

Langzeit-Thromboseprophylaxe bei Hüft-OP

PENTHIFRA-Plus-Studie: Fondaparinux bewährt sich

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

In der PENTHIFRA-Plus-Studie ist erstmals eine Langzeit-Thromboseprophylaxe bei Patienten getestet worden, die sich einer Operation wegen einer Hüftfraktur unterziehen mussten. Dabei erwies sich das neue Antithrombotikum Fondaparinux als gut wirksam und verträglich.

Patienten, die sich wegen einer Hüftfraktur operieren lassen müssen, haben ein hohes postoperatives Thromboembolierisiko. Bei diesen und ähnlich grossen orthopädischen Eingriffen sind derzeit niedermolekulare Heparine erste Wahl, die aus der Darmschleimhaut von Rindern und Schweinen gewonnen werden. Doch die antithrombotische Therapie wirkt nicht immer, zudem ist mit gewissen Blutungskomplikationen zu rechnen.

Das neue Antithrombotikum Fondaparinux (Arixtra®) soll nach bisherigen Untersuchungen eine verbesserte Wirksamkeit bei etwa vergleichbarer Verträglichkeit gewährleisten. Bei der Substanz handelt es sich um einen vollsynthetisch hergestellten Hemmer des aktivierten Gerinnungsfaktors X. Fondaparinux bindet

selektiv und mit hoher Affinität an Antithrombin III. Anders als Heparine hat es keine Hemmwirkung auf Thrombin (Faktor IIa) und führt nicht zu einer Ausschüttung von antikoagulatorischem «tissue factor pathway inhibitor» (TFPI). Die fibrinolytische Aktivität und die Thrombozytenaggregation bleiben unbeeinflusst.

Die Substanz ist bislang in vier grossen Doppelblindstudien gegen das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (z.B. Clexane®) getestet worden, unter anderem in der PENTHIFRA-Studie (PENTasaccharide in Hip-FRacture Surgery) auch bei Patienten mit Hüftfraktur.

Dabei sprachen die Ergebnisse zwar zugunsten von Fondaparinux, allerdings blieben auch hier Mängel bestehen, angeblich in erster Linie durch die kurze Behandlungszeit von 11 Tagen postoperativ. In der PENTHIFRA traten 22 der 30 symptomatischen venösen Thromboembolien und 11 der 15 tödlichen Lungenembolien zwischen dem 11. und 49. Tag nach dem Eingriff auf.

Thromboseprophylaxe über vier Wochen

Jetzt ist in einer weiteren randomisierten prospektiven Doppelblindstudie, der PENTHIFRA Plus, die Wirksamkeit einer vierwöchigen Therapie, also einer verlängerten Prophylaxe, mit täglich 2,5 mg Fondaparinux s.c. im Vergleich mit Placebo getestet worden. An der Untersuchung nahmen 656 Patienten teil, die wegen einer Hüftgelenksfraktur operiert werden mussten. Vor der Randomisierung erhielten alle Patienten über sechs bis acht Tage das Antithrombotikum, in den folgenden drei Wochen injizierte man den Patienten je nach Gruppenzuteilung entweder Placebo oder Fondaparinux.

Merk-sätze

- Bei Patienten, die wegen einer Hüftfraktur operiert werden, kann die Langzeitprophylaxe mit Fondaparinux das Risiko von symptomatischen und asymptomatischen Thromboembolien verglichen mit Placebo deutlich senken.
- Die Therapie erwies sich als gut verträglich, relevante Blutungen traten nicht auf.
- Die Autoren empfehlen die generelle vierwöchige Thromboseprophylaxe mit Fondaparinux bei diesem Patientenkreis.
- Ob die Langzeitprophylaxe mit Fondaparinux wirksamer ist als jene mit niedermolekularen Heparinen (NMH), geht aus der Studie nicht hervor. Vergleichbare Untersuchungen mit NMH liegen bislang nicht vor.

Die Ergebnisse fielen recht deutlich aus. Die Inzidenz einer venösen Thromboembolie (definiert als tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder beides) konnte verglichen mit Placebo von 35 Prozent (unter Placebo) auf 1,4 Prozent reduziert werden. Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose erfolgte dabei mit Hilfe systematischer Phlebografien, eine Lungenembolie wurde mit Hilfe von Angiografie und Computertomografie oder durch Autopsie diagnostiziert.

Langzeit-Thromboseprophylaxe bei Hüft-OP

Was bedeuten asymptomatische Thromboembolien?

Die weit überwiegende Zahl der diagnostizierten Thromboembolien blieb jedoch asymptomatisch – ein Befund, der von Experten unterschiedlich bewertet wird. Einige Kliniker bestreiten die klinische Bedeutung solcher asymptomatischer Thrombosen und haben deshalb den bisher dokumentierten Erfolg von Fondaparinux relativiert. Diesem Urteil schlossen sich die Studienautoren nicht an. Sie betonen ausdrücklich, dass die asymptomatischen Thromboembolien ihrer Meinung nach einen «validen Surrogatparameter» darstellen.

Immerhin zeigt die aktuelle Studie, dass auch die Zahl der symptomatischen Ereignisse mit Fondaparinux gesenkt werden kann. In der Verumgruppe war 1 Patient von 326 (0,3%) betroffen, in der Placebogruppe waren es dagegen 9 von 330 (2,6%).

Ob sich die Sterblichkeit, die nach Hüftoperationen gerade bei älteren Menschen hoch ist, durch Fondaparinux verringert werden kann, lässt sich mit der PENTHIFRA Plus wegen fehlender statistischer «Power» nicht beantworten. Dennoch geben sich die Autoren optimistisch: «Die signifikante Reduktion symptomatischer Ereignisse sprechen für einen wichtigen klinischen Nutzen von Fondaparinux.» Ihrer Meinung nach sollten alle Patienten nach einer Hüftoperation vier Wochen lang mit Fondaparinux behandelt werden. Gravierende Sicherheitsbedenken gibt es ihrer Meinung nach nicht. Die Therapie sei insgesamt sehr gut verträglich. Zwar traten in der Verumgruppe etwas häufiger (lokale) Blutungen auf als unter Placebo, doch seien diese Effekte von fraglichem klinischem Wert. «Sie führten nämlich nicht zu Wundinfektionen, gaben keinen Anlass für Reoperationen, und nur 1 Patient musste deswegen aus der Studie ausscheiden», schreiben sie.

Ob die Langzeitprophylaxe mit Fondaparinux in dieser Indikation nun von den Klinikern bis auf weiteres zum Standard erklärt werden wird, ist ungewiss. Vermutlich werden erst vergleichbare Untersuchungen mit niedermolekularen Heparinen diese Frage beantworten können.

Bengt I. Eriksson, Michael R. Larssen et al.: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. A multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2003; 163: 1337–1342.

Uwe Beise

Interessenlage: Die Studie wurde finanziert von Synthélabo und Organon. Bengt I. Eriksson und Michael R. Larssen haben als Berater der beiden Firmen gewirkt.

Immer öfter

Info:

E-Mail: doxmart@rosenfluh.ch