

Arixtra (fondaparinux) v prevenci žilní tromboembolie (VTE) v chirurgických oborech

Debora Karetová

II. interní klinika kardiologie a angiologie
1. LF UK a VFN, Praha

Prohlášení o vyloučení odpovědnosti

„Přednášející obdržel odměnu od společnosti Viatris. Všechny názory a prohlášení obsažené v tomto materiálu anebo vydané řečníkem jsou považovány za názory a prohlášení řečníka, které vyplývají z jeho vědomostí, výzkumu, klinických a odborných zkušeností a řečník za ně nese plnou odpovědnost.

Veškerý obsah je chráněn autorským právem, obchodními známkami a dalšími platnými právy na ochranu duševního vlastnictví, která vlastní společnost Viatris nebo její propojené osoby nebo k nimž mají licenci. Všechny vydané materiály a prohlášení jsou určeny pro zdravotnické odborníky; není možné je dále distribuovat, kopírovat či zveřejňovat. Informace obsažené v tomto materiálu a veškerá vydaná prohlášení jsou předkládána výhradně pro vzdělávací účely. Mají obecnou povahu a nepředstavují lékařské poradenství nebo doporučení, diagnostiku či terapeutické prohlášení, pokud jde o jednotlivé lékařské případy. Každý pacient musí projít individuálním vyšetřením a poradenstvím a tyto informace nenahrazují potřebu takového vyšetření anebo poradenství jako celek, ani jejich část. Společnost Viatris nepraktikuje lékařství. Každý lékař by měl při diagnostice a léčení každého jednotlivého pacienta využít svůj nezávislý úsudek.“

Prevence trombembolické nemoci

→ **letální VTE**



DVT and PE



VTE

venous thrombembolic events

INCIDENCE / KOMPLIKACE / RIZIKA VTE

- roční incidence VTE: 100-200/100 000
- potenciální fatalita
- dlouhodobé komplikace: CTEPH a PTS
- roční rekurence po 1. příhodě: 10%
- **Hlavní klinické predispozice vzniku VTE:** imobilizace, trauma, chirurgické výkony, malignity ... další: obezita, infekce, autoimunity, varikozita / anamnéza DVT, dehydratace + ev. terén hereditární (nebo získané) trombofilie

Incidence VTE bez tromboprofylaxe podle chirurgických oborů

Chirurgický obor	Incidence VTE bez profylaxe	Poznámky
Ortopedická chirurgie	40–60 %	Po operaci dolních končetin, např. TKR (totální náhrada kolene) ¹
Neurochirurgie	Nízká až střední	Farmakologická profylaxe se často nedoporučuje kvůli riziku krvácení ²
Urologie	Nízká až střední	Např. transuretrální resekce prostaty – profylaxe se často vynechává ²
Kardiovaskulární chirurgie	Střední	Doporučuje se mechanická nebo farmakologická profylaxe ²
Traumatologie	Vysoká	Riziko VTE je výrazně zvýšené, doporučuje se farmakologická profylaxe ²
Gynekologická chirurgie	Střední až vysoká	Doporučuje se farmakologická profylaxe ²
Obecná chirurgie	15–30 %	Riziko závisí na typu zákroku a mobilizaci pacienta ²

Stratifikace rizika
operanta



Typ výkonu,
anestézie, základní dg...

Stanovení individuálního rizika VTE - CAPRINI RISK SCORE

Capriniho skóre přiděluje body za různé rizikové faktory → součet bodů určuje rizikovou kategorii:

<https://mediately.co/CZ/tools/DVT>

Věk > 40 let

Obezita (BMI > 25)

Malignita

Dlouhá imobilizace

Anamnéza VTE

Trombofilní stav

Velká operace > 45 minut

+

celkem 29 parametrů

Muž, 45, laparoskopie (CHCE),
BMI ≥ 25, nekomplikované varixy DK

Vysoké riziko – 5 bodů

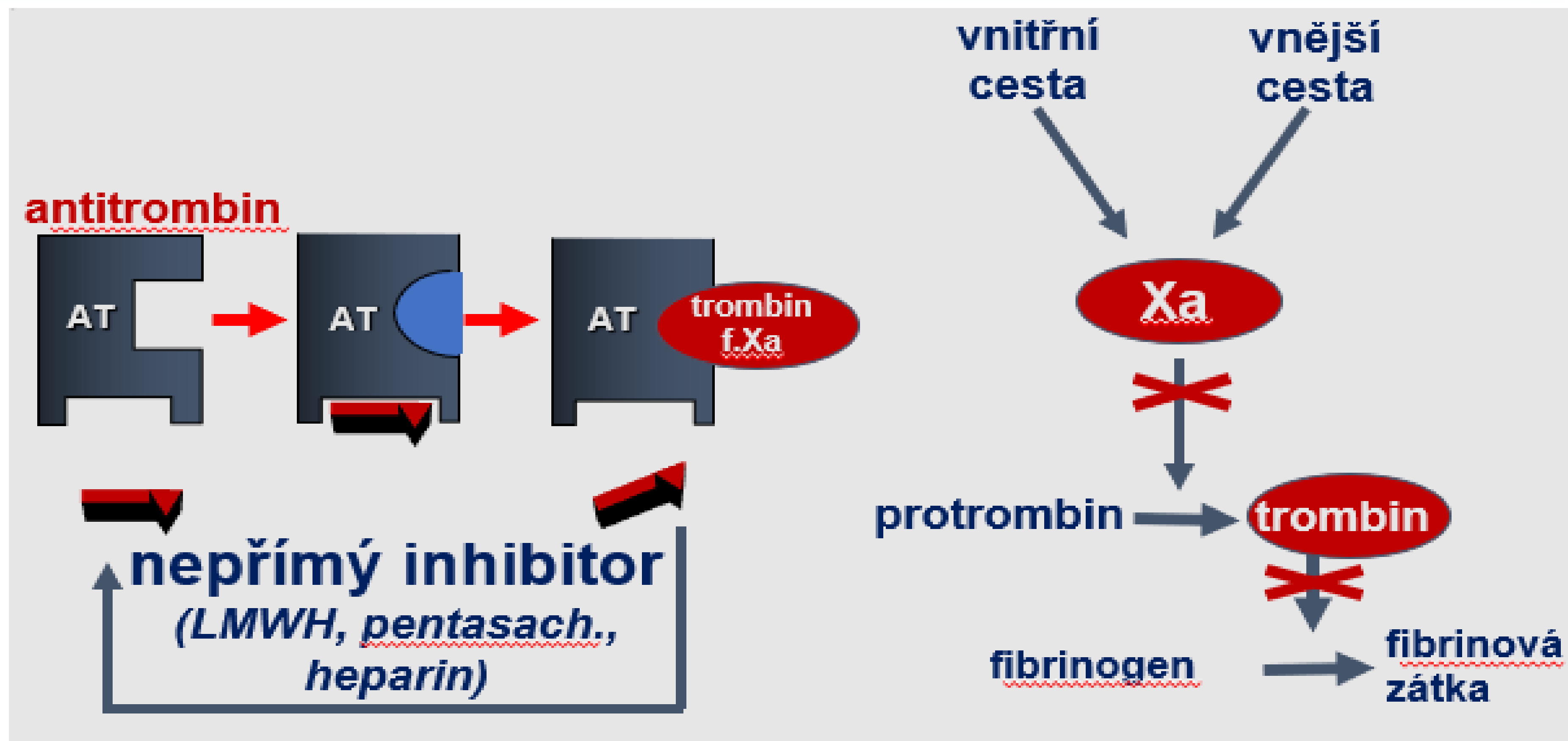
Žena, 74, elektivní TEP
BMI ≥ 25, tamoxifen pro ca mammy

Velmi vysoké riziko – 13 bodů

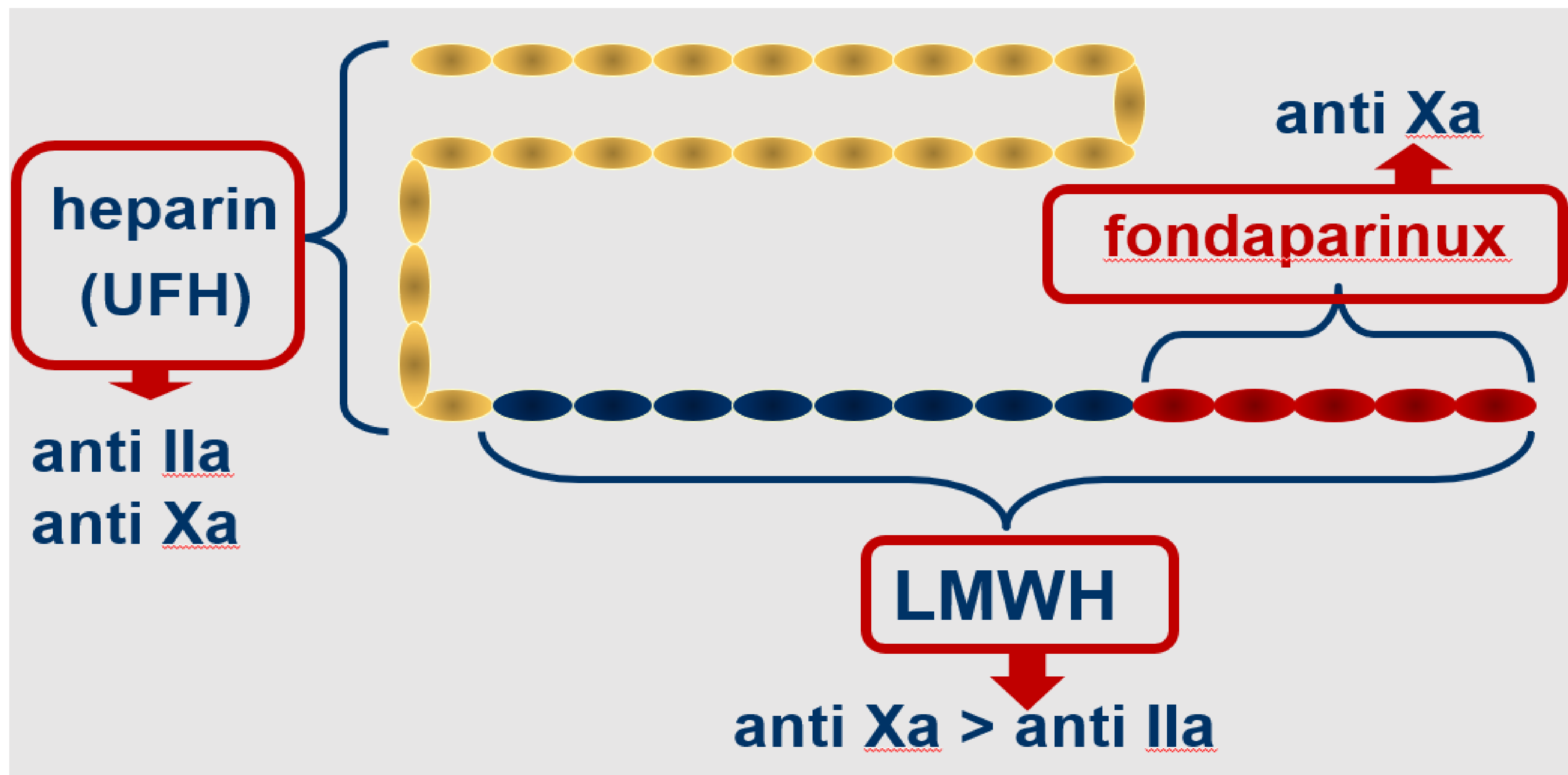
**většina
operovaných**

Riziková kategorie	Skóre	Doporučení
Nízké riziko	0–1	Mobilizace, bez farmakologické profylaxe
Střední riziko	2	Mechanická profylaxe nebo nízkomolekulární heparin
Vysoké riziko	3–4	Farmakologická profylaxe (např. LMWH)
Velmi vysoké riziko	≥5	Kombinovaná profylaxe (farmakologická + mechanická)

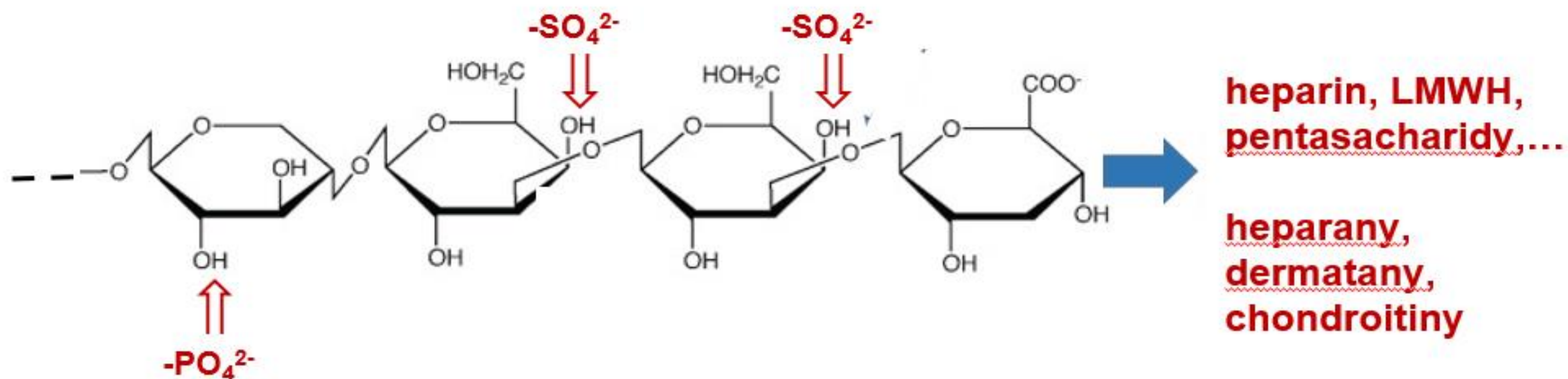
Mechanismus účinku nepřímých inhibitorů trombinu nebo fXa



Heparin a jeho deriváty

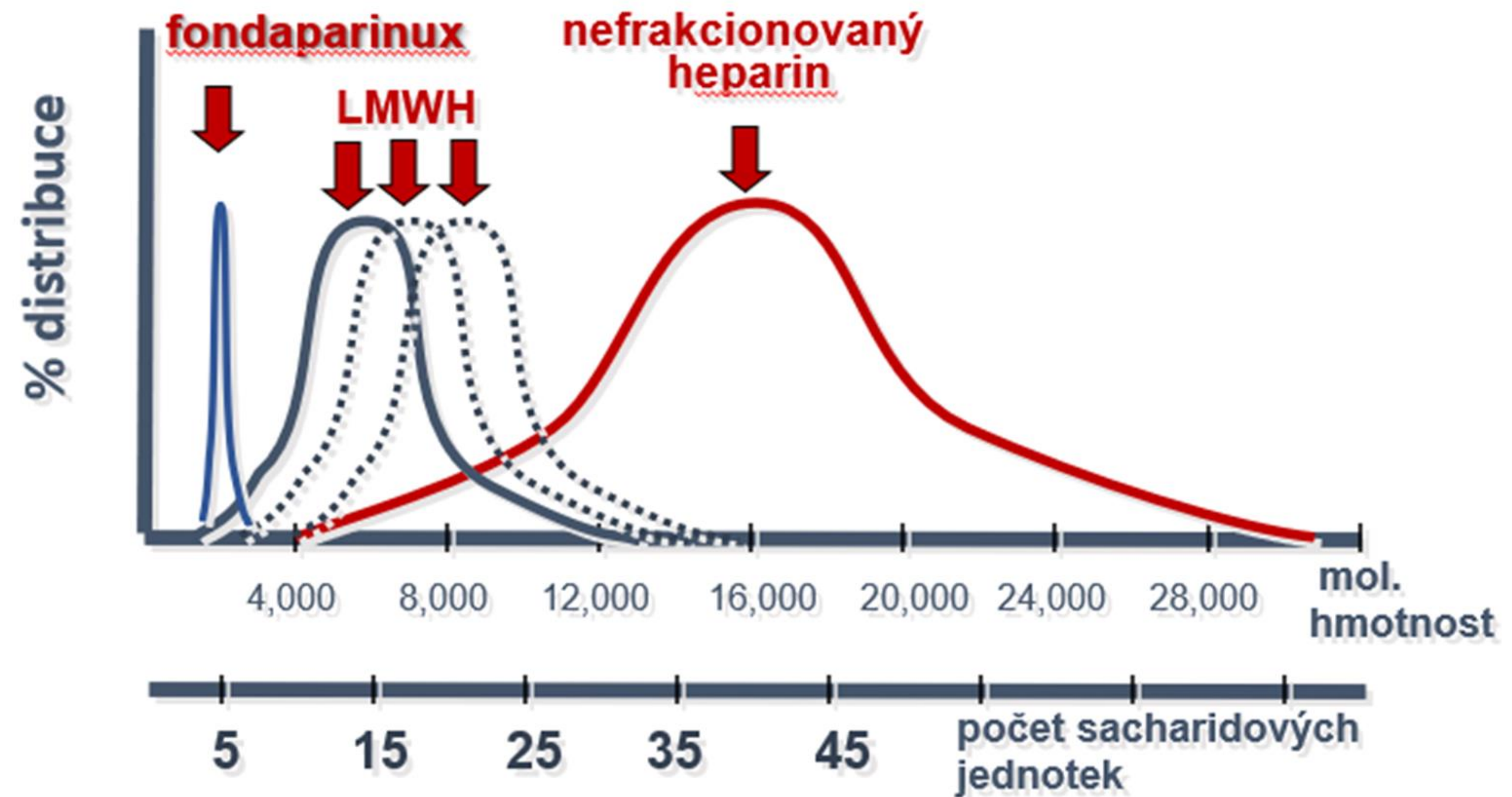
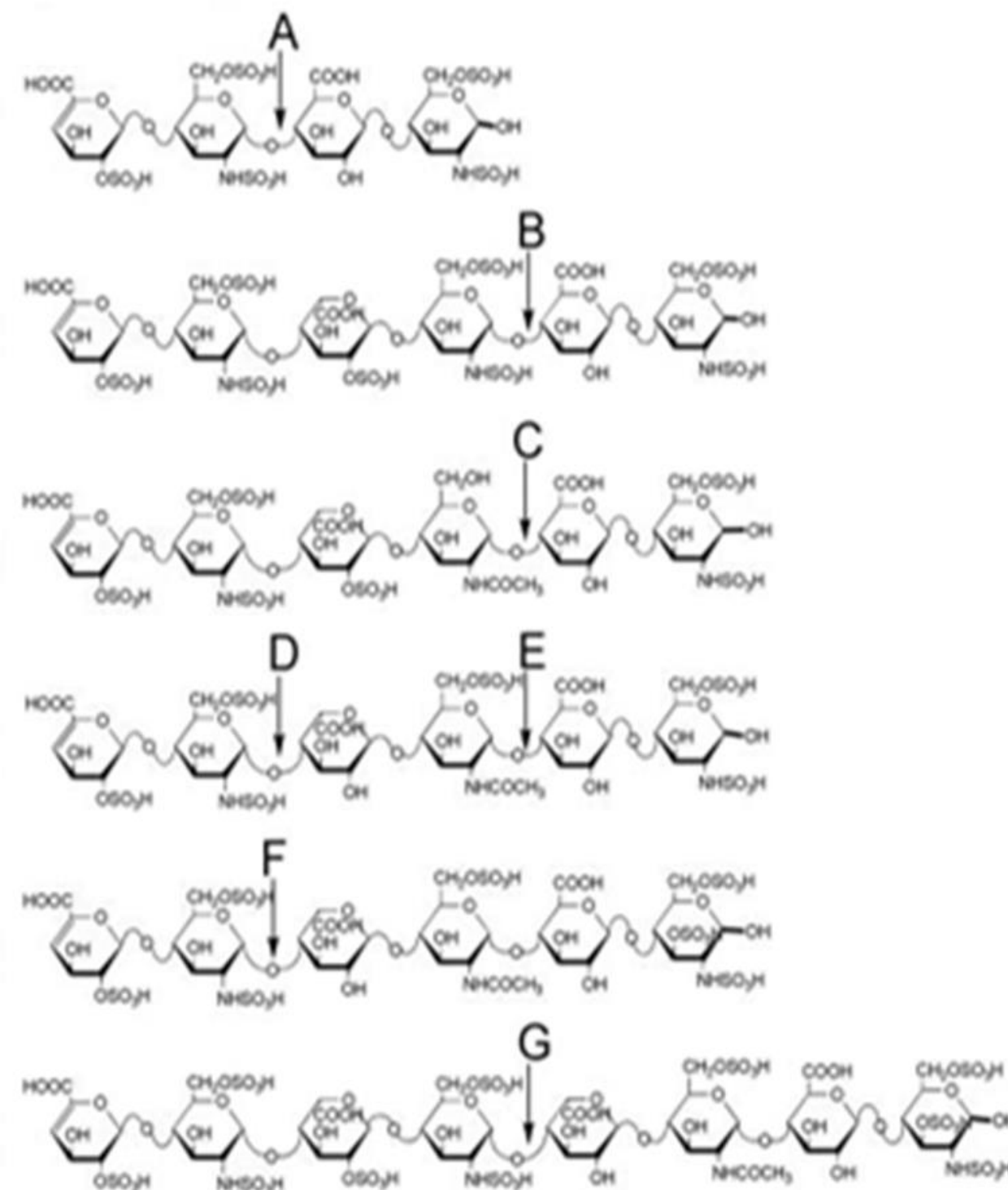


Struktura a funkce derivátů heparinu

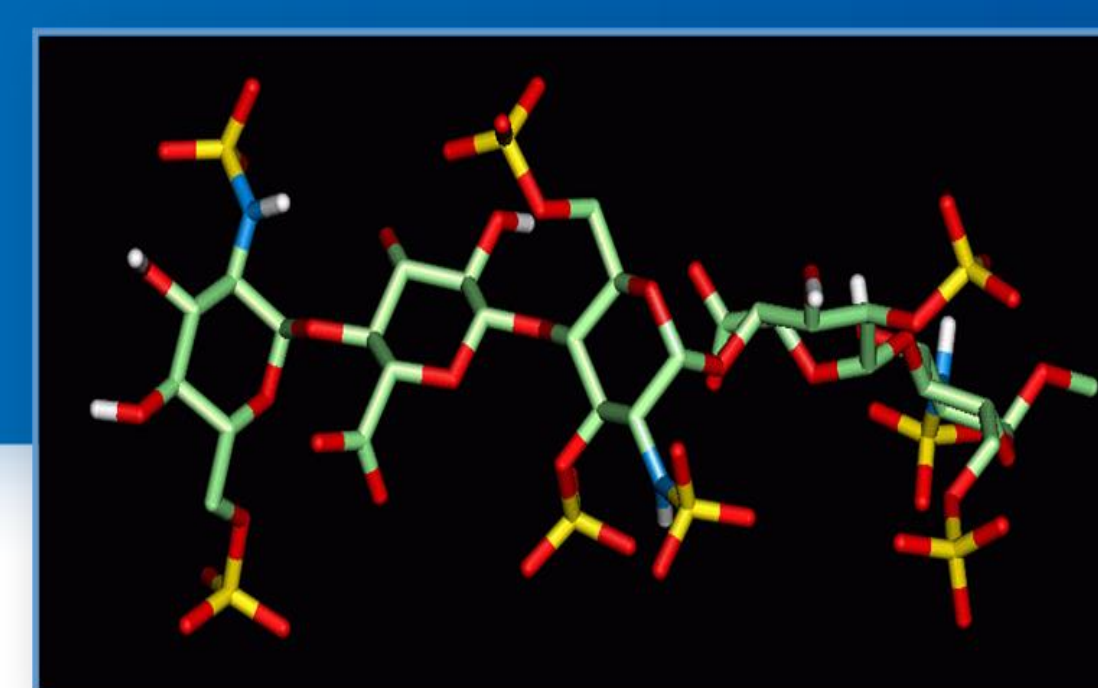


- k zajištění antikoagulační aktivity je potřeba **5 sacharidových jednotek**
- ostatní části řetězce mají další specifické funkce (vazbu k antitrombinu, aktivace/inhibice jiných faktorů hemostázy, podíl na reparačních pochodech,...)
- **fondaparinux neovlivňuje další faktory hemostázy**

Rozdíly v LMWH dány jak délkou řetězce, tak složením (zachováním funkčních oblastí)



Pentasacharid fondaparinux (Arixtra®)



Výborná farmakologická data:

- analog pentasacharidové sekvence blokující f.Xa, syntetický, homogenní
- neovlivňuje hladinu fibrinogenu, zvyšuje aktivitu proteinu S
- neindukuje tvorbu protilátek (typu heparin/destičkový faktor 4), nenavozuje trombocytopenii
- jednoduché dávkování – 1x denně 2,5 mg, zahájení postoperačně
- minimum lékových interakcí
- dlouhý a předvídatelný efekt
- vyšší účinnost vs. LMWH v řadě indikací
- v profylaxi trombembolické nemoci v chirurgických oborech - účinně brání incidenci příhod (- 51% ve srovnání s enoxaparinem), tento účinek nebyl doprovázen vzestupem krvácení
- indikován též k prevenci trombóz v interně - u infekčních a jiných onem.
- možnost léčby heparinem indukované trombocytopenie

JEDNOU DENNĚ
arixtra
fondaparinuxum natricum

- ekonomicky dostupný – na úrovni LMWH
- injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem

Obecná chirurgie

Typ studie: metaanalýza 12 randomizovaných kontrolovaných studií

Počet pacientů: 14 906

Období sledování: VTE do 15. dne, úmrtnost do 90. dne

Výsledky:

Fondaparinux snížil riziko VTE o 51 % oproti LMWH (OR = 0,49)

Zvýšené riziko závažného krvácení u fondaparinuxu (OR = 1,48)

Symptomatická VTE a úmrtnost byly srovnatelné

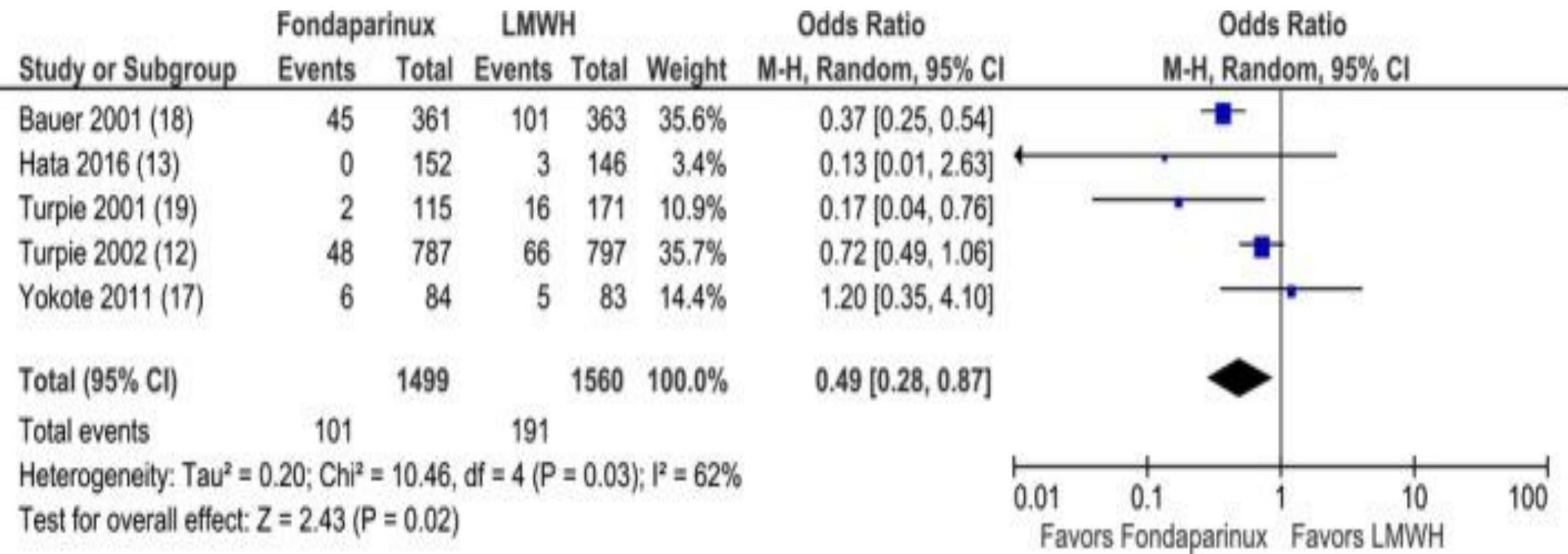
Fondaparinux Sodium Compared With Low-Molecular-Weight Heparins for Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis

Arun Kumar, BPharm, PharmD, MS; Ashna Talwar, MS; Joel F. Farley, PhD; Jagannath Muzumdar, PhD; Jon C. Schommer, PhD; Rajesh Balkrishnan, PhD; Wenchen Wu, PhD

Background—Fondaparinux sodium has been compared with low-molecular-weight heparins (LMWH) in randomized controlled trials for perioperative surgical thromboprophylaxis. However, the results from these studies are inconsistent in terms of efficacy and safety to reach a clinical decision. The objective of this study was to systematically review the randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of fondaparinux and LMWH for perioperative surgical thromboprophylaxis.

Methods and Results—Systematic search in various databases was done to identify randomized controlled trials comparing fondaparinux and LMWH published during the years 2000 to 2017. Outcomes of interest in this study included venous thromboembolism up to day 15, all-cause mortality up to day 90, major bleeding, and minor bleeding during the treatment period. Analyses were performed with the relative odds based on a random-effects model using Mantel-Haenszel statistics. Results were presented as odds ratios with their 95% CIs. The assessment of study quality was performed as per Cochrane collaboration. After screening 10 644 articles, 12 randomized controlled trials including 14 906 patients were included in the final analyses. Pooled analyses showed the odds of venous thromboembolism in the fondaparinux group were 0.49 times the odds in LMWH group (OR=0.49 [0.38–0.64]). However, the odds of major bleeding in the fondaparinux group were 1.48 times the odds in the LMWH group (OR=1.48 [1.15–1.90]).

Conclusions—Fondaparinux was associated with a superior efficacy in terms of reduction of venous thromboembolism in this meta-analysis. However, it was also associated with increased odds of major bleeding. (*J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012184. DOI: 10.1161/JAHA.119.012184.)



Fondaparinux Sodium Compared With Low-Molecular-Weight Heparins for Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis
Journal of the American Heart Association (JAHA), 2019

Obecná chirurgie / pokrač.

Doporučení obecně:

- středně rizikovní nemocní (velká chirurgie pro benigní onem., věk ≥ 40 let): LMWH
- vysoce rizikovní: (≥ 60 let - velká chirurgie pro benigní onem., nebo přídatná rizika): LMWH nebo fondaparinux

Velká břišní chirurgie pro ca: LMWH až 1 měsíc po operaci

Laparoskopie:

- bez rizik VTE: graduovaná komprese nebo intermitentní pneumatická komprese (IPC) perioperačně
- jakékoliv riziko VTE: LMWH, fondaparinux nebo IPC

Bariatrická chirurgie:

- nízké riziko: IPC nebo LMWH nebo fondaparinux
- vysoké riziko: LMWH + IPC nebo LMWH (enoxaparin 2x40 mg) nebo LMWH → fondaparinux



PREVENTION AND MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT
(Guidelines according to scientific evidence)

Under the auspices of the

European Venous Forum
North American Thrombosis Forum
International Union of Angiology
Union Internationale du Phlebologie
Cardiovascular Disease Educational and Research Trust
The Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust



EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2024

Srovnání fondaparinuxu s LMWH (enoxaparin) v profylaxi TEN u ortopedických výkonů

kyčelní náhrada – celkem

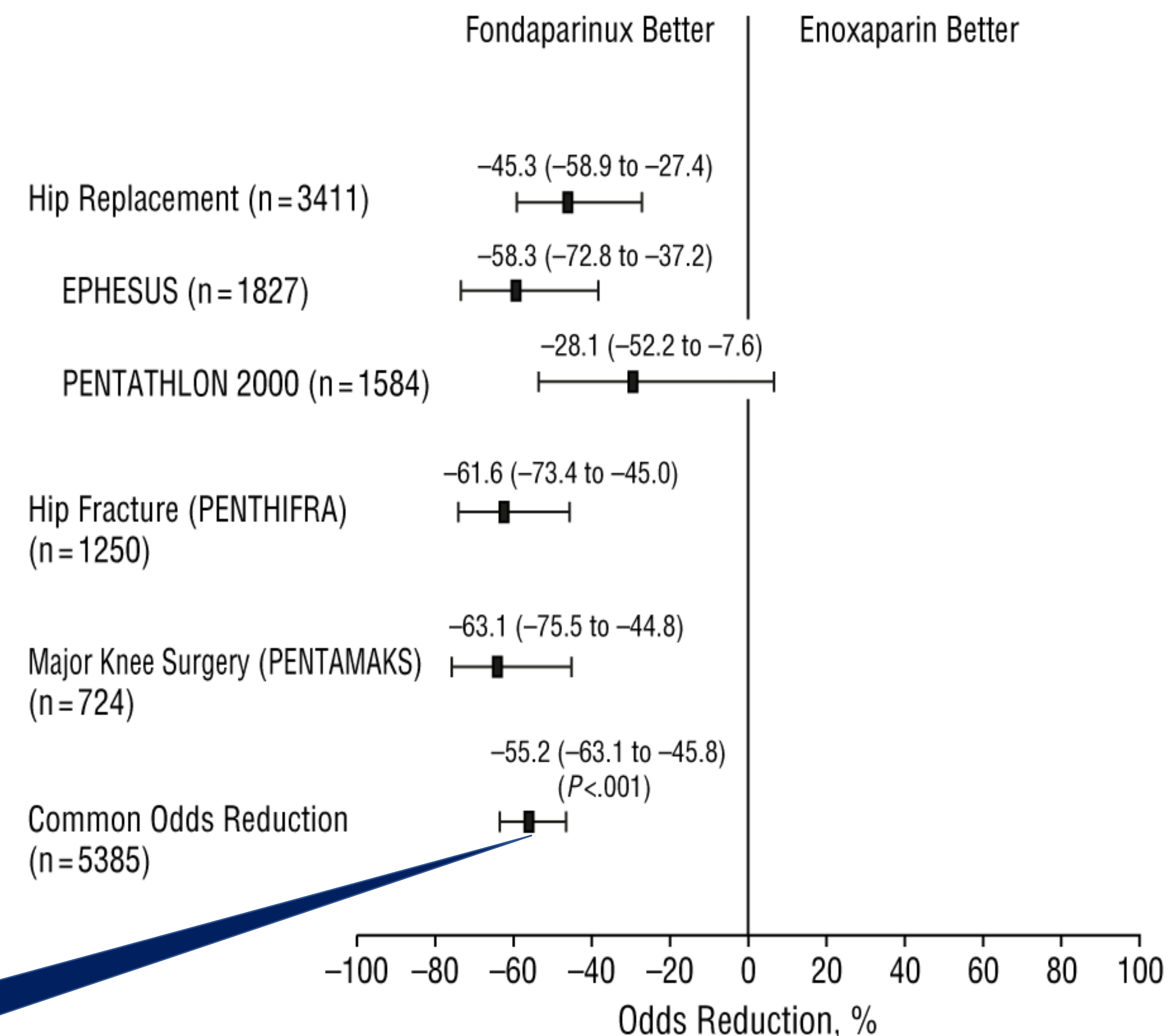
EPHESUS

PENTATHLON

**fraktura kyčle
(PENTHIFRA)**

**náhrada kolenního kl.
(PENTAMAKS)**

ortoped. výkony – celkově



↓ TEN o 55%

Srovnání fondaparinuxu s LMWH (enoxaparin) v profylaxi TEN u ortopedických výkonů

- **Fondaparinux vs. LMWH – systematická review a meta-analýza (2025)**
- 19 studií (n = 32 534) u pacientů po elektivní totální endoprotéze kyčle a operaci zlomeniny kyčle.
- **Fondaparinux významně snížil incidenci VTE** oproti kontrolám (OR 0,43; 95% CI 0,31–0,61) a oproti LMWH (OR 0,55; 95% CI 0,41–0,74).
- Výskyt distální DVT byl nižší u fondaparinuxu oproti LMWH (OR 0,43; 95% CI 0,31–0,62).
- Výskyt proximální DVT byl celkově nižší (OR 0,33; 95% CI 0,15–0,75), ale **bez významného rozdílu oproti enoxaparinu (OR 0,48; 95% CI 0,20–1,17).**

- **Nebyl zjištěn významný rozdíl v incidenci klinicky významného krvácení.**
- Průměrné náklady na pacienta na tromboembolickou příhodu byly v této studii nižší u fondaparinuxu než u enoxaparinu (THA: 132 vs. 216 EUR; zlomenina kyčle: 339 vs. 518 EUR).

Závěr: Fondaparinux je účinnější než LMWH v prevenci VTE po ortopedických operacích, bez zvýšení rizika závažného krvácení.

Srovnání fondaparinuxu s LMWH (enoxaparin) v profylaxi TEN u ortopedických výkonů

- Meta-analýza 4 randomizovaných studií – fondaparinux vs. enoxaparin
- Celkem 7 344 pacientů po elektivní náhradě kyčle, kolene a operaci zlomeniny kyčle
- Incidence VTE do 11. dne: **fondaparinux 6,8 % vs. enoxaparin 13,7 %** (relativní snížení rizika o 50,6 %, $p < 0,001$).
- Výskyt proximální DVT: fondaparinux 1,3 % vs. enoxaparin 2,9 %.
- Výskyt distální DVT: fondaparinux 5,2 % vs. enoxaparin 10,8 %.

- **Výskyt závažného krvácení byl vyšší u fondaparinuxu (2,3 % vs. 1,5 %, $p = 0,008$), ale incidence klinicky významného krvácení (smrt, reoperace, krvácení do kritického orgánu) se nelišila.**

Závěr: Fondaparinux je účinnější než enoxaparin v prevenci VTE po velkých ortopedických operacích, bez zvýšení rizika klinicky závažného krvácení.

Srovnání fondaparinuxu s LMWH (enoxaparin) v profylaxi TEN u ortopedických výkonů - po zlomenině kyčle

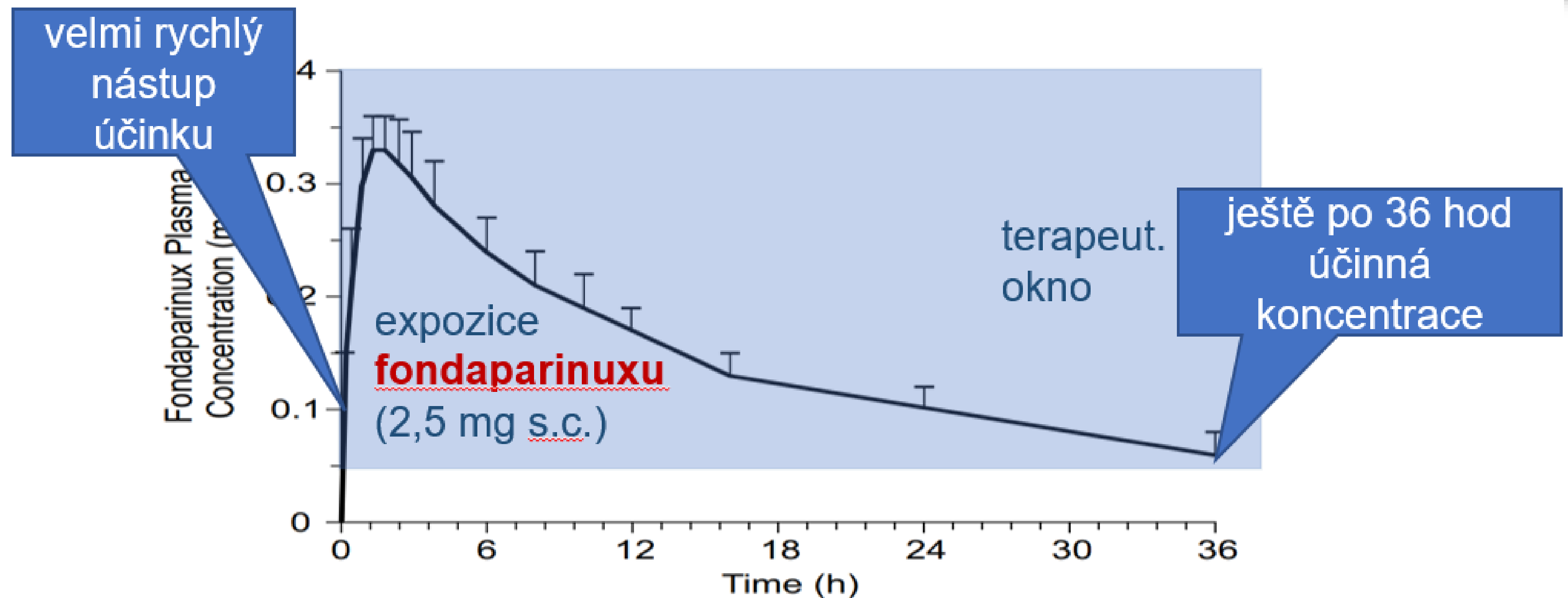
- Randomizovaná studie po operaci zlomeniny kyčle (NEJM, Eriksson et al.)
- Pacienti po operaci proximální zlomeniny femuru: fondaparinux 2,5 mg s.c. 1× denně (zahájeno po operaci) vs. enoxaparin 40 mg s.c. 1× denně (zahájeno před operací).
- **Incidence VTE do 11. dne: fondaparinux 8,3 % vs. enoxaparin 19,1 % ($p < 0,001$; snížení rizika o 56,4 %).**
- Nebyl rozdíl v incidenci úmrtí nebo klinicky významného krvácení.

Závěr:

Fondaparinux je účinnější než enoxaparin v prevenci VTE po operaci zlomeniny kyčle, bezpečnost je srovnatelná.

Výhodné farmakokinetické vlastnosti fondaparinuxu

- vysoká a spolehlivá absorpce po s.c. podání (>99%)
- rychlý nástup účinku (<20 min)
- dlouhý elimin. poločas (17 – 21 hod) s minim. variabilitou expozice (5,5%)
- převážně renální eliminace (kontraindikace při $ClCr < 20$ ml/min)



ABSTRACT

Despite currently available antithrombotic therapies, venous thromboembolism (VTE) remains a major cause of morbidity and mortality. Fondaparinux sodium (pentasaccharide), the first in a new class of antithrombotic agents developed for the prevention and treatment of VTE, inhibits thrombin generation by selectively inhibiting factor Xa. Fondaparinux exhibits complete bioavailability by the subcutaneous route and is rapidly absorbed, reaching its maximum concentration approximately 2 h post dosing. It has a terminal half-life of 13 to 21 h, permitting once-daily dosing. Fondaparinux's reproducible linear pharmacokinetic profile exhibits minimal intrasubject and intersubject variability, suggesting that individual dose adjustments will not be required for the vast majority of the population and that there will be no need for routine hemostatic monitoring. At therapeutic concentrations (<2 mg/L), fondaparinux exhibits >94% binding to its target protein, antithrombin. Within this same concentration range there is no specific binding by fondaparinux to plasma proteins commonly involved in drug binding, indicating a low potential for drug-drug interactions by protein displacement. Unlike antithrombotic agents prepared from animal extracts (heparins), fondaparinux is chemically synthesized; this leads to batch-to-batch consistency and the absence of potential risk of contamination.

Srovnání fondaparinuxu s LMWH

Přednosti proti LMWH

- vyšší biolog. dostupnost při s.c. aplikaci
- delší doba působení ($T_{1/2}$ – 17-21 hod)
- malé interindividuální rozdíly v účinnosti
- větší účinnost / bezpečnost než LMWH ve většině indikací
- neindukuje protilátky (heparin-PF4),
nenavozuje HIT

Společné nevýhody s LMWH

- podávání omezeno při $ClCr < 20$ ml/min
- antidotum
- snížený efekt při defic. antitrombinu (asi u 3% populace)

Arixtra 2,5 mg a prevence VTE u břišní operace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících **břišní operaci**, u kterých se předpokládá **vysoké riziko tromboembolických komplikací**, jako jsou např. pacienti podstupující **operaci zhoubného nádoru v břišní dutině**.

Břišní operace včetně:

- Operace žaludku (vč. onkologických)
- Operace střeva (vč. onkologických)
- Operace slinivky (vč. onkologických)
- Bariatrická operace
- Dávkování:
 - 1x denně, **počáteční dávka 6 hodin po** chirurgickém uzavření, pokud bylo zastaveno krvácení
 - Léčba až do snížení rizika VTE příhod, obvykle do propuštění pacienta nejméně po dobu **5 – 9 dnů po operaci**

Arixtra 2,5 mg a prevence VTE v ortopedii

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících **závažnější ortopedický zákrok** na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

- **Dávkování:**

- 1x denně, **počáteční dávka 6 hodin po chirurgickém uzavření**, pokud bylo zastaveno krvácení
- Léčba až do snížení rizika VTE příhod, obv. do propuštění pacienta **nejméně po dobu 5 – 9 dnů po operaci**
- Po operaci **zlomeniny kyčle +24 dnů** (celkem **až 31 dnů**)

Léčba krvácení při medikaci fondaparinuxem: není specifický přípravek pro reverzi účinku,

Korekce hemostázy - koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (APCC) nebo aktivovaný f VIIa

Arixtra 2,5 mg a prevence VTE u interních nemocných s vysokým rizikem VTE

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na **vysoké riziko VTE** a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

- Dávkování:
 - 1x denně s.c.

Arixtra 2,5 mg – INDIKACE v přehledu

- **Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE)** u dospělých pacientů podstupujících **závažnější ortopedický zákrok** na dolních končetinách (zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu).
- **Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE)** u dospělých pacientů podstupujících **břišní operaci**, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací (např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině).
- **Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE)** u dospělých pacientů **s interním onemocněním**, u kterých je **vysoké riziko VTE** a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě (jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění).
- **Léčba** akutní symptomatické spontánní **tromboflebitidy (trombózy povrchové žíly)** dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých.

Arixtra zkrácená informace o přípravku

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka: Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 2,5 mg. Indikace: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění. Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u dospělých pacientů, u kterých není indikována urgentní (< 120 minut) invazivní léčba (PCI). Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfuze terapie. Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně ve formě subkutánní injekce. Výjimkou je pouze první dávka u pacientů se STEMI, která se aplikuje intravenózně. Délku podávání a další specifika pro jednotlivé indikace, včetně způsobu podávání u zvláštních skupin pacientů naleznete v aktuálním SPC. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; aktivní klinicky významné krvácení; akutní bakteriální endokarditida; těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu < 20 ml/min. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, u pacientů podstupujících operační výkon, míšní/epidurální anestézii nebo míšní punkci, u starších pacientů a u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (tj. < 0,83 ml/s). Opatrnost u pacientů s HIT (vzácně byly u pacientů léčených Arixtrou hlášeny případy HIT. Kauzální souvislost dosud nebyla stanovena). Podání nedoporučeno u STEMI pacientů před/v průběhu primární PCI a pacientů s UA/NSTEMI podstupujícími urgentní revaskularizaci. Interakce: Při podávání Arixtry v prevenci VTE nepodávat současně látky zvyšující riziko krvácení (např. desirudin, fibrinolytika, antagonisté GP IIb/IIIa, UFH, LMWH, heparinoidy). Ostatní antiagregancia a NSAID s opatrností. Při nutném současném podávání pacienta pečlivě sledujte. Fondaparinux užívat s opatrností u pacientů současně léčených dalšími přípravky zvyšujícími riziko krvácení. Ochranný kryt jehly předplněné stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může vyvolat alergickou reakci. Nežádoucí účinky: Časté: Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza, oční krvácení, modřiny. Více viz platné SPC. Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Balení: 2,5 mg/0,5 ml x 10 předplněných injekčních stříkaček. Držitel rozhodnutí o registraci: Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. Registrační číslo: EU/1/02/206/003. Datum schválení: 21. 3. 2002. Způsob výdeje: Vázaný na lékařský předpis. Způsob úhrady: Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC)