

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Fondaparinux



Das synthetisch hergestellte Fondaparinux (Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze; Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze) kann bei der Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Hochrisikopatienten und bei schweren kutanen Heparinunverträglichkeiten eine Alternative zu den niedermolekularen Heparinen sein.

### Indikation\*

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)

- bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise bei Hüftfrakturen oder größeren Knie- oder Hüftersatzoperationen,
- bei Patienten, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen,
- bei internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1)

- Die Dauer der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren. Bei Notwendigkeit der Fortführung der Prophylaxe soll der weiterbehandelnde Arzt darüber informiert werden.
- Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. Die medikamentöse Prophylaxe kann mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux erfolgen. Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) eingesetzt werden. Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe soll eine intermittierende pneumatische Kompression (Fuß, Wade, Oberschenkel) eingesetzt werden.
- Die Gabe von Fondaparinux soll bei Elektivoperationen grundsätzlich erst postoperativ erfolgen. Der minimale Zeitabstand beträgt wegen erhöhtem Blutungsrisiko sechs Stunden. Das Intervall kann ohne Wirksamkeits-

\*Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze ist auch zur Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI) bei Patienten, bei denen ein dringender (< 120 min) invasiver Eingriff (PCI) nicht angezeigt ist, und zur Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, die mit Thrombolytika behandelt werden oder die initial keine andere Form einer Reperfusionstherapie erhalten, zugelassen.

verlust auf bis zu 20 Stunden ausgedehnt werden. Die medikamentöse Prophylaxe soll bei Hüftgelenkersatzoperationen 28–35 Tage, bei Eingriffen am Kniegelenk 11–14 Tage durchgeführt werden. Es gibt auch Empfehlungen, die Thromboembolieprophylaxe mit Fondaparinux oder NMH für Kniegelenkersatzoperationen auf einen Zeitraum bis zu 35 Tage auszudehnen (2).

- Stationäre Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. Die medikamentöse Prophylaxe soll vorzugsweise mit NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung

erfolgen. Die medikamentöse Prophylaxe sollte in der Regel für 6–14 Tage durchgeführt werden.

- Bei Unverträglichkeit von Heparinen (schwere kutane Allergien und/oder Leberwerterhöhungen) kann alternativ Fondaparinux eingesetzt werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II ist nicht untersucht worden. Deshalb sollte eine alternative Gabe von Fondaparinux bei Patienten mit einer HIT mit Vorsicht (Kontrolle der Thrombozytenzahl) erfolgen (3–5).

## Kosten

Perioperative Thromboseprophylaxe				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis pro Tag <sup>2</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>3</sup>
<b>Parenteraler Faktor Xa Inhibitor</b>				
Fondaparinux	Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Fertigspritze	2,5 mg	2,5 mg <sup>4</sup>	6,43
<b>Niedermolekulare Heparine (NMH)</b>				
Enoxaparin	Clexane® 40 mg Fertigspritze <sup>4</sup>	2000 I.E. anti-Xa	4000 I.E. anti-Xa	5,34
Nadroparin	Fraxiparina® 0,4 ml Fertigspritze <sup>5</sup> , Fraxiparin® 0,4 ml Fertigspritze <sup>5</sup>	2850 I.E. anti-Xa	3800 I.E. anti-Xa	4,69 4,79
Dalteparin	Fragmin® P Forte Fertigspritze	2500 I.E. anti-Xa	5000 I.E. anti-Xa	5,82
Certoparin	Sandoparin® NM Fertigspritze, Mono-Embolex® 3000 I.E. Fertigspritze	3000 I.E. anti-Xa	3000 I.E. anti-Xa	4,26 4,54
Reviparin	Clivarin® 5726 I.E. Fertigspritze <sup>5</sup>	1430 I.E. anti-Xa	3436 I.E. anti-Xa	12,69
<b>Unfraktionierte Heparine</b>				
Heparin	Generikum, Fertigspritze <sup>6</sup>	10.000 I.E.	15.000 I.E.	4,46
<b>Heparinoid</b>				
Danaparoid	Orgaran® Injektionslösung	1500 I.E. anti-Xa	1500 I.E. anti-Xa	55,73 <sup>7</sup>
<b>Oraler direkter Thrombinhemmer</b>				
Dabigatran-etexilat	Pradaxa® 110 mg Kapseln <sup>5</sup>	220 mg	220 mg	6,65
<b>Oraler Faktor Xa Inhibitor</b>				
Rivaroxaban	Xarelto® 10 mg Filmtabletten <sup>5</sup>	10 mg	10 mg	6,91

Stand Lauertaxe: 15.07.2010

<sup>1</sup>Nach (6); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20–50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg/Tag reduziert werden; <sup>5</sup>keine Indikation für Innere Medizin; <sup>6</sup>Heparin-Natrium; <sup>7</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten.

## Wirkungsweise

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter selektiver Inhibitor des Faktors Xa. Durch die Antithrombin III (ATIII)-vermittelte selektive Hemmung des Faktors Xa wirkt er antithrombotisch. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch die Thrombinbildung und das Thrombuswachstum. Thrombin (aktivierter Faktor II) wird nicht durch Fondaparinux inaktiviert. Fondaparinux hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten. Fondaparinux wird nicht metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei jungen, gesunden Probanden 17 Stunden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux

wird unverändert über die Nieren (64–77 %) ausgeschieden. In Abhängigkeit des Schweregrades von Nierenfunktionsstörungen ist die Plasma-Clearance bis zu 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ist keine Dosisreduktion erforderlich; Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min und > 20 ml/min erhalten eine reduzierte Dosis von 1,5 mg 1 x tgl., bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert (s. unter Hinweisen zu besonderen Patientengruppen) (3;4;7).

## Wirksamkeit

In einer Metaanalyse (8) mit auswertbaren Daten von 5385 Patienten aus vier randomisierten Studien zur postoperativen Prophylaxe bei Patienten mit orthopädischen Operationen – davon eine zu Hüftfrakturen (9) und eine bei Patienten mit Kniegelenkersatz (10) sowie zwei zu elektivem Hüftgelenkersatz (11;12) – reduzierte Fondaparinux (einmal täglich 2,5 mg) im Vergleich zu Enoxaparin (einmal täglich 40 mg oder zweimal täglich 30 mg) nach 11 Tagen signifikant die Inzidenz von VTE (182 [6,8 %] von 2682 Patienten vs. 371 [13,7 %] von 2703 Patienten; Odds Ratio [OR]-Reduktion von 55,2 % [95 % Konfidenzintervall [CI] 45,8–63,1 %],  $p < 0,001$ ). Schwerwiegende Blutungen traten in der Fondaparinux-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe der Patienten, denen Enoxaparin appliziert wurde (2,7 % vs. 1,7 %,  $p = 0,008$ ). Bei klinisch relevanten Blutungen (Blutungen mit tödlichem Ausgang, Blutung in ein kritisches Organ) zeigte sich keine Differenz der Inzidenz zwischen Fondaparinux und Enoxaparin. In einer Studie zur postoperativen Prophylaxe von

VTE nach abdominalen Eingriffen mit 2048 Patienten zeigte Fondaparinux (einmal täglich 2,5 mg) eine vergleichbare Rate der Reduktion von VTE zu Dalteparin (5000 I.E.) (4,6 % [47 von 1027 Patienten] vs. 6,1 % [62 von 1021 Patienten], OR-Reduktion von 24,6 % [95 % CI –9,0 % bis 47,9 %],  $p = 0,144$ ). Schwerwiegende Blutungen wurden bei 3,4 % der Patienten, die Fondaparinux erhielten, und bei 2,4 % der Patienten, denen Dalteparin verabreicht wurde, festgestellt ( $p = 0,122$ ) (13). In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 849 Patienten (Alter > 60 Jahre) erhielten 425 Patienten 2,5 mg Fondaparinux täglich und 414 Placebo. Von den 644 ausgewerteten Patienten zeigten 5,6 % (18 von 321) der Patienten der Fondaparinux-Gruppe eine VTE im Vergleich zu 10,5 % (34 von 323) der Patienten, die Placebo erhielten (OR-Reduktion 46,7 % [95 % CI 7,7–69,3 %]). Schwerwiegende Blutungen traten jeweils bei einem Patienten in jeder Gruppe auf (0,2 %). In der Fondaparinux-Gruppe starben 14 Patienten (3,3 %), in der Placebogruppe 25 (6,0 %) (14).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3–5;7)\*\*

- Kontraindikationen
  - Aktive klinisch relevante Blutungen
  - Akute bakterielle Endokarditis
  - Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min)
- Risiken
  - Gefahr von epiduralen oder spinalen Hämatomen nach gleichzeitigem Einsatz von Fondaparinux und spinaler/epiduraler Anästhesie oder Spinalpunktion
  - Erhöhtes Blutungsrisiko bei älteren Patienten, Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg) und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)
- Wechselwirkungen
  - Keine gleichzeitige Anwendung von Fondaparinux mit Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen (Desirudin, Fibrinolytika, GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine oder Heparinoide)

\*\*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

- Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Prasugrel, Sulfinpyrazon oder Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.
- Vorsichtsmaßnahmen
  - Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen) unter Labormonitoring

Nebenwirkungen <sup>1</sup>	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Blutungen einschließlich postoperativer Blutungen, Anämie
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, veränderte Blutplättchen, Gerinnungsstörungen, Purpura, Übelkeit, Erbrechen, Rash, Pruritus, Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Brustschmerzen, erhöhte Leberenzyme
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	postoperative Wundinfektionen, allergische Reaktionen, Hypokaliämie, Ängstlichkeit, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerz, Verwirrung, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö, Hitzewallungen, Hyperbilirubinämie

<sup>1</sup>Keine getrennte Angabe der Nebenwirkungen in den Indikationen „nach größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten und/oder abdominalen Eingriffen“ und „internistischen Patienten“. Bei unterschiedlicher Häufigkeit wurde immer die Nebenwirkung der höheren Häufigkeitsgruppe angegeben.

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Ältere Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Aufgrund der mit zunehmendem Alter abnehmenden Nierenfunktion können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen. Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.
Kinder und Jugendliche	Fondaparinux ist für die Anwendung von Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<i>Prophylaxe von VTE mit Fondaparinux:</i> Kreatinin-Clearance < 50 ml/min: Erhöhtes Risiko für Blutungen und VTE. Fondaparinux sollte mit Vorsicht angewendet werden. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min): Fondaparinux ist kontraindiziert. Wenn keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, kann eine Therapie unter Monitoring von Fondaparinux im Labor erfolgen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte oder mittelgradige Leberfunktionsstörung: Eine Dosisanpassung für Fondaparinux ist nicht erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Anwendung von Fondaparinux mit Vorsicht, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei dieser Patientengruppe kommen kann.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Fondaparinux geht in die Muttermilch sowie diaplazentar über. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Während der Stillzeit wird die Anwendung von Fondaparinux nicht empfohlen. Sollte nach einer Entbindung eine Indikation für eine Prophylaxe von VTE mit Fondaparinux bestehen, muss abgestillt werden.

## Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001. Stand: 18. März 2009.
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al.: Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 71S-109S.
3. GlaxoSmithKline: Fachinformation "Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze". Stand: März 2009.
4. GlaxoSmithKline: Fachinformation "Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze". Stand: März 2009.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneimittelverordnungen. 22. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Berlin: DIMDI, 2010.
7. EMA: Arixtra®: European Public Assessment Report (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/arixtra/arixtra.htm>. Stand: 6. Mai 2009. Zuletzt geprüft: 15. April 2010.
8. Turpie AG, 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: 1833-1840.
9. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1298-1304.
10. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1305-1310.
11. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359: 1715-1720.
12. Turpie AG, 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: 1721-1726.
13. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT 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.
14. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al.: Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325-329.