiesen sich als mindestens so gut und z.T besser als das UFH in der Prophylaxe und Therapie von TE [1]. Die Idee, gleich die für die gerinnungshemmende Wirkung verantwortliche Pentasaccharidsequenz als Antikoagulans zu verwenden, lag nahe. Bereits 1983 wurde von J. Choay die Synthese eines Pentasaccharids beschrieben [3].

Fondaparinux

Als die stabile chemische Synthese dieser «Fünf-Zucker-Sequenz» in genügender Menge gelang, war dies die Basis für Phase-I- und -II-Studien, welche vielversprechende Resultate ergaben. Anschliessend wurden vier Phase-III-Studien bei orthopädischen und unfallchirurgischen Hochrisiko-Patienten durchgeführt. Es wurden über 7300 Patienten in diese multizen-

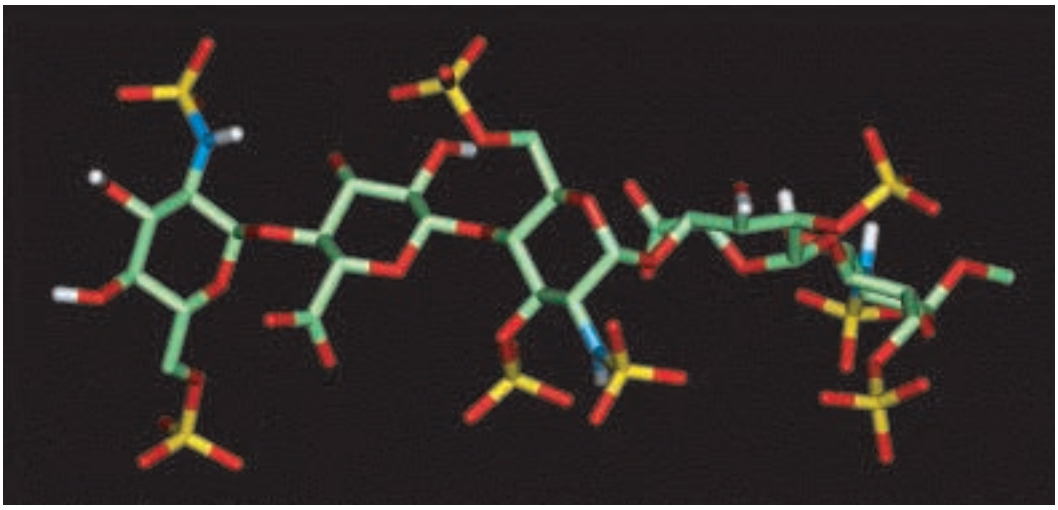

Abbildung 1.
Chemische Struktur von Fondaparin.

Korrespondenz:
PD Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin
Abteilung Hämatologie
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

Walter.Wuillemin@KSL.CH

trischen, prospektiven, doppelblinden und randomisierten Studien eingeschlossen. Allen vier Studien lag ein gemeinsames Studiendesign zugrunde, welches eine gemeinsame Analyse ermöglichte. Fondaparinux 2,5 mg s/c, sechs Stunden postoperativ appliziert, reduzierte die venösen TE um über 50% gegenüber dem Vergleichs-NMH. Die Blutungsnebenwirkungen waren vergleichbar [3].

Schlag auf Schlag

Diese gegenüber NMH deutliche Effizienzsteigerung von Fondaparinux wurde von den Arzneimittel-Behörden honoriert: Fondaparinux wurde im Januar in den USA, im März in der EU und im Juli in der Schweiz zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei grösseren orthopädischen Eingriffen registriert. Im September erfolgte die Markteinführung in der Schweiz unter dem Namen Arixtra®. Nach diesen ersten erfolgreichen Ergebnissen aus klinischen Studien wird Fondaparinux als Ersatz der Heparine in einem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm zur Prävention und Therapie venöser und arterieller TE weiter untersucht.

Konklusion

Ich bin überzeugt, dass Fondaparinux eine neue Ära der Antikoagulation eingeleitet hat: weg von Medikamenten aus tierischer Quelle hin zu chemisch genau definierten Substanzen. Fondaparinux ist der Schlusspunkt der Heparin-Entwicklung und zugleich der Startpunkt neuer genau definierter, synthetischer Antikoagulantien.

Literatur

1 Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin. Chest 2001;119:64S–94S.

2 Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure activity relationships in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti factor Xa activity. Biochem Biophys Res Commun 1983; 116:492–9.

3 Turpie AGG, Bauer AK, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Arch Intern Med 2002; 162:1833–40.