

Jahrgang 24

Nummer 13/2002

Fondaparinux (P. Ritzmann)	49
Eine synthetische heparinähnliche Substanz, die Beinvenenthrombosen noch besser als niedermolekulare Heparine verhindert, aber auch mehr relevante Blutungen zu verursachen scheint. Der Stellenwert von Fondaparinux ist noch nicht gesichert.	
Infomed Online: eine Gebrauchsanweisung (E. Gysling)	51

Synopsis

Fondaparinux

P. Ritzmann

Fondaparinux (Arixtra®), ein Pentasaccharid mit heparinähnlicher Wirkung, wird zur Thromboembolie-Prophylaxe bei orthopädischen Eingriffen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin kommt im Wesentlichen durch eine Bindung an Antithrombin und eine dadurch beschleunigte Inaktivierung von verschiedenen Blutgerinnungsfaktoren zustande. Fondaparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid (fünf aneinander gekoppelte Zuckermoleküle), das strukturell der Bindungsstelle von Heparin gleicht. Es bindet sich selektiv an Antithrombin III, was die Inaktivierung von aktiviertem Faktor X (Faktor Xa) beschleunigt. Dosisabhängig kommt es dadurch zu einer Verminderung der Prothrombinase-Bildung und einer verminderten Thrombin-Bildung bei Aktivierung der Blutgerinnungskaskade. Die Prothrombinzeit (Quick) wird durch Fondaparinux nicht beeinflusst, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) höchstens geringfügig verlängert. In geringerem Ausmass werden andere Gerinnungsfaktoren mitbeeinflusst (IXa, VIIa). Anders als bei Heparin werden in vitro keine aktiven Komplexbildungen mit dem Plättchenfaktor 4 (PF4) beobachtet. Auch bei Personen mit bekannter immunologischer heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT II) führte Fondaparinux nicht zu einer vermehrten Bindung von HIT-Antikörpern an PF4.^{1,2}

Pharmakokinetik

Fondaparinux muss parenteral verabreicht werden. Bei subkutaner Verabreichung wird die verabreichte Dosis zu 100% systemisch verfügbar. Plasma-Spitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Fondaparinux wird grösstenteils unverändert renal eliminiert. Bei gesunden älteren Probandinnen und Probanden betrug die Plasma-Halbwertszeit

nach einmaliger Verabreichung 17 bis 21 Stunden und blieb bei wiederholter Anwendung in einem ähnlichen Bereich (13 bis 14 Stunden). Bei alltäglicher Verabreichung kommt es zu einer Kumulation, wobei nach 3 bis 4 Tagen ein Fließgleichgewicht erreicht wird. Bei Niereninsuffizienz wird die Elimination verzögert. Es wurde eine interindividuelle Variabilität der Eliminationsrate von 30% bis 40% beobachtet.^{1,2}

Klinische Studien

In einer *Dosisfindungsstudie* wurden 933 Personen untersucht, die für eine Hüftgelenkersatz-Operation vorgesehen waren. Fondaparinux wurde erstmals 6 Stunden postoperativ und danach einmal täglich subkutan in einer Dosis von 0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg, 6,0 mg oder 8,0 mg verabreicht. Die Zuteilung in die Gruppen mit 6,0 mg und 8,0 mg wurde aus Sicherheitsgründen gestoppt, nachdem 9 von 72 Behandelten bzw. 6 von 52 eine schwerere Blutung erlitten hatten. In der gleichen Studie wurde eine *Vergleichsgruppe* offen mit 2mal täglich 30 mg *Enoxaparin* (Clexane®) behandelt. Als primärer Endpunkt wurde ein nachgewiesenes thromboembolisches Ereignis definiert. In der Gruppe mit der niedrigsten Fondaparinux-Dosis traten zwei Lungenembolien auf, sonst wurden keine symptomatischen thromboembolischen Ereignisse beobachtet. Bei knapp zwei Drittel der Untersuchten konnte eine Phlebographie beider Beine verblindet ausgewertet werden. Dabei fanden sich Thrombosen bei 12% (0,75 mg), 7% (1,5 mg), 2% (3,0 mg) gegenüber 9% unter Enoxaparin. Der Unterschied zwischen Fondaparinux 3,0 mg und Enoxaparin war bezüglich der Gesamtzahl der Thrombosen statistisch signifikant, nicht aber bezüglich Thrombosen proximal der Unterschenkelvenen (1% gegenüber 3%).³

Ebenfalls als Thromboembolie-Prophylaxe bei *Hüftgelenkersatz-Operationen* wurde Fondaparinux in *zwei grossen Doppelblindstudien* mit *Enoxaparin* verglichen. In der nordamerikanisch-skandinavischen «PENTATHLON 2000-Studie»⁴ bei 2275 Personen wurde Enoxaparin in einer Dosis von 2mal täglich 30 mg, erstmals 4-8 Stunden postoperativ verabreicht. In der europäischen «EPHESUS-Studie»⁵ bei 2309 Personen wurde die Enoxaparin-Behandlung (eine Dosis zu 40 mg täglich) bereits 12 Stunden vor der Operation begonnen. Fondaparinux wurde immer erst postoperativ verabreicht und zwar in einer Dosis von 2,5 mg täglich.