

Zum neuartigen Antithrombotikum Fondaparinux

Frage:

Welche Zeitintervalle sollen beim Einsatz von Fondaparinux (Arixtra®) bei orthopädischen Hochrisikoeingriffen und gleichzeitiger Gabe von postoperativen epiduralen Verweilkathetern eingehalten werden?

Die aktuelle Fachinformation enthält lediglich die von den niedermolekularen Heparinen bekannten Warnhinweise. Gibt es Empfehlungen der Fachgesellschaft zu dieser Fragestellung?

PD Dr. *Christoph Konrad*
 Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim

3. März 2003.

Antwort:

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien unter Fondaparinux

Aufgrund des mittlerweile bekannten Zusammenhangs zwischen der Gabe von Antithrombotika und der Entwicklung von spinalen epiduralen Hämatomen nach rückenmarksnahen Punktionen stellt sich bei jeder neu einzuführenden Substanz die Frage, welche Zeitintervalle zwischen einer neuen Substanz und der Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesien bzw. dem Entfernen eines Epiduralkatheters einzuhalten sind, um die höchstmögliche Sicherheit für den Patienten zu erlangen, ohne das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose zu erhöhen. Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeit der einzelnen Antithrombotika können Zeitintervalle von 12 Stunden, wie sie bei niedermolekularen Heparinen empfohlen werden, nicht auf andere Substanzen übertragen werden. Die bisherigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin aus dem Jahre 1997 (4) wurden dementsprechend aktualisiert und veröffentlicht in der Märzausgabe 2003 von Anästhesiologie & Intensivmedizin.

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, welches im Vergleich mit niedermolekularen Heparinen die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen bei Patienten mit Knie- oder Hüftendoprothesen signifikant senkt (7). Es hat als einziges Antithrombotikum eine Zulassung zum postoperativen Prophylaxebeginn in Europa, so daß Blutungskomplikationen nicht bei der Durchführung einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie, sondern eher beim Entfernen eines Epiduralkatheters zu befürchten sind. Um chirurgische Blutungskomplikationen zu vermeiden, wird mit der Gabe von Fondaparinux frühestens 6 Stunden postoperativ begonnen, eine Therapieüberwachung mittels Gerinnungstests ist nicht erforderlich. In einer Dosisfindungsstudie konnte gezeigt werden, daß eine überlegene Wirksamkeit mit einer einmal täglichen Gabe von 2,5 mg Fondaparinux erzielt werden kann, während höhere

Dosierungen zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (8). Die Wirkung von Fondaparinux erfolgt über eine selektive Bindung an Antithrombin-III mit einer hierdurch vermittelten Hemmung von Faktor Xa. Eine Interaktion mit anderen Plasmaproteinen oder mit heparininduzierten Antikörpern wurde bisher nicht beobachtet.

Bei gesunden Probanden werden maximale Fondaparinuxspiegel 1 - 3 Stunden nach der subkutanen Gabe erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 15 Stunden und ist bei Niereninsuffizienz deutlich verlängert, da Fondaparinux überwiegend unverändert renal eliminiert wird (2). Stabile Plasmaspiegel werden nach drei Tagen nach der ersten Gabe von Fondaparinux erreicht, die maximalen Plasmaspiegel betragen dann ca. das 1,5fache der Plasmaspiegel nach der ersten Gabe. Anhand der pharmakokinetischen Daten sowie des 24stündigen Dosierungsintervalls wird ein Zeitintervall von 20 - 22 Stunden vor Entfernen des Epiduralkatheters empfohlen, da zu diesem Zeitpunkt bei Nierengesunden annähernd Talspiegel erreicht werden (Abb. 1). Anschließend kann Fondaparinux erneut nach 2 - 4 Stunden wieder verabreicht werden, so daß das Dosierungsintervall von Fondaparinux nicht unterbrochen werden muß. Die erneute Gabe von Fondaparinux bereits nach 2 - 4 Stunden wurde aus den vier großen Phase-III-Studien abgeleitet, in denen sämtliche Epiduralkatheter zwei Stunden vor der ersten Gabe von Fondaparinux entsprechend dem Studienprotokoll entfernt werden mußten, ohne daß es zu einer Blutungskomplikation kam (1, 3, 5, 6). In diesen Studien erhielten von insgesamt 7.344 Patienten 1.773 der Fondaparinux-Gruppe ein Regionalanästhesieverfahren, allerdings ist anzunehmen, daß es sich überwiegend um Spinalanästhesien gehandelt hat, Erfahrungen mit kontinuierlichen rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren bei gleichzeitiger Gabe von Fondaparinux existieren zur Zeit nur aus einer anderen klinischen Studie. Eine erhöhte Aufmerksamkeit sowie eine engmaschige neurologi-

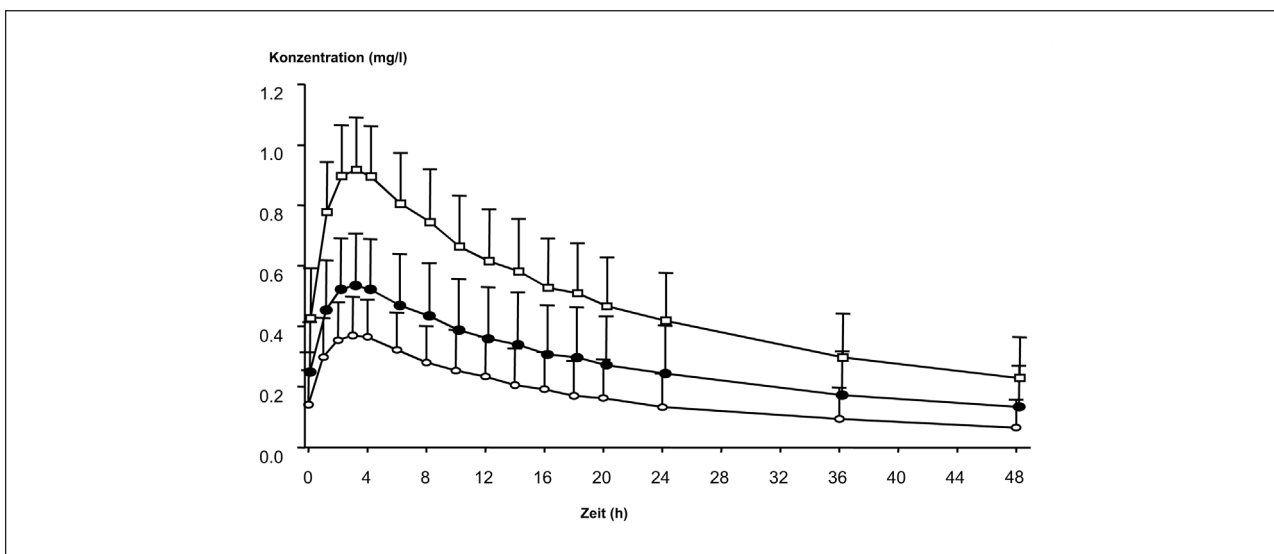


Abbildung 1: Pharmakokinetik von Fondaparinux in Abhängigkeit von der Nierenfunktion im Steady State (ab 3. Injektion). Fondaparinux-Plasmaspiegel nach Gabe von 2,5 mg subkutan bei Nierengesunden (leere Kreise), Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (30-50 ml/min) (gefüllte Kreise) und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance (30-50 ml/min) (leere Quadrate) (die Daten nach 24 Stunden wurden extrapoliert), Daten aus Zulassungsdossier von Fondaparinux.

sche Überwachung der Patienten ist geboten.

Aufgrund der Akkumulationsneigung bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Verdopplung der Fondaparinuxplasmaspiegel ist Fondaparinux bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min kontraindiziert. Sollte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance 30 - 50 ml/min) Fondaparinux bei liegendem Epiduralkatheter verabreicht worden sein, so empfiehlt es sich, ein Zeitintervall von 36 - 42 Stunden vor dem Ziehen des Epiduralkatheters einzuhalten und Fondaparinux frühestens nach sechs Stunden erneut zu verabreichen, um eine Normalisierung der Hämostase zu gewährleisten. Die Plasmaspiegel liegen bei eingeschränkter Nierenfunktion auch nach 24 Stunden noch im therapeutischen Bereich (Abb. 1). Dies bedeutet, daß die Gabe von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance 30 - 50 ml/min) einmalig am Abend vor der Katheterentfernung ausgesetzt werden muß. Ein zurückhaltender Umgang mit epiduralen Verweilkathetern unter Fondaparinux ist ebenfalls bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg sowie bei älteren Patienten angeraten.

Literatur

1. *Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG*, for the Steering Committee of the pentasaccharide in major knee surgery study: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001, 345: 1305
2. *Boneu B, Necciari J, Cariou R, Sié P, Gabaig AM, Kieffer G, Dickinson J, Lamond G, Moelker H, Mant T, Magnani H*: Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrom-

bin III in man. *Thromb Haemost* 1995, 74: 1468

3. *Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG*, for the Steering Committee of the pentasaccharide in hip-fracture surgery study: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001, 345: 1298

4. *Gogarten W, Van Aken H, Wulf H, Klose R, Vandermeulen E, Harenberg J*: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 1997, 12: 623

5. *Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG*: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002, 359: 1715

6. *Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR*: Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002, 359: 1721

7. *Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR*: Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002, 162: 1833

8. *Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA*: A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001, 344: 619.

Korrespondenzadresse:

Dr. *Wiebke Gogarten* / Prof. Dr. *Hugo Van Aken*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33