

# Faktor Xa - Hemmung Einsatz im Alltag

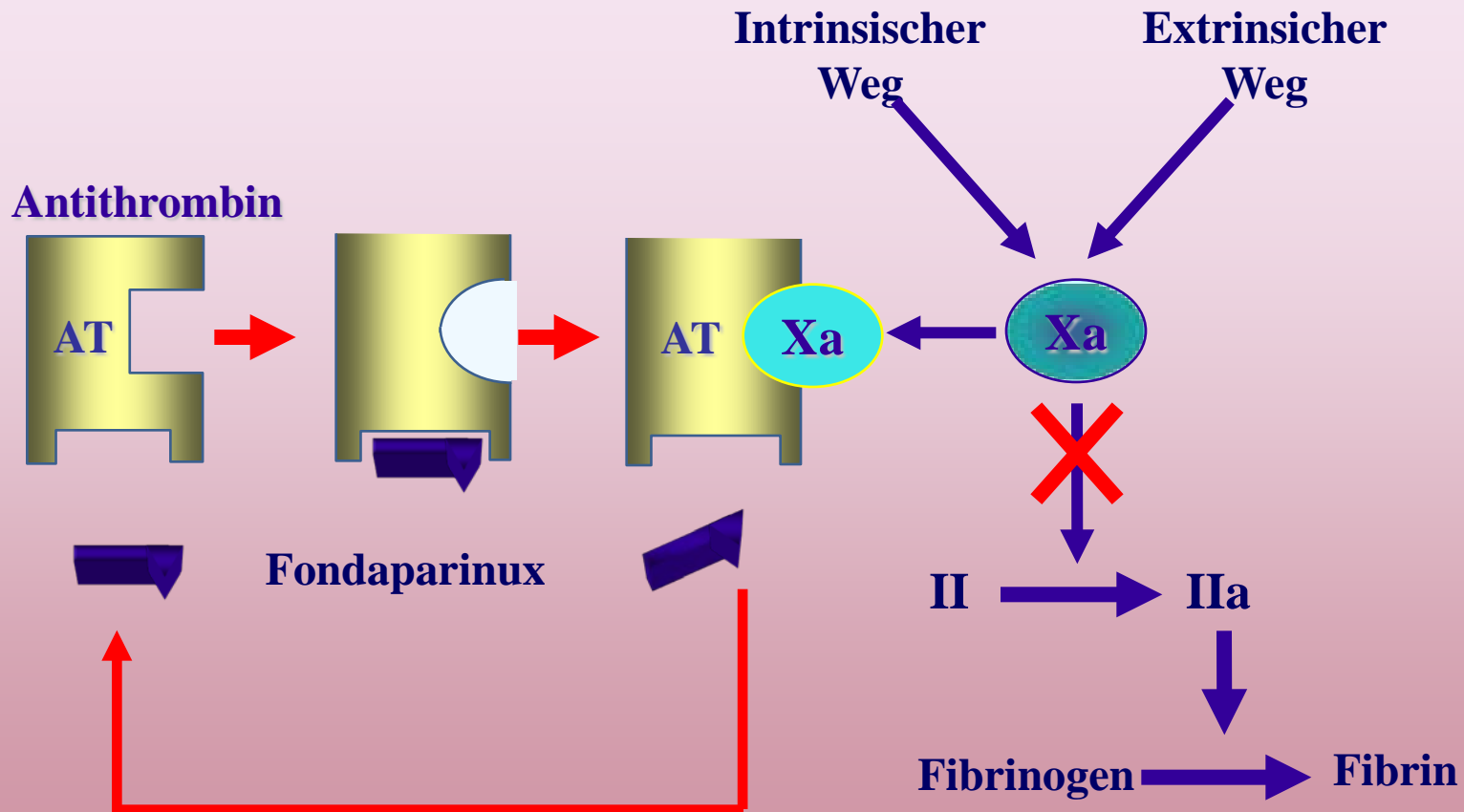
Ernst Groechenig

[www.gefaessmedizin.ch](http://www.gefaessmedizin.ch)

# Angiologischer Alltag

- VTE – Prophylaxe
  - Medizin
  - Chirurgie
  - Orthopädie
- VTE – Therapie
  - Tiefe Venenthrombose
  - Lungenembolie

# Fondaparinux: Wirkmechanismus







# VTE: Prophylaxe

**Zur Prophylaxe** von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei:

- **grösseren orthopädischen Eingriffen**
- **Abdominalchirurgie** bei hohem Risiko für Thromboembolien
- **Immobilisation** aufgrund akuter Erkrankungen mit hohem VTE Risiko

Dosierung:

- **Arixtra® 2.5 mg 1x täglich s.c.**
- Arixtra® 1.5 mg 1x täglich s.c. bei Kreatinin-Clearance 20–50 ml/min
- Während mindestens 7±2 Tagen,  
Risikopatienten Chirurgie: Verlängerung um 24 Tage
- Kein Thrombozyten-Monitoring nötig

# VTE: Therapie

## Zur Behandlung der

- akuten Lungenembolie (LE)
- tiefen Venenthrombose (TVT)

## Dosierung:

- **Arixtra® 7.5 mg 1x täglich s.c.**, für die grosse Mehrheit der Patienten
- Während mindestens 5 Tagen und bis zur Etablierung der oralen Antikoagulation (INR 2–3)
- Kein Thrombozyten-Monitoring nötig



# Studien Fondaparinux

## Prophylaxe VTE

### Orthopädische Eingriffe

- PENTATHLON
- PENTATHLON 2000
- PENTAMAKS
- EPHEBUS
- PENTHIFRA
- PENTHIFRA PLUS
- EXPERT
- FLEXTRA

### Innere Medizin

- ARTEMIS

### Abdominal Chirurgie

- PEGASUS
- APOLLO

## Behandlung LE & TVT

- REMBRANDT
- MATISSE DVT
- MATISSE PE

## Behandlung ACS

- PENTALYSE
- PENTUA
- ASPIRE
- OASIS-5
- OASIS-6

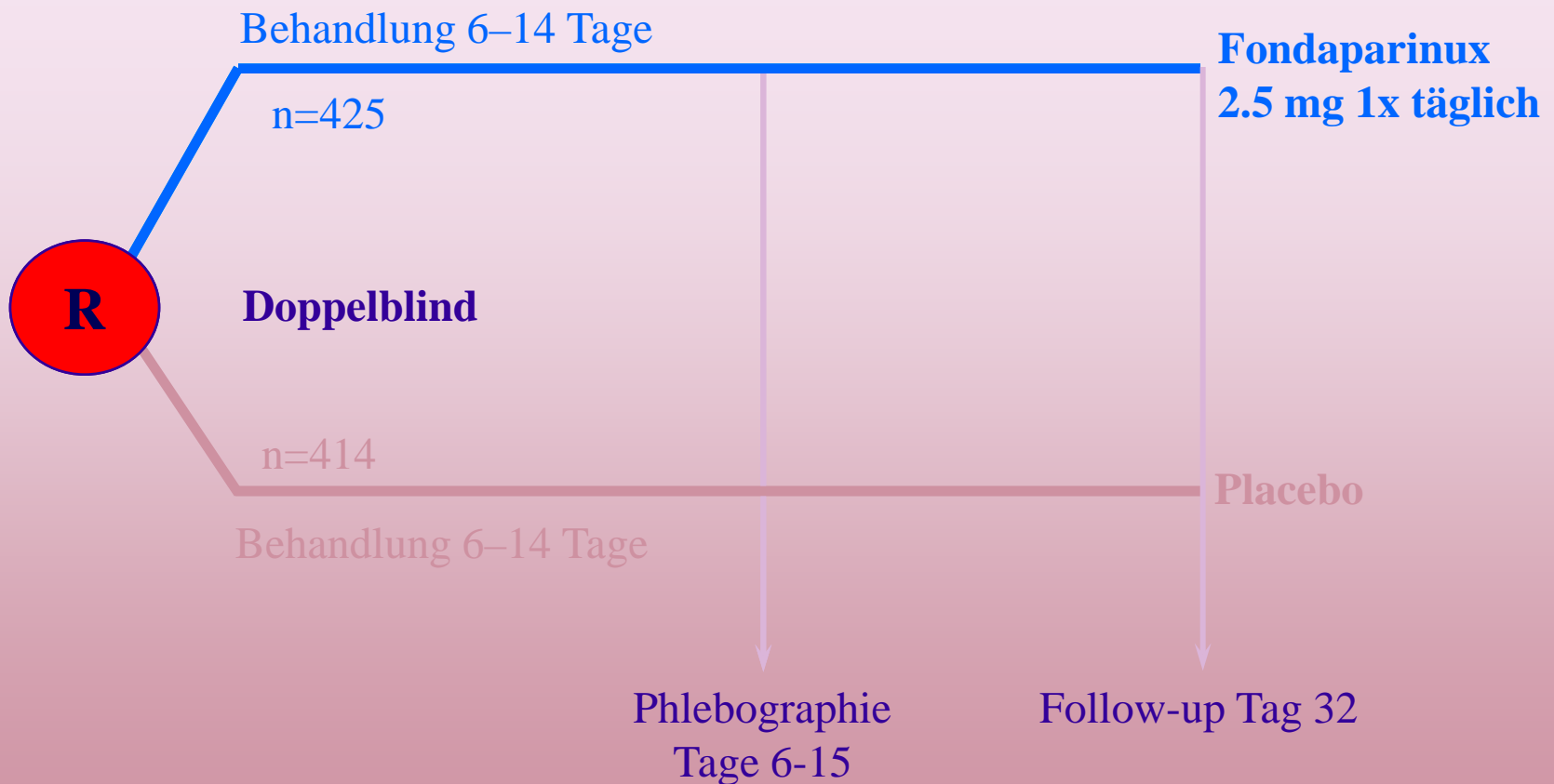




# ARTEMIS (Prophylaxe Innere Medizin)

- Alter  $\geq 60$  Jahre
- Immobilisation für  $\geq 4$  Tage
- Hospitalisiert wegen:
  - Herzinsuffizienz (NYHA Klassen III/IV)
  - Akuter respiratorische Krise mit zu Grunde liegender chronischer Lungenerkrankung
  - Akuter Infektion oder entzündlicher Erkrankung

# ARTEMIS (Prophylaxe Innere Medizin)



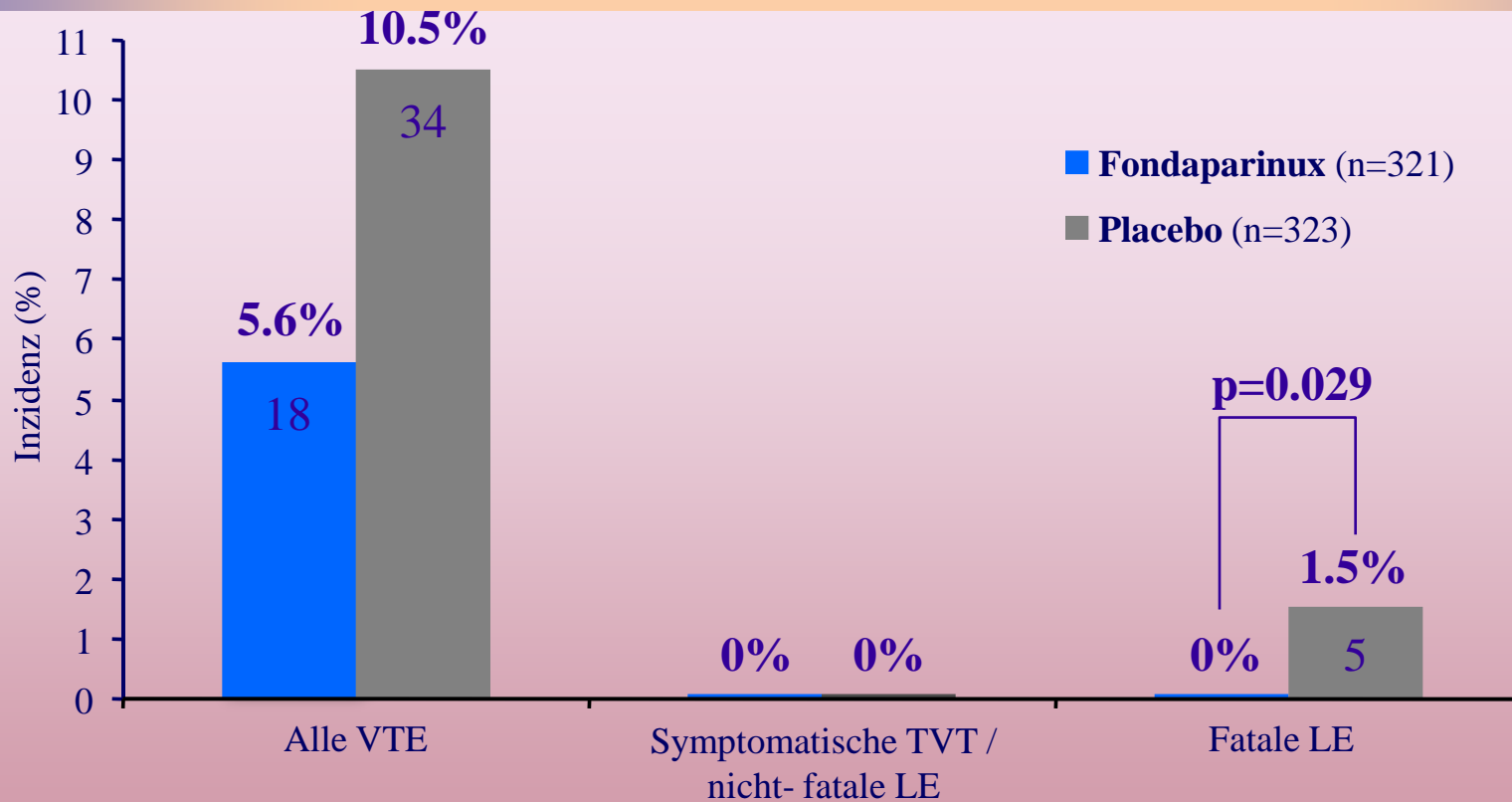




# ARTEMIS Studiendesign

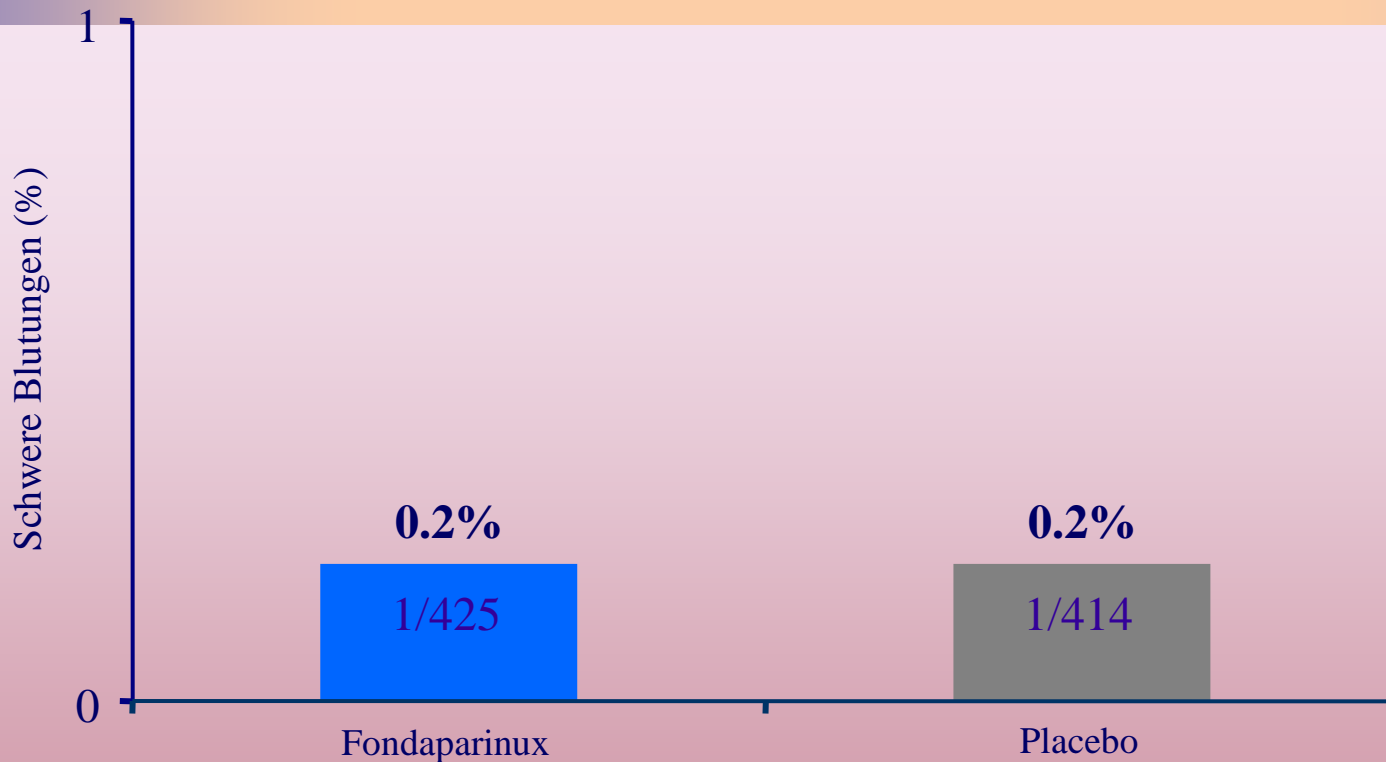
- **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:**  
TVT diagnostiziert durch routinemässige Phlebographie zwischen Tag 6 und 15 oder symptomatische TVT bis Tag 15.
- **Primärer Sicherheitsendpunkt:**  
Schwere Blutungen während Behandlung und 2 Tage danach.

# ARTEMIS Wirksamkeit: Inzidenz VTE



Signifikante Reduktion fataler Lungenembolien zu Tag 15.

# ARTEMIS Sicherheit: Schwere Blutungen



Blutungsrate war vergleichbar mit Placebo.



# Überblick Thromboseprophylaxe in der Inneren Medizin

- Fondaparinux senkt das Thromboserisiko signifikant um 46,7% ( $p=0.029$ ) vs. Placebo.<sup>1</sup>
- Die Risikosenkung von 2.5 mg Fondaparinux ist indirekt vergleichbar mit den Resultaten der NMH in höheren Dosierungen (Enoxaparin 40 mg, Dalteparin 5000 IU).<sup>1,2,3</sup>

1. Cohen AT, et al. BMJ, 2006;332:325-7.

2. Samama MM. N Engl J Med 1999;341: 793-800. 3. Leizorovicz A et al. Circulation. 2004;110:874-879.

# Häufigkeit asymptomatischer LE bei TVT

## Zielsetzung:

Mit Hilfe systematischer Lungen Szintigraphie wird anhand einer grossen Patientenzahl die **Häufigkeit von LE bei TVT-Patienten** evaluiert

- Untersuchung an 622 Patienten mit **phlebographisch diagnostizierter TVT**
- Multizentrisch, doppelblind, randomisiert
- Methoden: Lungen Szintigraphie (Perfusion-Scans/Ventilation-Scans) und Röntgen
  - Indirektes Diagnoseverfahren (aus ethischen Gründen keine Pulmonalangiographie möglich)
- Mit der Methode können LE eindeutig ausgeschlossen werden, der Positiv-Befund kann falsch-positiv sein
- **Die Häufigkeit von LE bei symptomatischer TVT liegt, je nach Beurteilungskriterien, zwischen 40 und 60%**

# Häufigkeit asymptomatischer LE bei TVT

## Resultate Ventilations-Perfusions-Scans

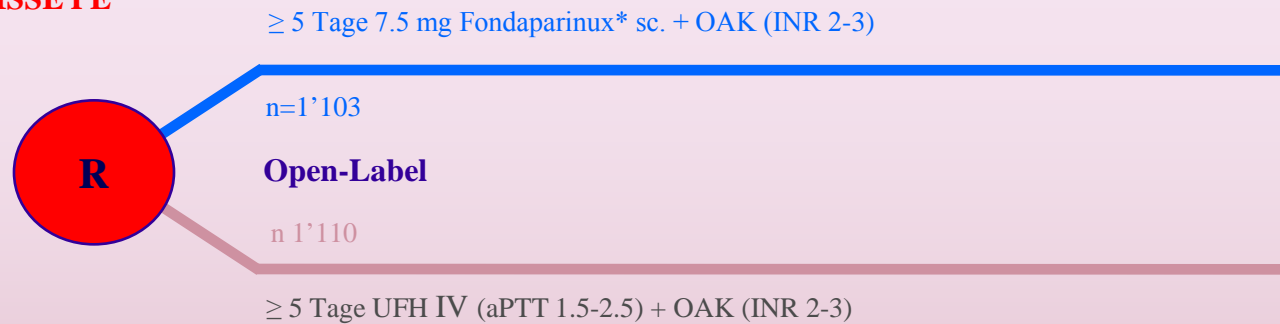
	<b>Mindestens 2 auffällige Lungensegmente</b> (Beurteilung nach PIOPED)	<b>Mindestens 1 auffälliges Lungensegment</b> (Beurteilung nach Stein et al.)
Normal	15%	15%
Kleine Wahrscheinlichkeit für LE	12%	12%
Mittlere Wahrscheinlichkeit für LE	41%	28%
Hohe Wahrscheinlichkeit für LE	32%	45%

	<b>PIOPED</b>	<b>Stein et al.</b>
<b>Errechnete Häufigkeit für asymptomatische LE</b>	<b>39.5%</b>	<b>49.5%</b>

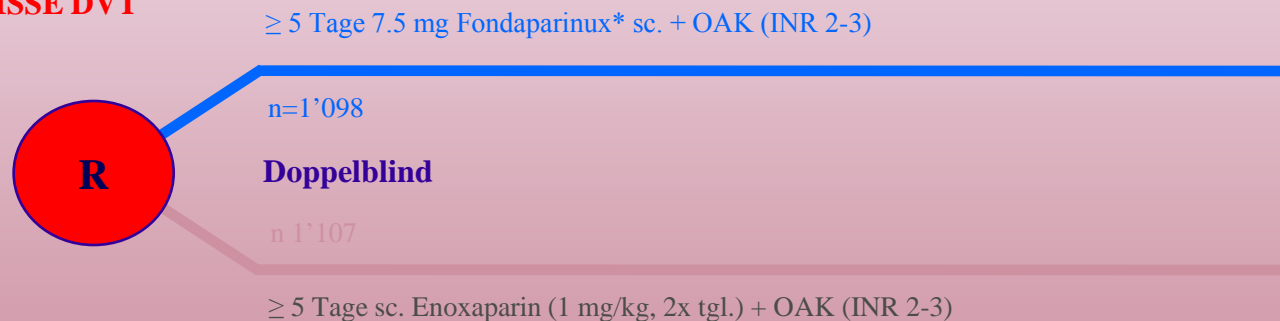


# MATISSE Studien: Studiendesign

## MATISSE PE



## MATISSE DVT



← 90 7 Tage →

\* 5 mg (Körpergewicht <50 kg), 10 mg (Körpergewicht >100 kg)



# MATISSE Studien: Endpunkte

## **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:**

- Todesfälle (wahrscheinlich LE bedingt) über 3 Monaten (non-inferiority).
- Rezidivrate symptomatischer nicht-tödlicher LE oder TVT.

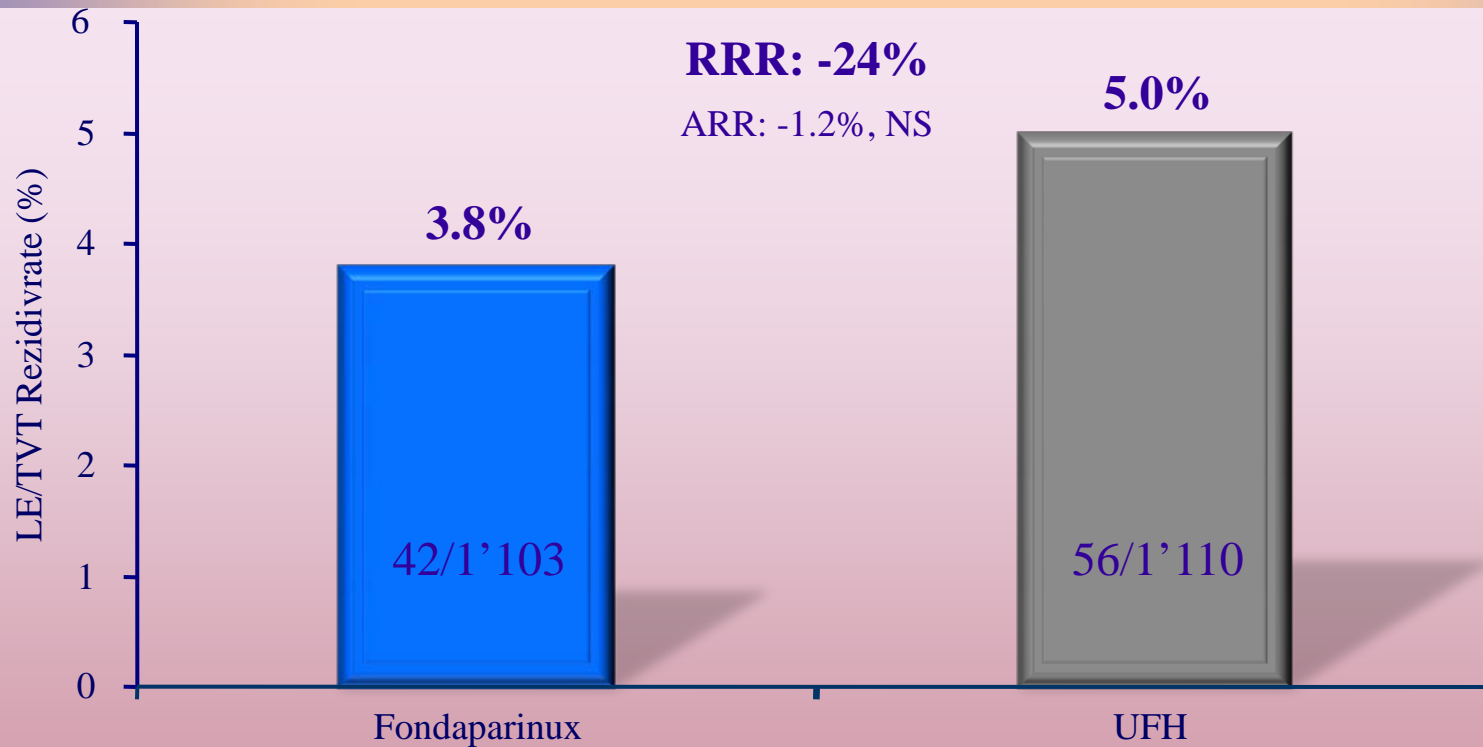
## **Primärer Sicherheitsendpunkt:**

- Schwere Blutungen während der Behandlungsphase ( $\geq 5$  Tage + INR 2-3).
- Mortalität während der Studiendauer (3 Monate).

## **Zusätzlicher Sicherheitsendpunkt:**

- Klinisch relevante leichte Blutungen.

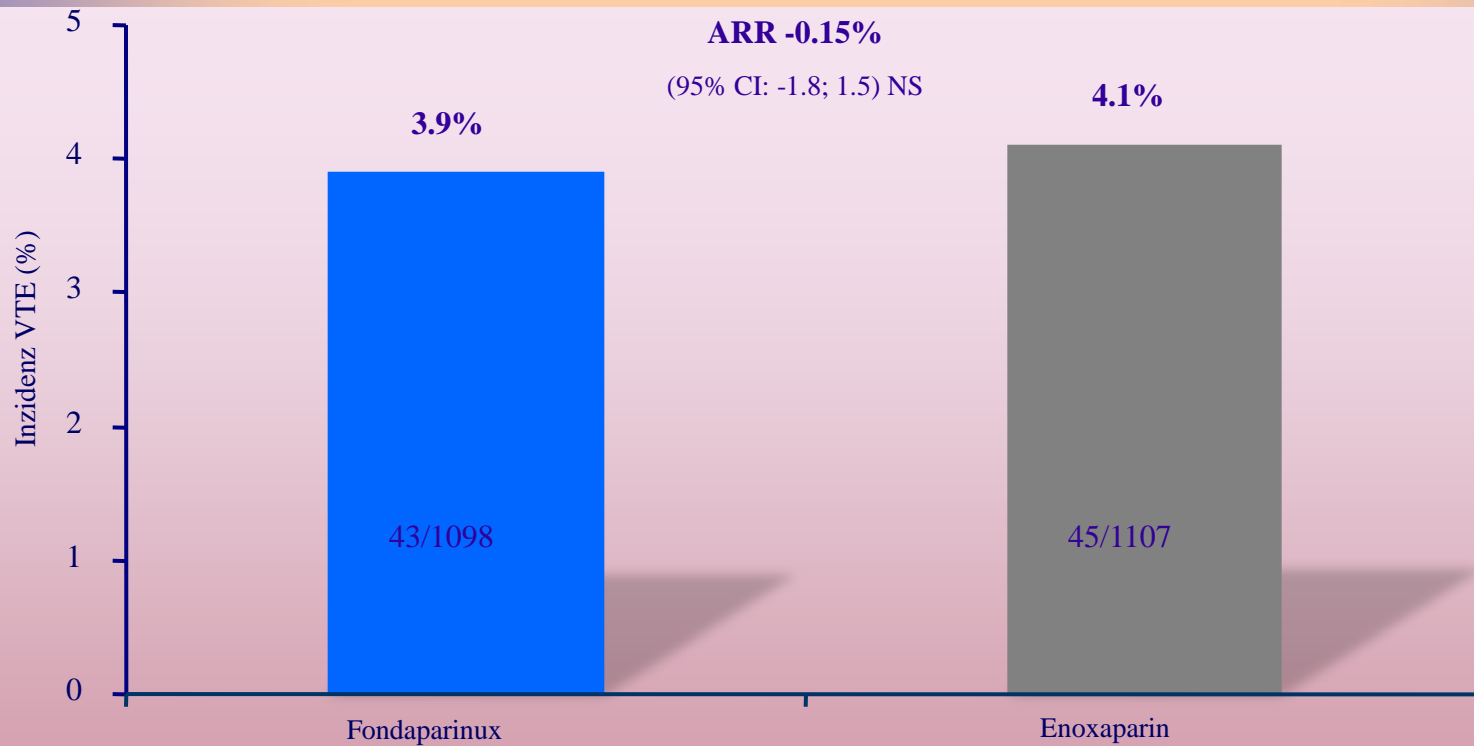
## MATISSE PE Wirksamkeit: LE/TVT Rezidivrate



Fondaparinux erfüllte die non-inferiority Anforderungen gegenüber UFH.



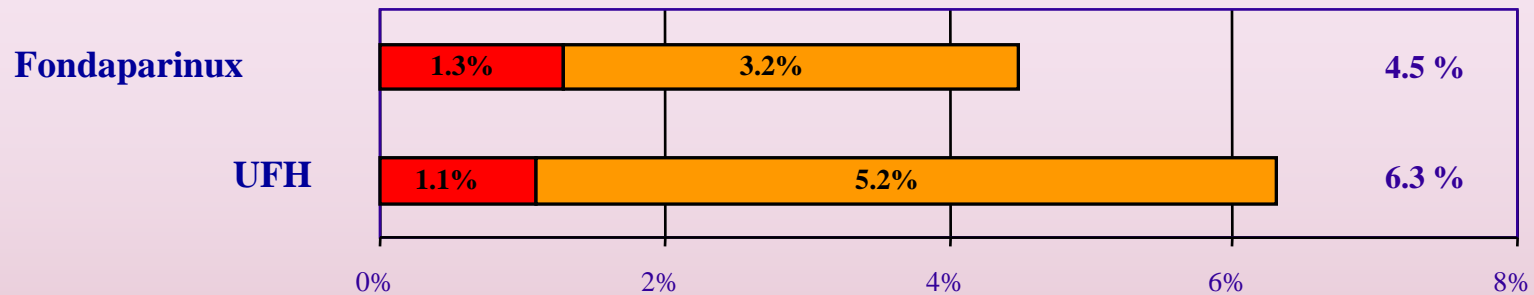
# MATISSE DVT Wirksamkeit: LE/TVT Rezidivrate



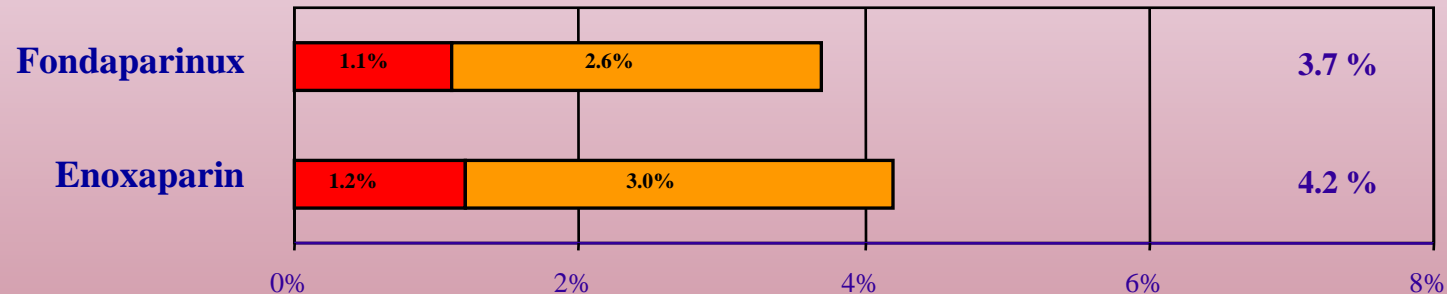
Fondaparinux erfüllte die non-inferiority Anforderungen gegenüber Enoxaparin.

# MATISSE LE & DVT Sicherheit: Blut

## Matisse PE



## Matisse DVT



 Schwere Blutungen

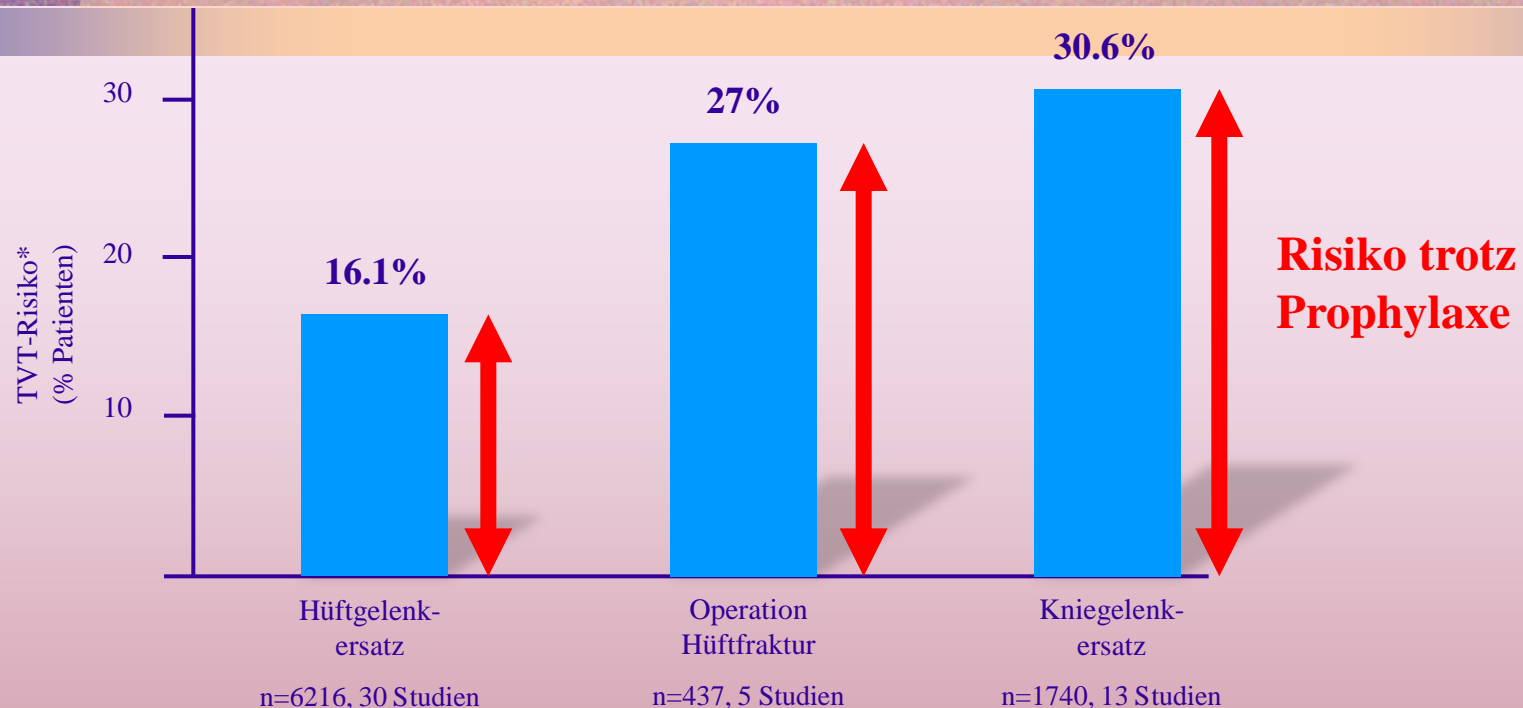
 Klinisch relevante leichte/mittelschwere Blutungen

# Überblick Behandlung LE & TVT

- Die Häufigkeit von LE bei symptomatischer TVT liegt, je nach Beurteilungskriterien, zwischen **40 und 60%**.
- In der Behandlung der LE senkte Fondaparinux die LE/TVT-Rezidivrate im Vergleich zu UFH um 24% (ARR: -1.2%).
- In der Behandlung der TVT betrug die ARR -0.15% zugunsten von Fondaparinux im Vergleich zu Enoxaparin.
- Die Blutungsraten unter Fondaparinux waren tief. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.



# Orthopädie: VTE Risiko



\* In randomisierten Studien, mittels Venographie diagnostizierte TVT-Rate.

95% der Patienten, die post-operativ eine symptomatische TVT oder LE entwickelten, hatten präoperativ eine Prophylaxe mit einem NMH erhalten.<sup>2</sup>



# Metaanalyse Turpie et al.

- **Eingeschlossene Studien:**
  - EPHEBUS (n=1817)
  - PENTATHLON 2000 (n=1584)
  - PENTHIFRA (n=1250)
  - PENTAMAKS (n=724)
- Geplante Metaanalyse
- Einheitliches Studiendesign mit einheitlichen Endpunkten
- Ein Steering Comitee für alle Studien
- Multizentrische, prospektive, randomisierte, doppel-blinde, Superioritäts-Studien
- Dosierungen Enoxaparin gemäss zugelassenem Dosierungsschema in Europa und N-Amerika

# Fondaparinux bei grösseren orthopädischen Eingriffen

- Trotz Prophylaxe mit NMH ist das TVT-Risiko noch immer hoch.<sup>1,2</sup>
- Metaanalyse Turpie et al.: **Fondaparinux reduzierte das LE/TVT-Risiko um mehr als 50%** ohne das Risiko klinisch relevanter Blutungen zu erhöhen.<sup>3</sup>
- Alle untersuchten Subgruppen profitierten vom Einsatz von Fondaparinux.<sup>3</sup>
- Die 1. Injektion wird frühestens 6 h nach Nahtschluss verabreicht.<sup>3</sup>
- ACCP 2004: Fondaparinux ist das einzige Präparat mit höchster Bewertung.<sup>4</sup>



# ACCP Guidelines 2004: Fondaparinux

	7th ACCP Guidelines 2004 (Evidenz basierte Empfehlungen) <sup>1</sup>	Schweizer Kommentar zu 7th ACCP Guidelines 2004 <sup>2</sup>
--	--	---

- |                            |                  |   |
|----------------------------|------------------|---|
| • Hüftgelenkersatz         | ✓ <b>Grad 1A</b> | ✓ |
| • Kniegelenkersatz         | ✓ <b>Grad 1A</b> | ✓ |
| • Operation<br>Hüftfraktur | ✓ <b>Grad 1A</b> | ✓ |

**Grad 1: sehr empfohlen.**

Experten sind sehr überzeugt, dass die Vorteile im Bezug auf Nutzen, Risiko und Kosten überwiegen.<sup>3</sup>

**Grad A: basierend auf konsistenten Ergebnissen in randomisierten, klinischen Studien.<sup>3</sup>**