

„UAW-News – International“

Heparininduzierte Thrombozytopenie unter Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein synthetisch hergestellter Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Er greift in die Gerinnungskaskade ein, indem er selektiv an Antithrombin bindet und dessen inhibierende Wirkung auf den Faktor Xa etwa 300-fach verstärkt. Die Thrombinbildung und damit die Blutgerinnung werden gehemmt. Fondaparinux ist zugelassen zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse, zur Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie bei der Behandlung der instabilen Angina pectoris und von Myokardinfarkten (1, 2). Es ist seit 2002 in Deutschland verfügbar und wurde 2006 mit 0,4 Mio. DDD verordnet; dies entspricht einer Steigerung von 66,3 % gegenüber dem Vorjahr (3).

In einem Brief an die Herausgeber des „New England Journal of Medicine“ berichteten Warkentin et al. über eine 48-jährige Patientin, die nach beidseitigem Kniegelenkersatz ab dem ersten postoperativen Tag Fondaparinux zur Thromboseprophylaxe erhalten hat (4). Sieben Tage später entwickelte sie abdominale Beschwerden und Flankenschmerzen, die auf eine beidseitige Infarzierung der Nebennieren zurückgeführt werden konnten. Die Thrombozytenzahl lag bei 39 000/µl, und sonografisch ließ sich eine asymptomatische tiefe Venenthrombose nachweisen. Laborchemisch konnten im Serotonin-Freisetzungstest und Enzymimmunoassay (EIA) heparininduzierte Antikörper nachgewiesen werden. Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde bei der Patientin eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT; auch HIT Typ II genannt) diagnostiziert. Eine Exposition mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) hatte weder vor noch nach der Operation stattgefunden. Die weitere Behandlung wurde mit Argatroban und Warfarin durchgeführt.

Bei der HIT Typ II werden Antikörper gegen Komplexe aus Heparin und dem Plättchenfaktor 4 (PF4) gebildet. Die entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe binden an Thrombozyten und aktivieren sie, sodass es zu thromboembolischen Komplikationen und zur Thrombozytopenie kommen kann. In einer Metaanalyse von Studien zur Thromboembolieprophylaxe war das Risiko, eine HIT II zu entwickeln, unter UFH etwa zehnmal höher als unter NMH (2,6 vs. 0,2 %) (5). Fondaparinux bildet nur wenige Komplexe mit PF4 (6), und diese aktivieren wahrscheinlich zu wenige Thrombozyten, um eine HIT zu induzieren.

Warkentin et al. vermuten in ihrem Artikel, dass sich unter Fondaparinux in seltenen Fällen ein der HIT II vergleichbares Krankheitsbild entwickelt, das über einen ähnlichen Mechanismus entsteht wie die verzögerte HIT II. Bei dieser Form der HIT reagieren die heparininduzierte Antikörper nicht mit Komplexen aus PF4 und Heparin sondern mit Komplexen aus PF4 und endogenen Glucosaminoglykanen auf der Oberfläche von

Thrombozyten. So kommt es verzögert zur Thrombozytopenie und zu Thrombosen, auch wenn Heparin bereits abgesetzt ist (7).

Obwohl Fondaparinux in kleineren Fallsammlungen bereits zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT II eingesetzt wurde (8), kann es, wie in der von Warkentin et al. mitgeteilten Kasuistik, in Einzelfällen das Krankheitsbild selbst auslösen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT II wird derzeit in zwei Studien untersucht, die 2009 bzw. 2011 abgeschlossen werden.

Kommt es bei Patienten unter Therapie mit Fondaparinux zu Symptomen wie bei HIT Typ II, sollte die Therapie umgestellt und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Verdachtsfälle einer HIT II unter Fondaparinux sollten der AkdÄ gemeldet werden. Zusätzlich ist in der klinischen Praxis zu beachten, dass Fondaparinux die gleichen Antikörper induziert wie Heparin. Wird ein Patient während oder kurz nach der Gabe von Fondaparinux auf UFH oder NMH umgestellt, können die unter Fondaparinux gebildeten Antikörper innerhalb von Stunden eine klinisch manifeste HIT verursachen und nicht wie sonst erst fünf bis vierzehn Tage nach Beginn der Heparinabgabe.

LITERATUR

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Arixtra 10 mg/0,8 ml Injektionslösung Fertigspritze“. Stand: April 2007.
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Arixtra 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung Fertigspritze“. Stand: Oktober 2007.
3. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
4. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH: Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653–5.
5. Martel N, Lee J, Wells PS: Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–5.
6. Greinacher A, Gopinadhan M, Gunther JU, Omer-Adam MA, Strobel U, Warkentin TE et al.: Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2386–93.
7. Rauova L, Zhai L, Kowalska MA, Arepally GM, Cines DB, Poncz M: Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2006; 107: 2346–53.
8. Efrid LE, Kockler DR: Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1383–7.

Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

40. Internationaler Seminarkongress in Grado/Italien

vom 24. bis 29. August 2008

Weitere Informationen im Internet unter www.cmig.de oder im Sekretariat des CMIG bei Frau Brancato unter Telefon: 0 30/40 04 56-3 62. E-Mail: michaela.brancato@baek.de. □