

Fondaparinux (Arixtra®) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 2004-06-23
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Djup ventrombos (DVT) är en vanligt förekommande komplikation efter stora ortopediska operationer i de nedre extremiteterna (höftprotes-, knäprotes- och höftfrakturoperationer). I Sverige genomgår årligen närmare 60 000 patienter någon sådan operation. Flertalet av dessa patienter behandlas förebyggande med läkemedel som minskar risken för DVT.

Fondaparinux (Arixtra®) är ett läkemedel som hämmar blodproppsbildning på ett mer specifikt sätt än den tidigare mest använda gruppen av läkemedel, lågmolekylära hepariner. Fondaparinux blev initialt godkänt för att användas 5–9 dagar efter operation, men är nu även godkänt för förlängd behandling (upp till 29 dagar) efter höftfrakturoperation. Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) beslutade om subvention den 11 maj 2004.

Patientnytta och risker: I samtliga studier där effekten av behandling med fondaparinux utvärderats har DVT, diagnostiserad med flebografi (kontraströntgen av vener), använts som resultatmått. Patientnyttan av att upptäcka dessa blodproppar är dock oklar, eftersom merparten av dem aldrig skulle ha lett till några kliniska symtom.

Fondaparinux som alternativ till lågmolekylärt heparin för korttidsbehandling (5–9 dagar) har undersökts i fyra randomiserade studier. Dessa omfattade drygt 7 000 patienter som genomgått höftprotes-, knäprotes- eller höftfrakturoperation. Det sammanlagda resultatet för de fyra studierna visade att förekomsten av DVT, upptäckt med flebografi, var 6,8 procent i fondaparinuxgruppen jämfört med 13,7 procent i gruppen som fått lågmolekylärt heparin (enoxaparin). Däremot fanns ingen skillnad mellan grupperna i förekomst av den allvarliga typen av venös tromboembolism (VTE), nämligen blodpropp i lungorna, eller i dödlighet. Det förelåg en tendens till något fler blödningar bland patienter som behandlats med fondaparinux.

Förlängd profylax (upp till 29 dagar) med fondaparinux har jämförts med placebo i en randomiserad studie av drygt 700 patienter opererade för höftfraktur. De som behandlats med fondaparinux hela tiden hade en lägre frekvens röntgenverifierade trombos/embolier (1,4 procent) jämfört med placebogruppen (35 procent). Symtomgivande trombos/embolier förekom hos 0,3 procent respektive 2,7 procent. Det saknas studier av förlängd profylax (upp till 29 dagar) där fondaparinux jämförts med lågmolekylärt heparin.

Ekonomiska aspekter: Läkemedelskostnaden vid behandling med fondaparinux i 5–9 dagar uppgår till cirka 450–800 kronor, medan motsvarande kostnad för enoxaparin är cirka 170–300 kronor. Vid behandling upp till 29 dagar blir kostnadsskillnaden cirka 1 600 kronor. En allmän övergång till fondaparinux skulle kunna leda till en betydande ökning av läkemedelskostnaden samtidigt som patientnyttan är osäker. Det finns hälsoekonomiska modellstudier där kostnader och effekter simulerats. Så länge det inte finns data som visar att förebyggande behandling med fondaparinux leder till färre symtomgivande VTE, och därmed en lägre vårdkonsumtion, jämfört med enoxaparin går det inte att från dessa modellstudier dra några säkra slutsatser om kostnadseffektiviteten.

Kunskapsläge: Behandling med fondaparinux i 5–9 dagar ger minskad risk för DVT diagnostiserad med flebografi jämfört med lågmolekylärt heparin (Evidensstyrka 1)*. Patientnyttan av detta är emellertid oklar. Studier av kostnadseffektivitet vid korttidsbehandling är begränsade till modellanalyser som bygger på antaganden om sambandet mellan röntgenupptäckt DVT och allvarliga händelser.

Det finns viss dokumentation som visar att förlängd förebyggande behandling (upp till 4 veckor) med fondaparinux, liksom med lågmolekylärt heparin, minskar risken för VTE jämfört med ingen behandling alls (Evidensstyrka 2)*. Publicerade studier om kostnadseffektivitet vid långtidsprofylax med fondaparinux saknas.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.

Metoden

Djup ventrombos (DVT), blodpropp, är vanligt förekommande efter större ortopediska operationer i de nedre extremiteterna (höftprotes-, knäprotes- och höftfraktureoperationer). En blodpropp kan lossna från kärlväggen och följa med blodströmmen, så kallad emboli, som sedan kan täppa till blodtillförseln till viktiga organ som exempelvis lungorna (lungemboli), vilket kan vara en dödlig komplikation. Samlingsbegrepp för DVT och/eller lungemboli är venös tromboembolism (VTE). För att minska risken för VTE används läkemedel som förebygger bildningen av blodproppar, vanligen lågmolekylärt heparin, t ex enoxaparin, dalteparin eller tinzaparin. Arixtra® innehåller fondaparinuxnatrium, vilket är en syntetiskt framställd substans som specifikt och mer selektivt, jämfört med andra syntetiska heparinoider, hämmar koagulationsfaktor Xa. Denna har en viktig roll vid blodets koagulation eftersom den hämmar och förhindrar bildning och tillväxt av blodproppar. Fondaparinux blev till en början godkänt för förebyggande behandling under 5–9 dagar. Indikationen har senare vidgats till att även gälla förlängd förebyggande behandling (upp till 29 dagar) efter höftfrakturkirurgi.

När effekten av fondaparinux har utvärderats har antalet DVT som upptäckts med flebografi (kontraströntgen av vener) använts som resultatvariabel. Den kliniska nyttan av att upptäcka dessa är oklar då merparten av dem aldrig skulle ha lett till några symtom. Vissa experter menar att det endast är upptäckt och behandling av symptomgivande DVT som ger patientnytta, medan andra anser att icke symptomgivande DVT ökar risken för proppar i lungorna och därför också ska behandlas.

Fondaparinux tillförs, liksom lågmolekylärt heparin, med en daglig subkutan injektion. Den första dosen ges tidigast sex timmar efter operation. Vid förlängd behandling blir injektioner i hemmet ofta aktuellt. Det är möjligt för patienterna att, efter träning, injicera sig själva. Vissa patienter behöver dock förmodligen hjälp.

Målgrupp

Årligen genomgår närmare 60 000 patienter höftprotes-, knäprotes- eller höftfraktureoperationer i Sverige. En mindre andel av dessa patienter utgör potentiell målgrupp för korttidsbehandling med fondaparinux.

I framtiden kan indikationsgränserna för användning av fondaparinux komma att utvidgas till fler patientgrupper, bl a har läkemedlet jämförts med dalteparin och enoxaparin vid behandling av proximal DVT, med enoxaparin vid instabil kranskärslsjukdom samt med ofraktionerat heparin vid akut hjärtinfarkt och vid lungembolism.

Relation till andra metoder

Fondaparinux är i första hand ett alternativ till profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin. De huvudsakliga biverkningarna som blödning, trombocytopeni (minskat antal trombocyter i blodet) och osteoporos (benskörhet) förekommer i låga frekvenser vid behandling med såväl fondaparinux som med lågmolekylärt heparin. Även i övrigt är det små skillnader mellan metoderna. En möjlig fördel med fondaparinux är att det, till skillnad från lågmolekylärt heparin, är syntetiskt framställt och därför kan innebära minskad frekvens av allergiska reaktioner.

Patientnytta

Fem randomiserade studier av fondaparinux respektive lågmolekylärt heparin i olika doser som förebyggande behandling vid ortopedisk kirurgi har identifierats [1–5]. Två av dessa studier inkluderade patienter som opererats med höftprotes, en inkluderade patienter som opererats med knäprotes och två studier inkluderade patienter med höftfraktur varav en värderade effekten av förlängd profylaktisk behandling.

Korttidsbehandling 5–9 dagar

I fyra studier har behandling med fondaparinux (5–9 dagar) jämförts med enoxaparinbehandling [1–4]. I samtliga studier påbörjades behandlingen med fondaparinux postoperativt och patienterna genomgick kontraströntgen av båda benen dag 5–11. Primär effektvariabel var förekomst av symptomatisk/asymtomatisk DVT och/eller lungemboli (VTE) dag 11. Uppföljning gjordes sedan efter 6 veckor.

I två av studierna jämfördes fondaparinux (postoperativ start) med enoxaparin, 30 mg subkutant två gånger dagligen (preoperativ start). I den ena randomiserades 2 275 höftprotesopererade patienter till behandling med fondaparinux respektive enoxaparin. Vid uppföljning dag 11 visade det sig att 6 procent av patienterna som fått fondaparinux hade VTE medan motsvarande andel i den grupp som fick enoxaparin var 8 procent. Ingen statistiskt säkerställd skillnad kunde konstateras. Inte heller vid uppföljning efter 6 veckor skilde sig grupperna åt avseende mortalitet och blödningsfrekvens [1].

I den andra studien där fondaparinux (postoperativ start) jämfördes med enoxaparin (preoperativ start) inkluderades 1 711 patienter som genomgått operation för höftfraktur [4]. Den primära effektvariabeln var förekomst av VTE 11 dagar efter operationen med uppföljning 6 veckor efter operationen. Dag 11 hade 8,3 procent av patienterna som fått fondaparinux och 19,1 procent av dem som fått enoxaparin ($p < 0,001$) VTE. Det fanns inga skillnader i mortalitets- eller blödningsfrekvens mellan grupperna.

I den ena av de två studier där även enoxaparinbehandlingen (40 mg x 1) påbörjades efter operationen (höftprotes) randomiserades 2 309 patienter till behandling med antingen fondaparinux eller enoxaparin. Dag 11 efter operation hade 4 procent av patienterna, som fått fondaparinux, VTE. Motsvarande siffra var 9 procent bland patienterna som fått enoxaparin ($p < 0,0001$). Grupperna skilde sig inte åt i mortalitet eller blödningsfrekvens. [2]

I den andra studien där behandlingen påbörjades efter operation jämfördes fondaparinux med enoxaparin (30 mg x 2) vid knäprotesoperation. Studien omfattade 1 049 patienter. Frekvensen av VTE var 12,5 procent i gruppen som fått fondaparinux jämfört med 27,8 procent i enoxaparingruppen ($p < 0,001$). Grupperna skilde sig inte åt i mortalitet, men en högre frekvens av mindre allvarliga blödningar förekom bland patienterna som behandlats med fondaparinux ($p = 0,006$). [3]

Sammantaget visade dessa fyra studier en förekomst av venös tromboembolism (VTE) dag 11 på 6,8 procent för patienter som behandlats med fondaparinux och 13,7 procent för enoxaparinbehandlade patienter. Flertalet med VTE hade röntgenologiskt konstaterad, icke symtomgivande, DVT. Det fanns däremot ingen skillnad mellan grupperna när det gällde symtomgivande VTE.

Förlängd förebyggande behandling

I en studie gavs förlängd förebyggande behandling med fondaparinux till patienter som opererats för höftfraktur ($n = 656$). Alla patienter behandlades den första veckan med fondaparinux och randomiserades där efter till fortsatt behandling med fondaparinux eller till placebo under ytterligare tre veckor. Patienterna undersöktes därefter med kontraströntgen av båda benen. De som fick fortsatt behandling med fondaparinux hade en lägre frekvens röntgenverifierade trombos/embolier (1,4 procent) jämfört med dem som fick placebo (35 procent). Symtomgivande trombos/embolier förekom hos 0,3 respektive 2,7 procent. Andelen större blödningar (kräver blodtransfusion eller medför HB-sänkning) var 2,4 procent respektive 0,6 procent. [5]

Det saknas studier av förlängd förebyggande behandling (upp till 29 dagar) där fondaparinux jämförts med långtidsbehandling med lågmolekylärt heparin som visat sig ge minskad incidens av såväl djup ventrombos som lungemboli [6].

Komplikationer och biverkningar

Den vanligaste komplikationen vid behandling med blodproppsförebyggande/koagulationshämmande läkemedel är blödning. I de ovan relaterade kliniska studierna fanns en tendens till fler blödningar hos dem som fick fondaparinux jämfört med dem som fick enoxaparin [7]. När samtliga fyra studier sammanvägdes skilde sig emellertid inte frekvensen blödningar signifikant åt (2,7 respektive 1,7 procent i fondaparinux- respektive enoxaparingrupperna, $p < 0,008$). I de två studierna, där den nu godkända doseringsregimen för fondaparinux jämfördes med den i Sverige sedan tidigare godkända regimen för enoxaparin, visades ingen signifikant skillnad i frekvensen blödningar (3,3 respektive 2,6 procent i fondaparinux- respektive enoxaparingruppen). Analyser i efterhand visade att tillförsel av den första fondaparinuxinjektionen tidigare än 6 timmar efter operationen ledde till fler blödningar.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaden för behandling med fondaparinux under 5–9 dagar uppgår till cirka 450–800 kronor, vilket kan jämföras med cirka 170–300 kronor för enoxaparin.

Kostnadseffektiviteten för fondaparinux vid korttidsbehandling jämfört med enoxaparin som förebyggande behandling vid större ortopediska ingrepp har skattats i fyra modellstudier [8–11]. Två av dessa [8,11] är baserade på de fyra stora randomiserade studierna [1–4]. Eftersom resultaten i de kliniska studierna endast omfattar händelser upp till 11 dagar efter operation kompletterades de med uppgifter från litteraturen. Kostnader beräknades från engelsk respektive svensk sjukvård. Händelseförloppet för patienterna under upp till 5 år efter operationen simulerades i en modell. De simulerade resultaten visade att behandling med fondaparinux jämfört med enoxaparin (en dos per dag) skulle kunna leda till att cirka 20 färre patienter per 1 000 drabbas av DVT samt att 1–6 dödsfall per 1 000 patienter (under en femårsperiod), beroende på typ av ingrepp, skulle kunna undvikas. Kostnaderna för sjukvården skulle i så fall minska med i genomsnitt cirka 400 kronor¹ per patient pga minskad frekvens av DVT, utom efter höftprotesoperation där den svenska studien visade oförändrade kostnader.

En amerikansk kostnadseffektanalys [10] baserades på två av de randomiserade studierna [1,2], som inkluderade patienter som genomgått höftledsplastik. Uppgifterna från de kliniska studierna kompletterades med uppgifter om kostnader från litteraturen. Analysen omfattade endast händelser upp till 11 dagar efter operation. Den visade att behandling med fondaparinux skulle kunna leda till tre fler fall av DVT per 1 000 patienter jämfört med att behandla med enoxaparin två gånger dagligen, samt till 12 färre fall av DVT per 1 000 patienter jämfört med behandling med enoxaparin en gång om dagen. Resultaten visade också att behandling med fondaparinux skulle innebära ökade kostnader för sjukvården med i genomsnitt cirka 1 100 kronor² per patient jämfört med behandling med enoxaparin två gånger dagligen, samt till minskade kostnader med i genomsnitt cirka 600 kronor³ jämfört med behandling med enoxaparin en gång om dagen.

En annan amerikansk kostnadseffektanalys [9] är baserad på en randomiserad studie [3] där fondaparinux jämförts med enoxaparin två gånger dagligen som förebyggande behandling av patienter som genomgått knäledsplastik. Dessa kliniska data kompletterades med uppgifter om kostnader från litteraturen. Analysen omfattade endast händelser upp till 11 dagar efter operation och visade att behandling med fondaparinux skulle leda till 36 färre fall av DVT per 1 000 patienter vilket skulle innebära minskade kostnader med i genomsnitt cirka 300 kronor per patient.

I en svensk modellberäkning framgår att fondaparinux skulle kunna medföra en besparing på cirka 400 kronor per höftprotesopererad patient jämfört med enoxaparin [11]. Då antas att det finns en direkt relation mellan antalet DVT som påvisats med flebografi och senare symtom, samt att den relativa minskningen av symtomgivande DVT är densamma för preparaten.

Sammantaget visar de hälsoekonomiska modellanalyserna att förebyggande behandling med fondaparinux 5–9 dagar jämfört med enoxaparin kan leda till en måttlig kostnadsökning för sjukvården. Alla fyra kostnadseffektstudierna är baserade på kliniska prövningar där patienterna endast har följts upp till 11 dagar efter operation. Händelseförloppet är därefter osäkert och har i analyserna skattats med hjälp av uppgifter från annan klinisk litteratur. Data talar för att behandling med fondaparinux i de flesta fall skulle innebära färre fall av DVT än behandling med enoxaparin. Det är dock oklart i vilken utsträckning som röntgenverifierade DVT leder till för tidig död.

Publicerade studier om kostnadseffektivitet vid långtidsprofilax med fondaparinux saknas.

Etiska aspekter

Kunskapen om patientnyttan av att minska frekvensen asymtomatiska DVT med hjälp av fondaparinux är begränsad, medan kunskapen om den ökade blödningsrisken vid behandling är dokumenterad. Det kan därför vara ett etiskt dilemma att fatta beslut om behandling. Möjligheterna att involvera patienter, oftast äldre, på ett meningsfullt sätt i den här typen av avvägning mellan risk och nytta är ofta begränsade.

¹ 1£=14,24 SEK

² 1\$=7,72 SEK

³ 1\$=7,72 SEK

Sjukvårdens struktur och organisation

I Sverige ges idag rutinmässigt trombosprofylax vid de flesta större ortopediska operationer. Liksom vid behandling med lågmolekylärt heparin, som används mest idag, behöver fondaparinux injiceras. En del patienter kan efter en kort genomgång klara detta själva. Fondaparinux injiceras med en särskilt framtagen säkerhetsspruta, för att minska risken för stickskador. Vid behandling upp till 29 dagar kommer en del av denna ofta att ske i hemmet, varvid vissa patienter kommer att behöva stöd från sjukvårdspersonal.

Utbredning i Sverige

Under år 2003 uppgick försäljningen av fondaparinux till cirka 1,7 miljoner kronor i Sverige. Under det första kvartalet 2004 uppgick försäljningen till närmare 700 000 kronor.

Pågående utveckling och forskning

Fondaparinux provas i kliniska studier på andra indikationer. Ansökan om godkännande av fondaparinux för behandling av manifest DVT/lungemboli är inlämnad för bedömning hos den europeiska godkännande-myndigheten.

Studier avseende profylax med fondaparinux mot venös tromboembolism hos andra riskgrupper pågår. Även andra hämmare av aktiverad faktor X provas kliniskt. Några av läkemedlen är avsedda för peroral administrering.

Sakkunnig

Christer Andersson, med dr, Ortopedkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

Granskare

Bengt Ljungberg, med dr, Läkemedelsverket.

David Bergqvist, professor, Kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus:

Sanofi-Synthelabo

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. SBU Rapport nr 158. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism: Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm; 2002.
7. 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.
8. Gordo A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jonsson B, Levy E et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2167-74.
9. Spruill WJ, Wade WE, Leslie RB. A cost analysis of fondaparinux versus enoxaparin in total knee arthroplasty. *Am J Ther* 2004;11(1):3-8.
10. Wade WE, Spruill WJ, Leslie RB. Cost analysis: fondaparinux versus preoperative and postoperative enoxaparin as venous thromboembolic event prophylaxis in elective hip arthroplasty. *Am J Orthop* 2003;32(4):201-5.
11. Lundkvist J, Bergqvist D, Jönsson B. Cost-effectiveness of fondaparinux vs enoxaparin as venous thromboembolism prophylaxis in Sweden. *Eur J Health Econ* 2003;4:254-62.