

Anwendung von Fondaparinux: Neue Guidelines für die Anästhesiologie*

Spahn D.R., Borgeat A., Ravussin P., Kern C., Korte W.: Expertengruppe «Fondaparinux and Anesthesiology»
November 2009

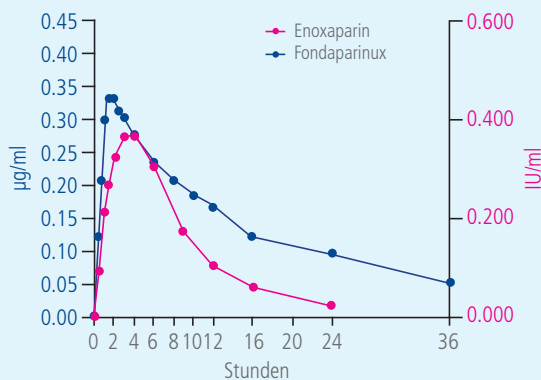
*Die aktuelle Version der Guidelines finden Sie auf der Website www.sgar-ssar.ch

Fondaparinux (Arixtra®), ein vollsynthetisches Pentasaccharid, wurde in der Schweiz 2002 eingeführt. Fondaparinux bindet spezifisch an Anti-thrombin III und führt zu einer selektiven Hemmung des Faktors Xa, ohne dass Thrombin (Faktor IIa) direkt gehemmt wird. Fondaparinux hat keine Wirkung auf Thrombozyten. Bei der empfohlenen Dosierung wird weder die fibrinolytische Aktivität noch die Blutungszeit beeinflusst. Studien sowie Registerdaten belegen die Überlegenheit von Fondaparinux in der Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten mit Knie- und Hüftendoprothesen oder Schenkelhalsfrakturen im Vergleich zu niedermolekularem Heparin (NMH).^{5,8} Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux nach orthopädischen oder abdominalchirurgischen Eingriffen ist bei mehr als 20'000 Patienten nachgewiesen.^{2,3,5,6,7} Der sichere Einsatz von Fondaparinux bei neuroaxialen Nervenkathetern oder tiefen Blöcken wurde in der multizentrischen, prospektiven EXPERT Studie untersucht.³

Pharmakokinetik

Fondaparinux wird nach subkutaner Injektion vollständig und rasch resorbiert. Seine absolute Bioverfügbarkeit beträgt 100 % und der maximale Plasmaspiegel wird nach etwa 2 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 17 ± 4 Stunden und ist von der verabreichten Dosis unabhängig.^{1,4}

Anti-Xa Aktivität nach s.c. Gabe von Fondaparinux 2.5 mg oder Enoxaparin 40 mg



	Fondaparinux	Enoxaparin
t_{max}	1.7 h	3–5 h
$t_{1/2}$	17 ± 4 h	4–7 h

Nach s.c. Applikation von 2.5 mg Fondaparinux als Einzeldosis tritt die Wirkung schnell ein.⁴

Der Zielbereich für prophylaktische Plasmakonzentrationen wird mit 0,2–0,7 µg/ml angegeben.¹⁰

Generelle Anwendungsinformation

Zugelassene Indikationen in der Chirurgie¹

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei grösseren orthopädischen Eingriffen.
- Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Bauchoperationen, welche ein hohes Risiko für Thromboembolie-Komplikationen haben.

Anwendung¹

- Subkutan 1× täglich

Erste Dosis: **Cave: keine präoperative Gabe!**

Frühestens 6 Stunden postoperativ, spätestens am nächsten Morgen, danach 1× täglich, wobei 12 Stunden zwischen 2 Dosen nicht unterschritten werden dürfen.²

Fixe Dosis, unabhängig von:¹

- Alter (> 18 Jahre)
- Gewicht
- Thromboserisiko
- Kreatininclearance (wenn > 30ml/min)

Kein Thrombozyten-Monitoring nötig¹

Eine kausale Assoziation zwischen Fondaparinux und einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT) wurde bis heute nicht beschrieben. Im Serum von Patienten, welche eine HIT aufwiesen, wurde keine Kreuzreaktion mit Fondaparinux gefunden.¹

Kein routinemässiges anti-Xa Monitoring nötig¹

Fondaparinux weist tiefe intra- und interindividuelle pharmakokinetische Schwankungen auf. In Ausnahmefällen kann die anti-Faktor Xa Aktivität mittels herkömmlichen Tests ermittelt werden, falls das Messverfahren mit Fondaparinux kalibriert wurde. Die anti-Xa Aktivität korreliert mit der Plasmakonzentration von Fondaparinux. Die Resultate werden in gravimetrischen Einheiten ausgedrückt.¹

Fondaparinux bei Spinal- und Epiduralanästhesie sowie bei tiefen Blöcken (Psoas-Kompartiment, Ischiadicus nach Labat) mit postoperativen Kathetern

Die Platzierung und das Ziehen eines Katheters haben das gleiche Blutungsrisiko. Wenn der Patient eine Fondaparinux-Prophylaxe erhalten hat, sind deshalb in beiden Situationen die gleichen Zeitintervalle zu beachten. Beim Entfernen eines Katheters sollte ein Intervall von mindestens 36 Stunden zur letzten Fondaparinux-Einnahme eingehalten werden. Die nächste Dosis sollte frühestens 12 Stunden nach Entfernung des Katheters verabreicht werden.³

Wird der Katheter irrtümlicherweise zu früh entfernt, ist eine neurologische Überwachung angezeigt und der Zeitpunkt einer erneuten Gabe von Fondaparinux muss überdacht werden.

Fondaparinux bei kontinuierlichen peripheren Nervenblockaden

Keine besondere Massnahme. Im Falle von tiefen Blöcken (Psoas-Kompartiment, Ischiadicus nach Labat) sind die selben Vorsichtsmassnahmen wie bei Spinal- oder Epiduralkathetern zu beachten.³

Therapeutische Dosierungen von Fondaparinux

Bei einer therapeutischen Antikoagulation mit Fondaparinux mit 5–10 mg subkutan sollte aufgrund der langen Halbwertszeit und des erheblichen Akkumulationspotentials auf eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie verzichtet werden.¹¹

Fondaparinux in besonderen Patientensituationen

Fondaparinux bei Niereninsuffizienz¹

Leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz (CrCl 30–80 ml/min):

- keine Dosisanpassung

Schwere Niereninsuffizienz (CrCl 20–30 ml/min):

- 1,5 mg Dosierung einmal täglich oder die 2,5 mg Dosierung jeden 2. Tag; keine Spinal- und Epiduralanästhesie oder tiefe Blöcke mit postoperativen Kathetern.
- Kontraindiziert bei <CrCl 20 ml/min

Fondaparinux bei Patienten mit NMH-Prophylaxe

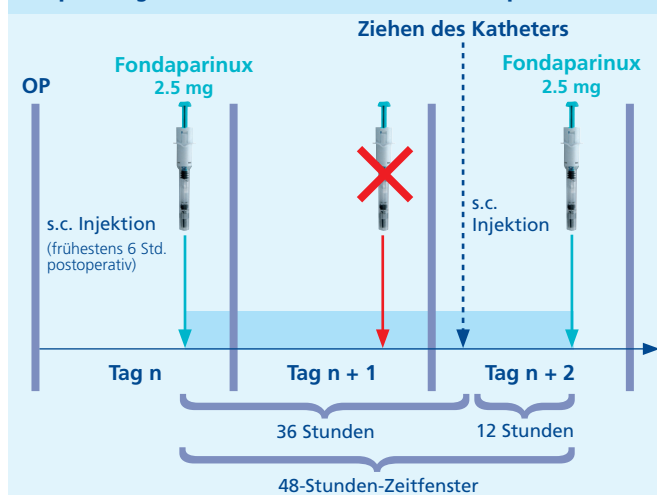
Wechsel von NMH auf Fondaparinux oder umgekehrt kann auf den Zeitpunkt der nächsten fälligen Verabreichung vorgenommen werden.

Vorsichtsmassnahmen

Interaktionspotenzial¹

Es ist keine Metabolisierung von Fondaparinux nachgewiesen. Es sind in vivo keine durch Hemmung der Cytochrom P450 bedingten Wechselwirkungen von Fondaparinux mit anderen Arzneimitteln beschrieben. Da sich Fondaparinux selektiv an AT III bindet, wird keine Interaktion mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus seiner Proteinbindung erwartet.

Beispiel: Vorgehen bei abendlicher Gabe von Fondaparinux



Kombination mit NSAR oder Plättchenaggregationshemmern¹

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulantien (Warfarin, Acetylsalicylsäure oder Piroxicam, ein NSAR, hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fondaparinux. Im Übrigen beeinflusst Fondaparinux weder die Wirkung von Warfarin auf die INR, noch die Blutungszeit unter Acetylsalicylsäure oder Piroxicam. Ist eine Kombination mit Arzneimitteln, welche das Blutungsrisiko erhöhen, unvermeidbar, so ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Die Nierenfunktion kann unter NSAR beeinträchtigt sein.

Applikation einer Dosis vergessen

Die vergessene Gabe von Fondaparinux ist unverzüglich nachzuholen. Am nächsten Tag ist nach Möglichkeit wie gewohnt fort zu fahren, wobei ein Minimalabstand von 12 Stunden zwischen 2 Dosen eingehalten werden muss.²

Antidot

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Bei Blutungskomplikation soll die Behandlung abgebrochen, die Blutungsquelle gesucht und mittels chirurgischer Blutstillung angegangen werden.¹ Als Prokoagulanzen können PCC (Prothrombinkomplex-Konzentrat) oder rekombinanter Faktor VIIa in Betracht gezogen werden.⁹

Kontraindikationen¹

- Starke Blutung
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff
- Akute bakterielle Endokarditis
- Schwere Niereninsuffizienz mit CrCl <20 ml/min.

Fondaparinux während Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht kontraindiziert, sollte aber mit Vorsicht verordnet werden.

Referenzen:

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2009, www.kompendium.ch
2. Colwell C et al. Flexibility in Administration of Fondaparinux for Prevention of Symptomatic Venous Thromboembolism in Orthopaedic Surgery (Flectra) J Arthroplasty 2006; 21(1):36-45
3. Singelyn FJ et al. The Safety and Efficacy of Extended Thromboprophylaxis With Fondaparinux After Major Orthopedic Surgery of the Lower Limb With or Without a Neuraxial or Deep Peripheral Nerve Catheter: The Expert Study Anesth Analg 2007;105:1-10
4. Donat F et al. The Pharmacokinetics of Fondaparinux Sodium in Healthy Volunteers Clin Pharmacokinet 2002;41 Suppl 2:1-9
5. Turpie AGG et al. 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;162:1833-40
6. Agnelli G et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg 2005;92:1212-1220
7. Hirsh J. Fondaparinux, BC Decker Inc 2007
8. Shorr AF et al. Venous thromboembolism after orthopedic surgery: Implications of the choice for prophylaxis. Thrombosis Research 2007;121:17-24
9. Bijsterveld NR, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. Circulation 2002; 106:2550-2554.
10. STA® Fondaparinux Calibrator und STA® Fondaparinux Control, Roche Diagnostics Sept 2008
11. Gogarten W. et al. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation 2. überarbeitete Empfehlung der DGAI Anästh Intensivmed 2007;48:5109-5124