

## Fondaparinux

### Fondaparinux

G. Airoidi, M. Campanini \*

SCDO Medicina Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

#### KEY WORDS

Fondaparinux  
Deep venous  
thrombosis  
Venous  
thromboembolism  
Anticoagulants

**Summary** **AIM OF THE STUDY** To review the best evidence-based knowledge about the clinical pharmacology and use of fondaparinux. **DESIGN OF THE STUDY** Narrative review. **RESULTS** Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide anticoagulant that binds selectively with high affinity to antithrombin and catalyses the inactivation of factor Xa, which results in a dose-dependent inhibition of thrombin generation. Fondaparinux does not bind to platelets or inhibit platelet aggregation, does not cross-react with antibodies to heparin-PF4 complexes (HIT antibodies) and has no effects on the activated partial thromboplastin time, prothrombin time and antithrombin levels. Fondaparinux shows a linear and highly predictable pharmacokinetic profile in humans, with very limited intraindividual and interindividual variability, which makes routine monitoring and dose adjustments unnecessary for the majority of the population. After subcutaneous injection fondaparinux undergoes complete and dose-independent absorption; it is not significantly metabolized by the liver and does not interfere with cytochrome P450-mediated transformation of other drugs. Fondaparinux is almost entirely excreted unchanged in the urine with a half-life of approximately 17 hours, allowing for once-daily dosing. Its plasma clearance is reduced in patients with moderate or severe renal insufficiency. In the clinical trials and post-marketing surveillance fondaparinux shows an excellent tolerability profile, with a low incidence of major bleeding across a wide dose range and no cases of severe thrombocytopenia or heparin-induced thrombocytopenia (HIT). **CONCLUSIONS** Fondaparinux has been approved in many countries for use in thromboprophylaxis after major orthopedic surgery and in medical patients, and for the treatment of symptomatic venous thromboembolism (deep venous thrombosis and hemodynamically stable pulmonary embolism) and acute coronary syndromes (unstable angina, and acute myocardial infarction, with or without ST elevation). In these clinical settings fondaparinux is at least as effective and safe as unfractionated heparin or low molecular weight heparins, and may be easier to use.

### Introduzione

Fondaparinux è un pentasaccaride di sintesi con peso molecolare di 1,728 kD, costituito da tre molecole di D-glucosamina separate da una molecola di acido D-glucuronico e una molecola di acido L-iduronico, solfatate in alcune posizioni chiave. La struttura chimica di fondaparinux simula quella del sito pentasaccaridico di circa 1,7 kD utilizzato dai proteoglicani acidi naturali (eparansolfato, eparina, dermatansolfato...) per legare e attivare l'antitrombina (AT) [1,2], una  $\alpha_2$ -globulina plasmatica immessa nel circolo ematico costitutivamente dal fegato, che funziona da anticoagulante naturale, essendo in grado di inattivare diversi

fattori della coagulazione attivati (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, complesso VIIa/TF). Fondaparinux ostacola la formazione dei trombi potenziando selettivamente l'effetto inibitorio esercitato dall'AT sul fattore X attivato (fattore Xa).

### Meccanismo d'azione

Fondaparinux si associa reversibilmente (legame non covalente) a un sito specifico dell'AT (costante di dissociazione  $K_d = 41-58$  nMol/L) [3,4], inducendone una transizione conformazionale irreversibile che aumenta di 340 volte la sua capacità di legare, in rapporto equimolare, il fattore Xa circolante [5]. Associata al fattore Xa, l'AT rilascia la molecola di fondaparinux (che quindi può legare altre molecole di AT) e si stabilizza in un complesso bimolecolare inattivo che viene rapidamente eliminato dal fegato.

L'inibizione funzionale e la deplezione del fattore Xa ostacolano la formazione dei coaguli fibrinici in quanto, *in vivo*,

\* Corrispondenza:

Mauro Campanini, SCDO Medicina Generale e d'Urgenza,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità,  
c.so Mazzini 11, 28100 Novara,  
e-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

il fattore Xa, insieme ai fosfolipidi delle membrane cellulari, agli ioni calcio e al fattore Va, contribuisce a formare la protrombinasi, complesso catalitico chiave della cascata emocoagulativa, in grado di convertire la protrombina circolante in trombina, enzima responsabile della generazione di fibrina (dal fibrinogeno).

I test *in vitro* mostrano la grande potenza anticoagulante di fondaparinux, fissando in solo 0,13  $\mu\text{Mol/L}$  la concentrazione di farmaco richiesta per inibire il 50% della formazione di trombina ( $\text{CI}_{50}$ ) [4]. Occorre tuttavia considerare che, *in vivo*, l'attività del farmaco non è completamente sviluppata, in quanto i complessi AT/fondaparinux legano (e inibiscono) il fattore Xa libero con efficienza molto superiore rispetto al fattore Xa già integrato nella protrombinasi [6], come suggerito dalla consistente discrepanza tra le concentrazioni di farmaco in grado di inibire la generazione e l'attività della protrombinasi ( $\text{CI}_{50}$  rispettivamente intorno a 0,27 e 4,5 mg/L) [7].

*In vitro*, fondaparinux aumenta l'affinità dell'AT anche verso il fattore VII della coagulazione e verso il fattore VII attivato (VIIa) legato al fattore tessutale (un complesso molecolare in grado di attivare il fattore X circolante) [8]. Non è chiaro, tuttavia, se questo fenomeno possa svolgere un ruolo nell'effetto anticoagulante globale del farmaco. Al contrario, è considerata probabilmente ininfluente nella pratica clinica l'inibizione diretta evidenziata da fondaparinux nei test *in vitro* verso il fattore IX attivato (IXa), che si manifesta solo a concentrazioni molto superiori (circa tre ordini di grandezza) a quelle necessarie per l'effetto anti-Xa [9].

Fondaparinux non influenza direttamente la funzione e i livelli plasmatici di trombina; per questi effetti è infatti necessaria una struttura polisaccaridica costituita da almeno 16-18 monosaccaridi (peso molecolare > 5,4 kD), tipica delle più grosse molecole presenti nelle miscele epariniche non frazionate o a basso peso molecolare. Il rapporto di inibizione fattore Xa/trombina per fondaparinux (> 100) è quindi molto superiore rispetto all'eparina non frazionata (circa 1) o alle eparine a basso peso molecolare [1,5-8]. Come le eparine, fondaparinux incrementa i livelli plasmatici di inibitore della via del fattore tessutale [10], mentre, a differenza di queste, non si lega alle piastrine [11], non le attiva [12], non ha tendenza a fissarsi aspecificamente (interazione elettrostatica) alle proteine tissutali [13], non favorisce il legame degli anticorpi anti-fattore piastrinico 4 (anticorpi HIT) con le piastrine [14] (al contrario, *in vitro*, ostacola in modo dose-dipendente l'attivazione piastrinica da parte di questi anticorpi) [12] e non viene antagonizzata dal solfato di protamina [10].

## Farmacocinetica

Somministrato per iniezione sottocutanea (2,5 mg), fondaparinux è assorbito rapidamente (il picco plasmatico dell'attività anti-fattore Xa si rileva dopo 1,7 ore) e pressoché completamente nel circolo ematico (biodisponibilità intorno al 100%), ove rimane in gran parte confinato, come sug-

gerito dal volume di distribuzione allo stato stazionario, di poco superiore al volume del sangue (7,4-10,9 L) [15]. Oltre il 97% della quota circolante di fondaparinux è legato alle proteine plasmatiche, quasi interamente all'AT (> 94%) e in minima parte (< 3%) all'albumina e all' $\alpha_1$ -glicoproteina acida [16].

Fondaparinux non subisce apprezzabile biotrasformazione nell'organismo e viene eliminato dal plasma per lo più per filtrazione glomerulare, con un'emivita terminale di 17 ore (estremi 13-21 ore). Fino al 77% di una dose si ritrova nell'urina in forma immodificata nei 3 giorni successivi alla somministrazione. Per singole dosi comprese nell'intervallo terapeuticamente utile (2-20 mg) la curva dose/risposta (in termini di picco e AUC dell'attività anti-fattore Xa) è pressoché lineare (700 UI anti-Xa/mg), con una variabilità interindividuale e intraindividuale molto contenuta e poco influenzata dal peso corporeo e dall'età.

Queste caratteristiche farmacocinetiche (Tab. 1) consentono l'impiego di fondaparinux a dosi fisse e senza necessità di controllo laboratoristico dell'effetto anticoagulante.

## Interazioni farmacologiche

*In vitro*, fondaparinux appare privo di affinità per le maggiori isoforme del citocromo P450 (CYP); non sono quindi prevedibili interazioni farmacocinetiche di potenziale rilievo clinico con i farmaci substrato, inibitori o induttori dei CYP 2D6, 3A4, 2C19, 2C9, 1A2, 2E1, 2A6, 2A1, 2E1, 3E1. In particolare, è stata dimostrata l'assenza di significative interazioni farmacocinetiche con aspirina, digossina, piroxicam e warfarin.

## Intossicazione

Nello studio PENTUA (si veda oltre) la frequenza di eventi emorragici gravi a seguito di somministrazioni multiple di fondaparinux in pazienti con valori di creatininemia fino a 1,8 mg/dL è risultata uniforme entro un ampio spettro di dosaggi, anche oltre i limiti posologici usualmente impiegati in terapia (8-12 mg/24 ore), suggerendo un buon indice terapeutico del farmaco. L'effetto anticoagulante di fondaparinux non è antagonizzato dal solfato di protamina, ma lo è dal concentrato di fattore VII attivato (VIIa) (90  $\mu\text{g/kg}$  di concentrato di fattore VIIa correggono l'effetto anticoagulante di 10 mg di fondaparinux per 6-8 ore) [17].

## Effetti di fondaparinux sui test di emocoagulazione e controllo dell'effetto anticoagulante

Nei volontari sani, fondaparinux non influenza apprezzabilmente i risultati dei comuni test laboratoristici di emocoagulazione ed emostasi (tempo di tromboplastina parziale at-

**Tabella 1** Caratteristiche chimiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'eparina sodica, delle eparine a basso peso molecolare e di fondaparinux

Caratteristiche	Eparina sodica	Eparine a basso peso molecolare	Fondaparinux
Struttura chimica	Miscela di polisaccaridi	Miscela di polisaccaridi	Pentasaccaride monotipico
Derivazione	Estrazione animale	Estrazione animale	Sintesi
Peso molecolare	5-30 kD (media 11-17 kD)	1-10 kD (media 3,5-6 kD)	1,728 kD
Siti pentasaccaridici	~ 30% delle molecole	~ 30% delle molecole	100% delle molecole
Fattori inibiti	IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa	IIa, Xa	Xa
Anti-IIa/Xa	~ 1	1,5-8	> 100
Biodisponibilità (via sc)	20-40%	81-98%	~ 100%
t <sub>1/2</sub> plasma (via sc/via ev)	ND/1-1,5 ore (dose-dipendente)	2,5-6 ore/2-4 ore	17-20 ore/16-18 ore
t <sub>1/2</sub> plasma nell'IR	1,3-2 ore	3,5-8,2 ore	72 ore
Legame tissutale aspecifico	Massiccio	Scarso	Nulla
Eliminazione	Reticolo-endoteliale, renale	Renale, epatica	Renale
Effetto della protamina	Antagonismo	Antagonismo parziale	Nessuno
Legame piastrinico	Sì	Sì	No
Attivazione delle piastrine	Sì	Sì	No
Legame FP4	Sì	Sì	No
Crossreattività HIT-Ab	100% dei casi	80% dei casi	0% dei casi
Effetto sul PTTa	↑	↔	↔
Effetto sul PT	↑	↔	↔
Effetto sull'ACT	↑	↔	↔

Legenda: Anti-IIa/Xa = rapporto tra attività inibitoria verso il fattore IIa e verso il fattore Xa; sc = sottocutanea; t<sub>1/2</sub> = emivita plasmatica terminale (per via sc); ev = endovenosa; IR = insufficienza renale avanzata (clearance della creatinina < 15-30 mL/min); HIT-Ab = anticorpi anti-HIT; PTTa = tempo di tromboplastina parziale attivata; PT = tempo di protrombina; ACT = tempo di coagulazione attivato; ND = non disponibile; ↑ = allungamento; ↔ = nessuna variazione.

tivata, PTTa; tempo di protrombina, PT; *International Normalized Ratio*, INR; tempo di coagulazione attivato, ACT; tempo di sanguinamento) e non modifica i livelli plasmatici di AT, anche se assunto a dosi molto superiori a quelle terapeutiche (da 2,8 a 28,6 mg) [18]. La quantificazione del suo effetto anticoagulante può essere ottenuta, attualmente, soltanto con il dosaggio dell'attività plasmatica del fattore Xa. Il test, peraltro, è affidabile solo se si utilizza lo stesso fondaparinux come standard di calibrazione, ed è difficile da interpretare nella pratica clinica, in quanto non sono ancora stabiliti con precisione i limiti dell'intervallo dei valori "terapeutici".

Come già discusso, la linearità della curva dose/risposta e il buon indice terapeutico di fondaparinux consentono il suo impiego a dosi fisse senza necessità di controllo laboratoristico dell'effetto anticoagulante nella maggior parte dei pazienti. Ambiti specifici in cui, invece, ciò potrebbe risultare utile sono i pazienti con insufficienza renale avanzata (in cui aumenta il rischio di un eccessivo accumulo plasmatico di fondaparinux) e il controllo dell'aderenza alla terapia nei soggetti che sviluppano fenomeni tromboembolici durante il trattamento.

## Insufficienza renale

L'insufficienza renale riduce la clearance corporea di fondaparinux proporzionalmente ai valori di clearance della creatinina (sotto i 30 mL/min la clearance corporea si riduce del 55% e l'emivita plasmatica terminale aumenta fino

a 72 ore), con progressivo accumulo plasmatico di farmaco fino a livelli potenzialmente tossici. In effetti, durante il trattamento con fondaparinux, l'eccesso di complicanze emorragiche maggiori nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) rispetto ai soggetti non nefropatici è del 3,2% nella profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) per la chirurgia ortopedica, del 5% nella profilassi del TEV per la chirurgia addominale, del 2,1% nelle sindromi coronariche acute e del 6,9% nel trattamento del TEV in atto.

Occorre però sottolineare che l'insufficienza renale costituisce di per sé un fattore di rischio emorragico, soprattutto nei pazienti in terapia anticoagulante, pertanto l'aumento di questi eventi indesiderati è probabilmente solo in piccola parte attribuibile a una maggiore tossicità di fondaparinux. Tale concetto risulta chiaro, per esempio, considerando che negli studi ESSENCE [19] e TIMI 11B [20] (confronti tra eparina non frazionata ed enoxaparina nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione di ST) la frequenza di sanguinamenti gravi nei pazienti trattati con eparina sodica non frazionata (un farmaco a clearance non renale) aumentava dall'1% nei soggetti non nefropatici al 5,8% in quelli con insufficienza renale grave.

In effetti, l'ottimo profilo di tollerabilità di fondaparinux nei pazienti con insufficienza renale avanzata è confermato dall'analisi del sottogruppo di 535 pazienti con sindrome coronarica acuta e clearance della creatinina < 30 mL/min arruolati nello studio OASIS-5: tra i 265 trattati con fondaparinux (a dose piena; 2,5 mg/24 ore) l'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata quasi doppia rispetto ai

soggetti non nefropatici (4,8% vs 2,7%), ma significativamente inferiore rispetto a quelli trattati con enoxaparina (a dose dimezzata, 100 UI/kg/24 ore) (*hazard ratio*, HR: 0,48;  $p < 0,01$ ) [21].

Nello studio MATISSE-PE (si veda oltre), in cui fondaparinux è stato impiegato a dose più elevata (7,5 mg/24 ore), non è stato possibile trarre conclusioni attendibili, poiché solo il 2,5% dei pazienti presentava una clearance della creatinina  $< 30$  mL/min, e per i 337 pazienti (circa il 15% del totale) con valori compresi tra 30 e 49 mL/min non è stata presentata un'analisi separata degli eventi avversi.

Nonostante i dati di sicurezza appena illustrati siano confortanti, non sono attualmente considerati abbastanza solidi da consentire raccomandazioni circa il trattamento dei pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  mL/min. In questo ambito, quindi, l'impiego di fondaparinux è, per ora, formalmente controindicato, benché una simulazione farmacocinetica condotta dall'azienda produttrice suggerisca che la somministrazione delle dosi giornaliere ordinarie a intervalli di 48 ore possa garantire livelli plasmatici "terapeutici" di attività anti-Xa [22]. Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min è prudenzialmente raccomandata una riduzione della dose ordinaria di circa il 40%. Nei pazienti a maggior rischio emorragico è inoltre consigliabile, ove possibile, monitorare l'entità dell'effetto anticoagulante attraverso il dosaggio dell'attività plasmatica del fattore Xa.

## Uso in gravidanza

Nonostante il peso molecolare molto inferiore rispetto alle eparine, fondaparinux, al pari di queste, non si mostra capace di superare la barriera emato-placentare [23] nei test di laboratorio. Tuttavia è possibile che *in vivo* possa verificarsi un minimo passaggio del farmaco al sangue fetale, con attività anti-fattore Xa misurabile [24]. La sua sicurezza d'impiego nelle donne gravide non è quindi chiaramente definita.

## Terapia del tromboembolismo venoso

Lo studio MATISSE-DVT [25] ha randomizzato 2.205 pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) al trattamento in doppio cieco con fondaparinux (7,5 mg/24 ore per via sottocutanea, sc) o con enoxaparina (1 mg/kg/12 ore sc) per almeno 5 giorni, prima di passare alla terapia anticoagulante orale con un antagonista della vitamina K per almeno 3 mesi.

Alla fine del terzo mese di terapia i due gruppi di pazienti mostravano sovrapponibili indici primari di efficacia (frequenza di recidiva di TEV: 3,9% con fondaparinux, 4,1% con enoxaparina; differenza non significativa; intervallo di confidenza, IC, al 95%: -1,8-1,5) e di sicurezza (frequenza di emorragie maggiori: 1,1% e 1,2%, rispettivamente; mortalità: 3,8% e 3,0%).

Nello studio MATISSE-PE [26], 2.213 pazienti con tromboembolia polmonare (TEP) non massiva (trombolisi non indicata) sono stati randomizzati a ricevere, in aperto, fondaparinux (7,5 mg/24 ore sc) o eparina sodica non frazionata in infusione endovenosa (ev) continua (con l'obiettivo di mantenere un PTTa compreso tra 1,5 e 2,5 volte i valori di controllo), per almeno 5 giorni, prima di passare alla terapia anticoagulante orale con un antagonista della vitamina K per almeno 3 mesi. Alla fine del terzo mese di terapia i due gruppi di trattamento evidenziavano efficacia sovrapponibile (frequenza di recidiva di TEV sintomatico: 3,8% con fondaparinux e 5,0% con eparina non frazionata) e, nella fase precedente il passaggio all'anticoagulante orale (primi 4-8 giorni di trattamento), non presentavano significative differenze nell'incidenza di eventi avversi primari (frequenza di emorragie maggiori: 1,3% e 1,1%, rispettivamente; frequenza di emorragie non maggiori: 3,2% e 5,2%; mortalità: 0,8% e 1,1%).

## Terapia della sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST

Il primo studio di fase II condotto con vari dosaggi di fondaparinux su 929 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST (SCA non-ST) (studio PENTUA) [27] ha dimostrato la sostanziale equivalenza, in termini di efficacia terapeutica e di sicurezza (esiti primari a 9 giorni: tasso di morte, infarto miocardico acuto, ischemia miocardica ricorrente ed emorragie maggiori), delle dosi di fondaparinux usualmente impiegate per la profilassi antitrombotica perioperatoria (2,5 mg/24 ore) con dosi superiori (4, 8 o 12 mg/24 ore) o con le dosi standard di enoxaparina (1 mg/kg/12 ore).

I risultati di questa sperimentazione hanno costituito la base per lo studio randomizzato in doppio cieco OASIS-5 [28], in cui è stata valutata la frequenza di morte, infarto miocardico acuto e ischemia miocardica refrattaria (esiti primari) in 20.078 pazienti con SCA non-ST trattati con fondaparinux 2,5 mg/24 ore o enoxaparina 1 mg/kg/12 ore per una media di 6 giorni. La frequenza degli esiti primari è risultata sovrapponibile per i due trattamenti nella valutazione a 9 giorni (5,8% con fondaparinux; 5,7% con enoxaparina) e tendenzialmente favorevole a fondaparinux nelle valutazioni a 30 giorni ( $p = 0,13$ ) e a 6 mesi ( $p = 0,06$ ). Tuttavia la frequenza di complicanze emorragiche gravi nei primi 9 giorni è risultata nettamente inferiore con fondaparinux (2,2% vs 4,1%;  $p < 0,001$ ), cosicché il rapporto rischio/beneficio dei due trattamenti in acuto (stimato come frequenza composita degli esiti primari e dei sanguinamenti maggiori a 9 giorni) favorisce chiaramente fondaparinux (7,3% vs 9%;  $p < 0,001$ ) [28].

Nella successiva analisi per sottogruppi dello studio OASIS-5, il superiore profilo di sicurezza di fondaparinux è apparso ancora più evidente nei pazienti con insufficienza renale avanzata (clearance della creatinina  $< 58$  mL/min), a maggior rischio emorragico, in cui la frequenza di sanguini-

namenti maggiori nei primi 9 giorni di trattamento è risultata inferiore di oltre il 55% con fondaparinux (2,8% vs 6,4%) [21], nonostante la dose di enoxaparina (ma non quella di fondaparinux) fosse stata cautelativamente ridotta del 50% nei soggetti con clearance della creatinina < 30 mL/min.

Analoga conclusione è stata raggiunta nei 6.238 pazienti dello studio sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (ACP); in questi soggetti, a fronte di un effetto terapeutico sovrapponibile rispetto all'enoaparina (frequenza di eventi ischemici miocardici), fondaparinux ha prodotto un'incidenza significativamente inferiore di emorragie maggiori (2,4% vs 5,1% a 9 giorni,  $p < 0,00001$ ; 1,3-1,6% vs 3,4-3,8% nelle prime 48 ore,  $p < 0,0001$ ), con conseguente bilancio clinico netto chiaramente più favorevole (frequenza composita di morte, infarto miocardico, ictus cerebrale e sanguinamenti maggiori: 8,2% vs 10,4%;  $p = 0,004$ ) [29], indipendentemente dall'impiego/non impiego di antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa o di clopidogrel. La più elevata frequenza di trombosi del catetere vascolare rispetto ai pazienti trattati con enoxaparina (0,9% vs 0,4%) è stata evitata, senza aumento del rischio emorragico, sostituendo il bolo ev supplementare di fondaparinux somministrato appena prima di iniziare la procedura con un bolo ev di eparina sodica non frazionata [29,30].

### Terapia dell'infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST

Il ruolo di fondaparinux in questo contesto clinico è stato indagato nello studio OASIS-6 [30], in cui 12.092 pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a un'ampia varietà di trattamenti standard (angioplastica primaria: 29,9%; trombolisi: 45%; terapia medica senza rivascolarizzazione coronarica: 23,7%) sono stati randomizzati a ricevere fondaparinux (per 8 giorni) o, in alternativa, eparina sodica non frazionata per via ev (per 48 ore) o placebo (se l'eparina non era specificamente indicata); i pazienti sono stati valutati a 30 giorni (scadenza primaria) e a 9 e 90-180 giorni (scadenze secondarie) per efficacia (eventi primari: morte o reinfarto) e sicurezza (sanguinamenti maggiori).

Alla scadenza dei 30 giorni, fondaparinux è risultato efficace quanto l'eparina sodica non frazionata nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, ma più efficace di quest'ultima sia nei pazienti sottoposti a trombolisi (eventi primari: 10,9% vs 13,6%;  $p = 0,03$ ) sia in quelli non sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica (HR 0,74; IC 95%: 0,57-0,97). Inoltre, nei pazienti assegnati al gruppo senza indicazioni specifiche al trattamento eparinico e non sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica, fondaparinux è risultato più efficace del placebo (eventi primari: 12,2% vs 15,1%;  $p = 0,03$ ; HR 0,39; IC 95%: 0,08-2,0).

In nessun caso si sono rilevate differenze nell'incidenza di emorragie maggiori rispetto al placebo o all'eparina sodica (al giorno 3 e al giorno 9), indipendentemente dal

concomitante impiego o meno di aspirina (in quasi tutti i pazienti arruolati), clopidogrel (oltre il 50% dei pazienti rivascolarizzati e 26% dei pazienti assegnati alla sola terapia medica), antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa (28% di tutti i pazienti), e perfino nel cospicuo gruppo di soggetti che avevano ricevuto fuori protocollo eparina sodica non frazionata (bolo ev o infusione) prima di essere randomizzati al trattamento con fondaparinux (907 pazienti) o dopo la randomizzazione (651 pazienti) (l'unica precauzione adottata in questi casi è stata il differimento della dose di fondaparinux ad almeno 2-3 ore dopo il bolo o il termine dell'infusione dell'eparina sodica).

### Profilassi antitrombotica in chirurgia ortopedica

La chirurgia protesica elettiva d'anca e di ginocchio e la chirurgia del terzo prossimale del femore costituiscono situazioni a elevato rischio di TEV. In circa il 50% di questi interventi, senza un'adeguata profilassi, si può manifestare una TVP o una TEP. La più elevata percentuale di TEP fatale si osserva nei pazienti con frattura del terzo prossimale del femore [31]. Tra i fattori che possono aumentare l'incidenza di TEV in questi casi vanno considerate l'età avanzata e l'anestesia generale. Nella chirurgia ortopedica maggiore sono stati impiegati vari metodi di prevenzione del TEV, farmacologici e non farmacologici. La profilassi con eparina non frazionata a dosi aggiustate, con eparina a basso peso molecolare e con warfarin si è dimostrata efficace nel prevenire il TEV. Recentemente sono comparsi in letteratura contributi che hanno valutato, con studi di superiorità, l'efficacia del fondaparinux rispetto all'enoaparina nella profilassi del TEV in tale categoria di pazienti.

Lo studio multicentrico PENTHIFRA ha confrontato fondaparinux con enoxaparina nella profilassi della TVP in 1.711 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per frattura del femore [32], la maggior parte dei quali erano stati sottoposti non a impianto di protesi d'anca, ma a interventi conservativi, che in passato non erano mai stati considerati negli studi di profilassi del TEV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco, per 9 giorni, 2,5 mg/die di fondaparinux (iniziando 6 ± 2 ore dopo l'intervento) o 40 mg/die di enoxaparina (iniziando 12-24 ore dopo l'intervento e poi ogni 12 ore). Una flebografia di controllo era prevista tra il quinto e l'undicesimo giorno. In caso di sintomi veniva seguito l'opportuno iter diagnostico per la conferma o l'esclusione della TVP/TEP. L'end-point primario di efficacia era l'incidenza di TEV al giorno 11. End-point secondari di efficacia erano l'incidenza di TVP al giorno 11 (totali, prossimali e distali) e l'incidenza di TEV sintomatico fino al giorno 49. L'end-point primario di sicurezza, valutato al giorno 11, era l'incidenza di emorragie maggiori, definite come emorragie fatali, o in organi critici, o condizionanti la necessità di reintervento, oppure con *Bleeding Index* (BI) > 2 (parametro ottenuto con la formula: emoglobina prima dell'episodio emorragico + unità di emazie trasfuse - emoglobina dopo l'episodio emorragico). Gli end-

point secondari di sicurezza erano la mortalità, le emorragie minori, il fabbisogno trasfusionale, la piastrinopenia e ogni altro evento avverso.

Rispetto all'enoaparina, fondaparinux determinava una riduzione del TEV del 10,8% ( $p < 0,001$ ), con decremento del rischio del 56,4%. Anche la TVP prossimale era ridotta del 3,4% ( $p < 0,001$ ), con decremento del rischio del 78,7%. Non si evincevano differenze significative per il TEV sintomatico e per la TEP fatale e non fatale, così come per le emorragie maggiori e minori. Occorre sottolineare come l'end-point primario sia stato determinato con la flebografia, metodica che costituisce il *gold standard* per la diagnosi di TVP, ma che evidenzia anche trombi asintomatici.

Inoltre nell'analisi degli eventi emorragici maggiori è stato introdotto il BI > 2 nell'intento di render più oggettiva e quantificabile la valutazione. Questo parametro, però, comporta l'inclusione tra gli eventi emorragici maggiori anche di variazioni di emoglobinemia di modesta entità, che negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore possono essere correlate con il normale decorso postoperatorio.

Al contrario, per fondaparinux è stato dimostrato un aumento di eventi emorragici minori, che non ha determinato però eventi clinici rilevanti quali un maggiore fabbisogno trasfusionale.

Lo studio multicentrico randomizzato PENTAMAKS ha confrontato in doppio cieco fondaparinux (2,5 mg) con enoxaparina (30 mg) nella profilassi della TVP in 1.049 soggetti di età > 18 anni sottoposti a chirurgia maggiore del ginocchio [33]. Lo schema di somministrazione dei farmaci, la durata del trattamento e del follow-up e gli end-point primari e secondari di efficacia e sicurezza erano gli stessi dello studio PENTHIFRA. Rispetto all'enoaparina, fondaparinux ha determinato una riduzione del rischio di TEV totali del 55,2% (IC 95%: 36,2-70,2;  $p < 0,001$ ; differenza assoluta: -15,3%) e un decremento del rischio di TVP prossimali del 54,4%, a fronte di una maggiore incidenza di eventi emorragici caratterizzati da un BI > 2 ( $p = 0,006$ ), in assenza però di significative differenze nella frequenza di emorragie fatali, in organi critici o tali da determinare la necessità di un reintervento. Lo studio ha confermato un'elevata incidenza di complicanze trombotiche venose dopo la chirurgia del ginocchio, con frequenza di TEV totali del 27,4% e di TVP prossimali del 5,4% nei pazienti trattati con enoxaparina.

Lo studio multicentrico randomizzato EPHEBUS ha confrontato in doppio cieco fondaparinux (2,5 mg) con enoxaparina (40 mg) nella profilassi della TVP in 2.309 pazienti di età > 18 anni sottoposti a chirurgia maggiore elettiva di impianto di protesi totale d'anca o a revisione di una protesi impiantata in precedenza [34]. Lo schema di somministrazione dei farmaci, la durata del trattamento e del follow-up e gli end-point primari e secondari di efficacia e sicurezza erano gli stessi del PENTHIFRA. Rispetto a enoxaparina, fondaparinux ha determinato una riduzione del rischio di TEV totali del 55,9% (IC 95%: 33,1-72,8; differenza assoluta: -5,2%; IC 95%: -8,1--2,7;  $p < 0,0001$ ) e una riduzione del rischio di TVP prossimali del 73,8% (IC

95%: -95,2--24,4; differenza assoluta: -1,8%; IC 95%: -3,7--3,5;  $p < 0,0021$ ), senza significative differenze nel tasso di TEV sintomatico e TEP (fatale e non fatale) e nel tasso di complicanze emorragiche maggiori ( $p = 0,11$ ) o di BI > 2 ( $p = 0,79$ ).

Uno studio di disegno identico (PENTATHLON 2000) condotto su 2.275 pazienti con una dose più elevata di enoxaparina (30 mg/12 ore, secondo lo schema utilizzato negli Stati Uniti) ha mostrato una sostanziale equivalenza dei due trattamenti, con differenze non significative nel rischio di TEV (riduzione del 26,3% con fondaparinux; IC 95%: -10,8-52,8; differenza assoluta: -2,2%;  $p = 0,099$ ), di TVP prossimale (riduzione del 42,4% con enoxaparina; IC 95%: -50,7-398,2; differenza assoluta: -0,5%;  $p = 0,42$ ) e di TEV sintomatico (differenza assoluta: -0,8% a favore di enoxaparina;  $p = 0,0062$ ) e analoga frequenza di emorragie maggiori e minori [35].

Turpie *et al.* [36] hanno svolto una metanalisi dei dati ottenuti dai quattro studi prima presentati. L'analisi di efficacia primaria (incidenza di TEV fino all'undicesima giornata postoperatoria) è stata condotta su 5.385 pazienti (73,3% del totale). I risultati dimostrano una maggiore efficacia del fondaparinux rispetto all'enoaparina nella prevenzione del TEV, con una riduzione del rischio del 55,2% (frequenza assoluta: -6,9%) e un risparmio di 1 evento tromboembolico ogni 14 pazienti trattati (*number needed to treat*).

Analogo risultato emerge per la prevenzione della TVP (fondaparinux riduce il rischio del 57,4%; IC 95%: 35,6-72,3), mentre non si sono rilevate differenze nella prevenzione della TEP (fatale e non) fino alla quarantanovesima giornata (l'incidenza assoluta di TEP, tuttavia, è risultata bassa: < 1%).

Il fondaparinux non ha prodotto un aumento significativo del rischio di emorragie clinicamente importanti, evento che peraltro si è presentato con frequenza limitata in entrambi i gruppi. Non sono state osservate differenze tra i due gruppi in termini di mortalità per qualunque causa né in termini di incidenza di ogni altro evento avverso.

Turpie *et al.* sottolineano che questi studi hanno utilizzato la flebografia per diagnosticare la TVP; benché tale metodica rappresenti effettivamente il *gold standard* in questo ambito, essa rileva anche le TVP non distali, che sia l'American College of Chest Physicians (ACCP) sia l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) suggeriscono di escludere dalla valutazione di efficacia dei farmaci antitrombotici. Però, anche considerando fra gli end-point metanalitici solo la prevenzione della TVP prossimale e della TEP, fondaparinux si dimostra più efficace rispetto all'enoaparina [37]. Inoltre, è noto che le TVP distali postoperatorie non trattate si estendono in sede prossimale nel 22% dei casi, e un terzo di questi pazienti presenta difetti di perfusione alla scintigrafia polmonare, con rischio di sviluppare un nuovo episodio di TEV nei 3 mesi successivi intorno al 30% [38].

Il rischio tromboembolico dopo un intervento di chirurgia ortopedica maggiore si attenua con il tempo, ma non si estingue, perfino dopo la mobilizzazione. Una metanalisi

di 9 studi randomizzati [39] ha dimostrato che prolungare la profilassi per 30-42 giorni riduce in modo significativo l'incidenza di TEV sintomatico dal 3,3% all'1,3%, con aumento non significativo delle emorragie minori.

Lo studio PENTHIFRA Plus [40] ha valutato l'efficacia di fondaparinux nella profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore per frattura del femore, con criteri di inclusione ed esclusione identici a quelli del PENTHIFRA. Dopo una fase iniziale di trattamento di 6-8 giorni in aperto con fondaparinux 2,5 mg/die, i pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux o placebo per altri 19-23 giorni. Rispetto al placebo, fondaparinux ha ridotto il rischio di TEV del 95,9% (differenza assoluta: -33,6%;  $p < 0,001$ ), il rischio di TVP prossimali del 94,3% (differenza assoluta: -14,9%;  $p < 0,001$ ) e il rischio di TEV sintomatico dell'88,8% (differenza assoluta: -2,4%;  $p = 0,02$ ) senza aumento significativo del tasso di emorragie maggiori e minori.

### Profilassi antitrombotica nel paziente medico

Mentre nei pazienti chirurgici la profilassi antitrombotica è attuata abbastanza sistematicamente, nel paziente medico è meno praticata e non completamente codificata, forse anche a causa di una serie di fattori che complicano questo tipo di trattamento: in primo luogo l'eterogeneità dei pazienti medici, la difficoltà nello stratificare il rischio tromboembolico e l'assenza di specifici e ben individuabili eventi a rischio (quale l'atto operatorio). Tuttavia, Heit *et al.* [41] hanno dimostrato, con un'analisi di popolazione, che il ricovero in ospedale o in strutture sanitarie assistenziali determina un rischio estremamente significativo di TEV sia in ambiente chirurgico (24,2%) sia in ambiente medico (22,5%). Una conferma in proposito giunge anche dagli studi autoptici, secondo i quali più del 75% dei casi di TEP fatale nei pazienti ricoverati in ospedale interessa pazienti non chirurgici [42].

Il sospetto di TEP in vita viene posto con minore frequenza nei pazienti medici rispetto a quelli chirurgici, nonostante i pazienti ospedalizzati per patologie mediche acute siano ad alto rischio di TEV e delle sue complicanze a causa del combinarsi di fattori di rischio cronici (età avanzata, scompenso cardiaco, precedenti di TEV...) con fattori transitori associati alla condizione che ha determinato l'ospedalizzazione (tipicamente l'infarto miocardico o cerebrale, lo scompenso cardiaco, la riacutizzazione di un'insufficienza respiratoria o una malattia infettiva).

Lo studio ARTEMIS [43] ha confrontato fondaparinux (2,5 mg/die) con placebo per 6-14 giorni in 849 pazienti entro 48 ore dal ricovero in un reparto internistico a rischio tromboembolico basso-moderato (età > 60 anni; aspettativa di allettamento > 4 giorni; scompenso cardiaco congestizio in classe NYHA III o IV, o malattia polmonare acuta o cronica, o malattie infettive o infiammatorie acute; non erano richiesti altri fattori di rischio). L'end-point primario era costituito dalle TVP subcliniche (confermate con flebo-

grafia), dal TEV sintomatico non fatale e dalla TEP fatale entro il quindicesimo giorno. Questo disegno è stato criticato per ragioni etiche, relative alla presenza del gruppo placebo.

Al termine dello studio l'incidenza di TEV nel gruppo trattato con placebo è risultata del 10,5%, indicando un moderato rischio di TEV nella popolazione in studio. La profilassi con fondaparinux ha ridotto il rischio di TEV del 46,7% (IC 95%: 7,7-69,3; differenza assoluta: -5,6%). Al quindicesimo giorno, nei pazienti trattati con fondaparinux non sono stati osservati episodi di TEV sintomatico, mentre nel gruppo placebo l'incidenza di TEP fatale è risultata pari all'1,2% ( $p = 0,029$ ). La frequenza di sanguinamenti maggiori era sovrapponibile nei due gruppi (0,2%). Al trentaduesimo giorno, la mortalità è risultata del 3,3% nel gruppo fondaparinux vs il 6% del gruppo placebo ( $p > 0,05$ ).

Lo studio ARTEMIS contribuisce al miglioramento della pratica clinica in quanto applica criteri di selezione dei pazienti semplici e facilmente generalizzabili al paziente medico ospedalizzato, senza accertamento di ulteriori fattori di rischio. Questi criteri di selezione definiscono un gruppo di soggetti a moderato rischio tromboembolico, per il quale la profilassi antitrombotica può quindi essere giustificata.

### Indicazioni d'uso e dosaggi basati sull'evidenza

#### Infarto miocardico acuto

Il trattamento con fondaparinux va proseguito fino alla dimissione dall'Unità Coronarica o per un massimo di 8 giorni, con i seguenti schemi posologici.

- Pazienti candidati all'angioplastica percutanea: 5 mg ev in bolo (2,5 mg nei pazienti trattati con antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa)<sup>1</sup>; dopo 24 ore si prosegue con 2,5 mg/24 ore sc<sup>2</sup>.
- Pazienti candidati alla trombolisi (indipendentemente dall'agente trombolitico impiegato): 2,5 mg ev in bolo prima della somministrazione del trombolitico<sup>1</sup>; dopo 24 ore si prosegue con 2,5 mg/24 ore sc<sup>3</sup>.
- Pazienti non sottoposti a trattamenti di rivascolarizzazione: 2,5 mg ev in bolo<sup>1</sup>; dopo 24 ore si prosegue con 2,5 mg/24 ore sc.

#### Sindrome coronarica acuta non-ST

##### (angina pectoris instabile e infarto miocardico non-ST)

- Pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione miocardica: 2,5 mg/24 ore per almeno 48 ore dopo la stabilizzazione del quadro clinico (in genere per 2-8 giorni)<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Se il paziente ha ricevuto eparina sodica non frazionata, il bolo iniziale di fondaparinux va differito a 2-3 ore dall'ultima somministrazione di eparina (bolo o infusione).

<sup>2</sup> Efficacia e sicurezza simili all'eparina non frazionata.

<sup>3</sup> Efficacia superiore al placebo e all'eparina non frazionata; sicurezza simile al placebo e all'eparina non frazionata.

<sup>4</sup> Efficacia simile all'enoaparina; sicurezza superiore all'enoaparina.

- Pazienti candidati al by-pass coronarico: 2,5 mg/24 ore fino a 24 ore circa prima dell'intervento.
- Pazienti candidati all'angioplastica percutanea: 2,5 mg/24 ore; il trattamento può considerarsi terminato con l'ultima iniezione eseguita prima dell'angioplastica. Tuttavia, se la procedura viene iniziata oltre 6 ore dopo l'ultima dose di fondaparinux, o se il paziente non viene trattato con antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, è raccomandata la somministrazione di un bolo ev di eparina sodica non frazionata appena prima di iniziare l'intervento<sup>4</sup>.

#### **Tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare)**

- 7,5 mg/24 ore (peso corporeo 50-100 kg) per 48 ore dopo la stabilizzazione del regime anticoagulante orale (in genere per 5-8 giorni)<sup>5</sup>.

#### **Profilassi antitrombotica nella chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia del femore, protesi di ginocchio e protesi d'anca)**

- 2,5 mg/die iniziando  $6 \pm 2$  ore dopo l'intervento, per 4-5 settimane<sup>6</sup>.

#### **Profilassi antitrombotica nel paziente medico a rischio**

- 2,5 mg/die per 6-14 giorni (o più a lungo se persistono le condizioni di allettamento).

#### **Dichiarazione di conflitto di interessi**

Gli autori dichiarano che non sussiste alcun conflitto di interessi.

#### **Bibliografia**

- [1] Jin L, Abrahams JP, Skinner R, Petitou M, Pike RN, Carrell RW. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(26):14683-8.
- [2] Olson ST, Björk I, Sheffer R, Craig PA, Shore JD, Choay J. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *J Biol Chem* 1992;267(18):12528-38.
- [3] Lormeau JC, Héroult JP, Gaich C, et al. Determination of the anti-factor Xa activity of the synthetic pentasaccharide SR 90107A/ORG 31540 and of two structural analogues. *Thromb Res* 1997;85(1):67-75.
- [4] Petitou M, Duchaussoy P, Jaurand G, et al. Synthesis and pharmacological properties of a close analogue of an antithrombotic pentasaccharide (SR 90107A/ORG 31540). *J Med Chem* 1997;40(11):1600-7.
- [5] Petitou M, Lormeau JC, Choay J. Chemical synthesis of glycosaminoglycans: new approaches to antithrombotic drugs. *Nature* 1991;350(6319 Suppl):30-3.
- [6] Héroult JP, Bernat A, Pflieger AM, Lormeau JC, Herbert JM. Comparative effects of two direct and indirect factor Xa inhibitors on free and clot-bound prothrombinase. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(1):16-22.
- [7] Bendetowicz AV, Bara L, Samama MM. The inhibition of intrinsic prothrombinase and its generation by heparin and four derivatives in prothrombin poor plasma. *Thromb Res* 1990;58(5):445-54.
- [8] Gerotziapas GT, Bara L, Bloch MF, Makris PE, Samama MM. Comparative effects of synthetic pentasaccharide, low-molecular-weight heparin, unfractionated heparin and recombinant hirudin on the generation of factor VIIa and prothrombin activation after coagulation of human plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(7):571-80.
- [9] Pieters J, Lindhout T, Willems G. Heparin-stimulated inhibition of factor IXa generation and factor IXa neutralization in plasma. *Blood* 1990;76(3):549-54.
- [10] Walenga JM, Jeske WP, Bara L, Samama MM, Fareed J. Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997;86(1):1-36.
- [11] Messmore HL Jr, Griffin B, Fareed J, Coyne E, Seghatchian J. In vitro studies of the interaction of heparin, low molecular weight heparin and heparinoids with platelets. *Ann NY Acad Sci* 1989;556:217-32.
- [12] Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM, et al. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5(4):259-66.
- [13] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):64-94S.
- [14] Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A, et al. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(2):114-7.
- [15] Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 2):1-9.
- [16] Paolucci F, Claviés MC, Donat F, Necciari J. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma-derived proteins. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 2):11-8.
- [17] Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106(20):2550-4.
- [18] Boneu B, Necciari J, Cariou R, et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org 31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995;74(6):1468-73.
- [19] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *Efficacy and Safety of*

<sup>5</sup> Efficacia e sicurezza simili all'eparina non frazionata e all'enoaparina.

<sup>6</sup> Chirurgia del femore e protesi d'anca: efficacia superiore a enoaparina, rischio emorragico sovrapponibile. Chirurgia del ginocchio: efficacia superiore a enoaparina, rischio emorragico aumentato, ma non per emorragie fatali o in organi critici.

- Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(7):447-52.
- [20] Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100(15):1593-601.
- [21] Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al; OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147(5):304-10.
- [22] GlaxoSmithKline. Medical information letter. Use of Arixtra in patients with renal impairment. 2006, May.
- [23] Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. Absence of placental transfer of pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon in vitro. *Thromb Haemost* 2002;87(5):831-5.
- [24] Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350(18):1914-5.
- [25] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(11):867-73.
- [26] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695-702.
- [27] Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2183-90.
- [28] Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464-76.
- [29] Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(18):1742-51.
- [30] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519-30.
- [31] Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop Relat Res* 1989;242:212-31.
- [32] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345(18):1298-304.
- [33] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345(18):1305-10.
- [34] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359(9319):1715-20.
- [35] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359(9319):1721-6.
- [36] 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(16):1833-40.
- [37] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126(2):501-8.
- [38] Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2(7614):230-2.
- [39] Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358(9275):9-15.
- [40] Eriksson BI, Lassen MR; PENTasaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163(11):1337-42.
- [41] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86(1):452-63.
- [42] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1254-7.
- [43] Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR, et al. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). Paper presented at XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; July 12-18, 2003; Birmingham, UK. Abstr P2406.