

Selecció d'anticoagulants

**FONDAPARINUX I PREVENCIÓ DEL TROMBOEMBOLISME
VENÓS**

Tomàs Casasin i Edo. Servei de Farmàcia Hospital de Viladecans
Francesc Puigventós i Latorre. Servei de Farmàcia. Hospital Son
Dureta

Tromboembolisme venós, una complicació de la cirurgia ortopèdica major

El tromboembolisme venós (TEV) constitueix una de les complicacions postoperatòries més importants de la cirurgia ortopèdica major de les extremitats inferiors. El TEV es manifesta com a trombòsi venosa profunda (proximal o perifèrica) i embolisme pulmonar. Tots aquests fenòmens poden ser símptomàtics o asimptomàtics. Sense profilaxi es presenta TEV simptomàtic en un 2 % de malalts després de cirurgia programada de maluc o genoll i en el 6% dels pacients després de cirurgia de fractura de maluc. (*Lowe GDO Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: is fondaparinux an advance . Lancet 2003; 362: 6504-5*).

A banda del propi risc que comporta l'embolisme pulmonar, el TEV s'associa a un allargament de l'estada hospitalària i dels seus costos. (*Edelsberg J Venous thromboembolism following major orthopaedic surgery: review of epidemiology and economics. Am J Health Syst Pharm 2001; 58 Suppl 2:S4-13*)

La profilaxi amb anticoagulants, bàsicament heparines, ha disminuït significativament el risc de TEV (*Gallus AS Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our experience. Blood Coagul Fibrinolysis 1999 Aug; 10 Suppl.2: S53-61*), encara que ha contribuït a l'aparició d'alguns efectes secundaris associats com la trombocitopènia induïda per heparina, la osteopènia associada a heparina i les complicacions hemorràgiques. (*Weitz JI Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997 Sep 4; 337:688-98*)

Definicions:

TEV: Tromboembolisme venós. Terme general.

ETV: Episodis de Tromboembolisme venós ("VTE: Venous Thromboembolic events")

TVP: Tromboembolisme venós profund ("DVT: Deep venous thrombosis").

EP :Embòlia pulmonar ("PE: Pulmonary embolism")

Informació farmacològica general

Les HBPM són el tractament d'elecció per a prevenir el TEV en cirurgia ortopèdica major. Les HBPM inhibeixen el factor Xa i, en menor mesura, la trombina (factor IIa), mitjançant una unió a l'antitrombina III (ATIII), amb la qual cosa es potencia la inhibició del factor X. Les HBPM interaccionen menys que l'heparina no fraccionada (HNF) amb les plaquetes i el factor 4 plaquetar (PF4) i, és menys probable que induïxin trombocitopènia. La seva resposta anticoagulant és previsible i no cal controlar la coagulació.

Les HBPM es produeixen per despolimerització de l'heparina convencional (hidròlisi enzimàtica, química o fisicoquímica). Els productes resultants tenen un PM entre 2500 i 8000 daltons i són les que utilitzem habitualment a la pràctica clínica diària: enoxaparina, dalteparina, nadroparina, bemiparina, tinzaparina. Els principals avantatges sobre l'heparina no fraccionada (HNF) són la seva major especificitat sobre l'activació del factor Xa, poques diferències quant a eficàcia o fenòmens hemorràgics, menor trombocitopènia, millor perfil farmacocinètic degut a una acció més llarga i previsible i major biodisponibilitat. No obstant, l'existència de diferents molècules químicament mal definides i amb indicacions autoritzades diferents amb pocs assajos clínics que es comparin entre elles, són els principals problemes associats a la pràctica clínica de les heparines de baix pes molecular.

Fondaparinux: la novetat a avaluar

Recentment, s'ha comercialitzat al nostre país una nova molècula, el fondaparinux, un pentasacàrid sulfonat obtingut per síntesi química. És un agent antitrombòtic relacionat amb les heparines. És de cadena curta i actua inhibint específicament i selectivament el factor Xa de la cadena de la coagulació. La seva unió a l'antitrombina III, fa que es potencii fins a 300 cops el procés d'inhibició del factor Xa. Aquesta inhibició permet interrompre el procés de la coagulació, inhibir la formació de trombina i la formació de trombes. La seva acció selectiva fa que no actuï sobre la trombina ni sobre el factor plaquetar PF4 i, per tant, teòricament lliure d'induir trombocitopènia.

(Walenga JM Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. Thromb Res 1997; 86(1): 1-36)

Indicacions

Autoritzades:

- Prevenió dels incidents tromboembòlics venosos en pacients sotmesos a cirurgia ortopèdica major de les extremitats inferiors, com la fractura de maluc, cirurgia major de genoll o pròtesi de maluc.

En estudis

- Tractament de l'embòlia pulmonar i la trombosi venosa profunda. (Estudi MATISSE)

Posologia. Dosis usual. Durada del tractament. Farmacocinètica. Sobredosis

La dosis és de 2,5 mg/dia, administrats 6 hores després de la fi de la IQ i coagulació normal. L'administració de fondaparinux abans de les 6 hores postoperatòries, s'ha relacionat directament amb l'aparició de més fenòmens hemorràgics.

El tractament ha de continuar-se durant 5-9 dies. No s'ha establert l'eficàcia i seguretat de tractaments més llargs. En el cas de prolongar la profilaxi cal emprar una HBPM.

La biodisponibilitat és ràpida i completa administrada per via subcutània. Després d'una dosis de 2,5 mg, la seva Cmax és de 0,34 mg/L i s'obté a les 2 hores. S'uneix quasi exclusivament a l'antitrombina III (98%). La seva eliminació és renal i inalterada en el 77% i la semivida d'eliminació d'unes 17 hores.

Es troba contraindicada en insuficiència renal greu (Cl Creat<30 ml/min)

Preteses avantatges i arguments promocionals

Arixtra® (fondaparinux sòdic)

- Arriba la revolució antitrombòtica
- Una nova classe terapèutica
- En la prevenció del TEV en cirurgia major, més del 55% de RR (disminució del risc global) sense increment d'hemorràgia clínicament rellevant*

*Turpie AGC et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. Arch Intern Med. 2002; 162:1833-1840.

Fondaparinux. Les evidències en estudis primaris

Hi ha 4 assajos clínics randomitzats, doble cec que comparen l'eficàcia de fondaparinux vs enoxaparina, 2 en pròtesi de maluc (Lassen 2002, Turpie 2002), 1 en pròtesi de genoll (Bauer 2001) i 1 en fractura de maluc (Eriksson 2001).

En dos dels assajos es compara amb enoxaparina 30 mg/12h i en els altres amb enoxaparina 40 mg/24h. Es disposa també d'un metanàlisi publicat sobre aquests 4 assajos clínics (Turpie, Bauer, Eriksson, Lassen 2002)

L'objectiu primari o principal del estudis es medeixen amb una variable composta, que denominen Episodis de Tromboembolisme Venòs (ETV) al dia 11. (En anglès: "Venous Thromboembolic Events (VTE)")

Aquesta variable principal està composta de les següents variables agregades:

- Tromboembolisme venòs profund (TVP) asimptomàtic proximal
- Tromboembolisme venòs profund (TVP) asimptomàtic distal
- Episodis de Tromboembolisme venòs (ETV) simptomàtic, que inclou l'Embolisme Pulmonar (EP)

Nota: Les TVP asimptomàtiques es diagnostiquen per venografia (flebografia bilateral ascendent entre els dies 5 i 11 del postoperatori), tècnica emprada en molts estudis pero no a nivell assistencial, on el diagnòstic es basa en tècniques ecogràfiques (eco Doppler)

Pròtesi de maluc

1-Lassen EPHESUS Postoperative fondaparinux vs enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind comparison. Lancet 2002; 359:1715-20

Pacients: 2309 Estudiats eficàcia: 1827. Edat mitjana 67 anys
 Fondaparinux 2,5 mg/ 24h 6h postop vs enoxaparina 40 mg/24h
 Durada de tractament: assaig 9 dies pero 52% van rebre profilaxis prolongada
 Quan es presentaren Hemorràgies greus, en el 85-91% dels casos va ser a la zona quirúrgica

Resultats Anàlisis eficàcia Per Protocol	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 40 mg/24h	RAR	RRR	P	NNT (IC 95%)
ETV (variable composta) dia 11	4,1%	9,2%	-5,2%	-56,5%	<0,0001	19 (14-34)
-TVP asimptomàtica proximal	0,7%	2,5%	-1,8%	-72%	<0,0021	55 (33-143)
-TVP asimptomàtica distal	3,3%	7,3%	-4,0%	-55%	<0,0001	25 (16-50)
-TV simptomàtica +EP	0,44%	0,27%	+0,17%	+63%	Ns	--
EP fatal dia 49	0,1%	0%	+0,1%	--	--	--
Hemorràgia: índex sagnat >/= 2	3,7%	2,6%	-1,1%	+42,%	Ns	--

RAR: Reducció Absoluta Risc

RRR: Reducció Relativa Risc

NNT: nombre de pacients necessaris per produir 1 unitat addicional d'eficàcia. (Calculs amb el progrmaa "EBM calculator" per PDA -PALM)

Ns: No significatiu p>0,05

2-Turpie PENTATHLON Postoperative fondaparinux vs postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. Lancet 2002: 359:1721-6.

Pacients: 2275 Estudiats eficàcia: 1584. Edat mitjana 67 anys
 Fondaparinux 2,5 mg/ 24h 6h postop vs enoxaparina 30 mg/12h post-op
 Durada de tractament: assaig 9 dies. 25-28% profilaxis prolongada
 Hemorràgies greus: zona quirúrgica en el 64-70% dels casos

Comissió de Farmàcia: Selecció de medicaments
XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya
Olot, Octubre 2003

Resultats Anàlisis eficàcia MITT	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30 mg/12h	RAR	RRR	P	NNT (IC 95%)
ETV (variable composta) dia 11	6,1%	8,3%	-2,2%	-26,5%	Ns	--
-TVP asimptomàtica proximal	1,7%	1,2%	+0,5%	+41,6%	Ns	--
-TVP asimptomàtica distal	4,3%	6,7%	-2,4%	-35,8%	0,037	40 (21-500)
-TV simptomàtica +EP	0,9%	0,1%	+0,8%	+800%	0,006	125 (71-500)
EP fatal dia 49	0,1%	0,2%	-0,1%	-50%	Ns	--
Hemorràgia: índex sagnat >= 2	2%	0,7%	+1,3%	+185%	Ns	--

RAR: Reducció Absoluta Risc

RRR: Reducció Relativa Risc

NNT: nombre de pacients necessaris per produir 1 unitat addicional d'eficàcia (Calculs amb el programa "EBM calculator" per PDA -PALM)

Ns: No significatiu p>0,05

Fractura de maluc

3-Eriksson et al. PENTHIFRA Fondaparinux compared with enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345:1298-304

Pacients: 1711 Estudiats eficàcia: 1250. Edat mitjana 77 anys

Fondaparinux 2,5 mg/ 24h 6h postop vs enoxaparina 40 mg/24h post-op

Durada de tractament: assaig 9 dies. 57% profilaxis prolongada

Hemorràgies greus: zona quirúrgica en el 74-78% dels casos

Resultats	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 40 mg/24h	RAR	RRR	P	NNT (IC 95%)
ETV (variable composta) dia 11	8,3%	19,1%	-10,8%	-56,5%	<0,001	9 (7-14)
-TVP asimptomàtica proximal	0,9%	4,3%	-3,4%	-79%	<0,001	29 (20-59)
-TVP asimptomàtica distal	6,7%	15,0%	-8,3%	-55%	<0,001	12 (9-20)
-TV simptomàtica +EP	0,5%	0,5%	0%	0	Ns	--
EP fatal dia 49	1,0%	0,8%	+0,2%	+25%	Ns	--
Hemorràgia: índex sagnat >2	1,8%	1,9%	-0,1%	-5,2%	Ns	--
Hemorràgies menors	4,1%	2,1%	+2%	+95,2%	0,02	NNH:50

RAR: Reducció Absoluta Risc

RRR: Reducció Relativa Risc

NNT: nombre de pacients necessaris per produir 1 unitat addicional d'eficàcia (Calculs amb el programa "EBM calculator" per PDA -PALM)

Ns: No significatiu p>0,05

Pròtesi de genoll

4-Bauer PENTAMAKS Fondaparinux compared with enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism after elective knee surgery. N Engl J Med 2001; 345:1305-10.

Pacients: 1049 Estudiats eficàcia: 724. Edat mitjana 68 anys

Fondaparinux 2,5 mg/ 24h 6h postop vs enoxaparina 30 mg/12h post-op

Durada de tractament: assaig 9 dies. 41% profilaxis prolongada

Hemorràgies greus: zona quirúrgica en el 78% dels casos

Resultats Anàlisis eficàcia MITT	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30 mg/12h	RAR	RRR	P	NNT (IC 95%)
ETV (variable composta) dia 11	12,5%	27,8%	-15,3%	-55%	<0,001	6,5 (4,5-10,7)
-TVP asimptomàtica proximal	2,4%	5,4%	-3,0%	-55,5%	Ns	--
-TVP asimptomàtica distal	9,4%	21,3%	-11,9%	-55,8	<0,001	no fet
-TVP simptomàtica + EP	0,6%	1,4%	-0,8%	-57 %	Ns	--
EP fatal dia 49	0,2%	0,2%	0%	0%	--	--
Hemorràgia: índex sagnat >=2	1,7%	0%	+1,7%	--	<0,05	NNH:59

RAR: Reducció Absoluta Risc

RRR: Reducció Relativa Risc

NNT: nombre de pacients necessaris per produir 1 unitat addicional d'eficàcia

Ns: No significatiu p>0,05

uesito significatives pel tromboembolisme simptomàtic.

Anàlisi crítica dels estudis primaris:

S'han publicat varis articles de revisió crítica:

- Monreal M: *Fondaparinux en la profilaxis de la uesito ¿Una revolución?* *Med Clin (Bar)* 2003; 120(20):775-6.
- Lowe GDO: *Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: is fondaparinux an advance?* *Lancet* 2003; 362: 504-5
- Lalourcey L: *The design if venous thromboembolism prophylaxis trials: is enoxaparin more active than fondaprinux?* *Int J Clin Pract* 2003; 57(4): 284-94
- Hughes SJ. *Fondaparinux requires further study before firm recommendation.* *Arch Intern med* 2003; 163,4.
- Anonimo. *Fondaparinux en prevention des embolies pulmonaires , pas mieux qu'une HBPM.* *Rev Prescrire.* 2002; 323, 22: 652
- EMEA, 2002. CPMP/115/02. *Scientific discussion about Fondaparinux.*

A-La variable principal d'eficàcia és una variable composta. És correcte?

L'objectiu primari o principal dels estudis es medeixen amb una variable composta, que denominen Episodis de Tromboembolisme venòs (ETV) al dia 11. (En anglés:

“*Venous Thromboembolic events (VTE)*”) Aquesta variable està composta de les següents variables agregades:

- Tromboembolisme venòs profund (TVP) asimptomàtic proximal
- Tromboembolisme venòs profund (TVP) asimptomàtic distal
- Episodis de Tromboembolisme venòs (ETV) simptomàtic, que inclou l'Embolisme Pulmonar (EP)

La variable és una mescla de variables intermedies i de variables finals clíniques. El pes de la variable intermèdia és molt superior al pes de la variable final clínica. A més, els resultats són contradictoris: analitzades per separat, les variables afavoreixen el Fondaparinux, mentre que les variables clíniques no mostren diferències o afavoreixen l'Enoxaparina.

L'informe de l'EMEA troba que al dia 49 es presenten un 1,7 % de ETV simptomàtics amb Fondaparinux i solament un 1,2 % amb Enoxaparina. Una possible explicació és que en els assajos, una proporció més alta dels pacients amb Enoxaparina (11,9%) han rebut tractament actiu del TVP que en el grup de Fondaparinux (6,2%). De tota manera quan s'analitzen les dades dels pacients a qui no es va practicar venografia i que per tant no presenten aquest esbiaix, trobem que el ETV simptomàtic és un 1,3 % per fondaparinux i un 1,0 % per enoxaparina. (EMEA 2003; CPMP 115/02)

B-Variable principal d'eficàcia, predictora d'episodis clínics?

Un punt important és que la TVP asimptomàtica proximal i distal en els assajos, és diagnòstica per venografia, que no és la tècnica més emprada a la clínica. La major part de les TVP asimptomàtiques es resolten espontàniament i, per tant, és difícil traduir-les com a benefici clínic.

Un metanàlisi estudia la freqüència de TVP simptomàtica i també asimptomàtica en un total de 1724 pacients sotmesos a cirurgia electiva de maluc o de genoll. (Leclerc et al. *The incidence of symptomatic venous thromboembolism after enoxaparin prophylaxis in lower extremity arthroplasty. A cohort study of 1984 patients. Chest 1998; 114:115S-8S*).

La freqüència de TVP simptomàtica fou del 2,7%, però la freqüència de TVP per flebografia fou del 19,6%. Així doncs, més del 15% de pacients varen desenvolupar una TVP que no va donar peu a signes ni símptomes clínics.

En general, la TVP no significa un problema greu ja que es diagnòstica i es tracta. El problema rau en aquest 15% de pacients que es donen d'alta amb una TVP asimptomàtica. En la majoria de casos no donarà símptomes a curt ni a llarg plaç, però no es pot oblidar que pot ser l'origen d'una EP mortal, d'un síndrome post-trombòtic i de recidives tromboembòliques.

LA TVP asimptomàtica **proximal** és la que més relacionada pot estar amb la producció d'esdeveniments clínics, però justament en aquesta variable els resultats són més modestos que en la **distal** i, en un dels assajos, és favorable a enoxaparina.

Aquesta és l'opinió d'un company expert en aquest tema:

“*Ciertamente, una disminución (por muy importante que sea) en la frecuencia de TVP tibial asintomática representa un resultado limitado si no se acompaña de una disminución paralela en la frecuencia de TVP y/o EP sintomáticas, ni en mortalidad. Pero hay que tener en cuenta que la práctica sistemática de una flebografía a los pocos días de la intervención (como se realiza en la mayoría de ensayos clínicos) no reproduce la práctica clínica habitual.*” (M Monreal. *Fondaparinux en la profilaxis de la trombosis en cirugía ortopédica. ¿Una revolución? Med Clin (Bar) 2003;120(20):775-6*)

La qüestió continua sent l'anàlisi dels resultats d'eficàcia:

“Fondaparinux redueix en un 50% l'aparició de fenòmens tromboembòlics en cirurgia major traumatològica.”

Qüestions:

A quin percentatge ens referim?

RRR (Reducció Relativa del Risc) o RAR (Reducció Absoluta del Risc)

Quin tipus de variable fem servir a l'analitzar els resultats?

TEV: global – distal – proximal – símptomàtic – asimptomàtic

EP

Mortalitat

- Si analitzem de manera crítica els resultats dels assajos clínics referents a cirurgia electiva de maluc o fractura veiem:

TVP GLOBAL			TVP SÍMPTOMÀTICA		
Enoxaparina	Fondaparinux	RAR	enoxaparina	Fondaparinux	RAR
9,2	4,1	-5,2	0,27	0,44	+0,17
19,1	8,3	-10,8	0,5	0,5	0
8,3	6,1	-2,1	0,1	0,9	+0,8

TVP distal venografia			TVP proximal venografia		
Enoxaparina	Fondaparinux	RAR	enoxaparina	Fondaparinux	RAR
7	3	-4	2,5	0,7	-1,8
15	6,7	-8,3	4,3	0,9	-3,4
6,7	4,3	-2,4	1,2	1,7	+0,5

No es troben diferències en mortalitat ni en embolisme pulmonar

- Si analitzem de manera crítica els resultats de l'assaig clínic referent a artroplàstia de genoll, veiem:

TVP GLOBAL			TVP SÍMPTOMÀTICA		
Enoxaparina	Fondaparinux	RAR	enoxaparina	fondaparinux	RAR
27,8	12,5	-15,3	1,4	0,6	-0,8

TVP distal venografia			TVP proximal venografia		
Enoxaparina	Fondaparinux	RAR	enoxaparina	fondaparinux	RAR
21,3	9,4	-11,9	5,4	2,4	-3

No es troben diferències en mortalitat ni en embolisme pulmonar. Major sagnat en el grup de fondaparinux.

Utilització de variables finals:

L'utilització d'una variable final com TVP o EP símptomàtica o EP mortal, requereixen, per a poder trobar diferències significatives, un nombre molt alt de pacients, amb la qual cosa el cost dels assajos seria inasumible.

Una alternativa seria demostrar que els pacients amb TVP asimptomàtica tenen (sense tractament) una major mortalitat que els pacients sense TVP, suposadament degut a una major freqüència de EP. Però un plantejament així suposaria un problema ètic doncs no tractariem una TVP pel sol fet de no haver mostrat símptomes.

C-Seguretat:

-Hemorràgies

“... sense augment del risc hemorràgic”

A quin percentatge ens referim?

RRR o RAR

- Si analitzem de manera crítica els resultats dels assajos clínics referents a seguretat, veiem:
S'ha analitzat una variable intermitja com és l'índex de sangnat, que és igual a transfusió de 2 concentrats d'hematies + diferència hemoglobina.
Els resultats mostren un major risc de sangnat per Fondaparinux. Taules

HEMORRÀGIES				
	enoxaparina	fondaparinux	RAR	RRR
Maluc	2,6	3,7	+0,9	+30%
Fémur	1,9	1,8	-0,1	-5%
Maluc	0,7	2	+1,3	+65%
Genoll	0	1,7	+1,7	+100%

Metanàlisi Turpie 2002. Risc de sangnat major					
	Enoxaparina	Fondaparinux	p	RAR (IC95%)	NNH(IC95%)*
Esdeveniments hemorràgics majors	1,7%	2,7%	0,008	+0,9%(0,24-1,59)	109 (63-417)
Hemorràgies amb índex de sangnat ≥ 2	1,5%	2,3%	0,009	+0,9% (0,23-1,5)	116 (67-437)

Moments de l'hemorràgia: “zona operatòria”: 85-90% (1); 64-70% (2); 78% (3)

Pel que fa a seguretat, el metanàlisi ens mostra que de 7344 pacients, la mortalitat dins els primers 11 dies fou de 15 pacients (0,4%) amb fondaparinux i 21 pacients (0,6%) amb enoxaparina. Al final dels 49 dies de seguiment les xifres foren de 48 pacients (1,3%) i 52 (1,4%) respectivament.

Pel que fa a les necessitats transfusionals, 1950 pacients (54%) amb fondaparinux i 1864 (51,5%) amb enoxaparina varen rebre , almenys, una bossa de sang. Dos pacients amb enoxaparina (cap amb fondaparinux) desenvoluparen una hemorràgia sobre un organ crític, un dels quals va morir.

Dotze pacients (0,3%) amb fondaparinux i 8 (0,2%) amb enoxaparina patiren una hemorràgia que va requerir una reintervenció.

- Pacients fràgils

En el metanàlisi que inclou els 4 assajos clínics i segons un informe de l'EMEA 2002, el nivell més alt de sangnat es relaciona inversament amb la funció renal, amb el pes i directament amb l'edat. Per a tots els pacients tractats amb fondaparinux, la incidència de sangnat major fou d'un 2,8% en la població fràgil (edat > 75 anys i/o pes <50 Kg i/o Cl Cr < 50 ml/min) i d'un 1,9% en pacients no fràgils. (verure gràfica annexa informe EMEA)

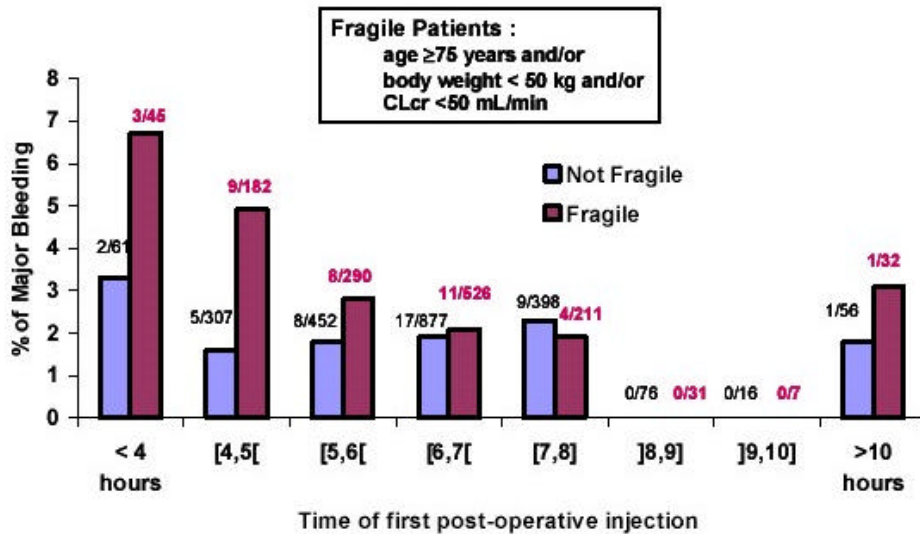


Figure 1. Major Bleeding from First Active Dose by Time of First Active Post-operative Dose and Fragileness All Fondaparinux sodium 2.5 mg Treated Patients

-Hematomes Epidurals

Els pacients amb anestèsia epidural han estat exclosos de la major part dels assajos clínics, per tant, no es coneixen dades precises de l'augment de risc hemorràgic local. A la pràctica, alerta amb el possible hematoma espinal i la possibilitat de no reversibilitat de l'efecte anticoagulant. Actualment, moltes intervencions es realitzen amb aquesta tècnica anestèsica. A més a més, en molts centres, els pacients intervinguts d'artroplàstia de genoll, continuen durant 48 hores del postoperatori amb analgèsia epidural controlada pel pacient (PCA). A nivell pràctic, es recomana, no emprar Fondaparinux en els pacients en que es tingui previst cateterisme epidural prolongat. (Pacients en que es mantè el catèter epidural després de la intervenció).

-Trombocitopènia.

Similar a enoxaparina i fondaparinux. S'estima un 2,9 % de trombocitopènia moderada i un 0,2 % de trombocitopènia greu (menys de 50.000 plaquetes/mm³). En els 4 assajos publicats i el metanàlisi no apareixen diferències en aquest aspecte malgrat la no interacció de fondaparinux amb el factor 4 plaquetar.

-Sobredosis

El sulfat de protamina no ha resultat efectiu neutralitzant els efectes anticoagulants del fondaparinux (Rosenberg, 2001). En cas d'una sobredosis cal suspendre el tractament i considerar un tractament d'hemostàsia quirúrgica, transfusió o plasmafèresi. S'ha estudiat l'eficàcia del factor VII activat recombinant (rVIIa, NovoSeven[®]) com a agent neutralitzant (Bijsterveld NR, 2002).

-Precaucions d'administració

-Durada de la profilaxi.

Els estudis valoren la profilaxi amb 9 dies de tractament (durada màxima actualment autoritzada a fitxa tècnica), pero **el 41 %** va rebre profilaxis prolongada després amb altres fàrmacs. Es desconeix com pot influir aquest fet en els resultats d'eficàcia i seguretat.

Els estudis valoren la profilaxi amb 9 dies de tractament, pero actualment la pràctica habitual és allargar 3-4 setmanes la profilaxi, sobre tot en pacients de sobrepès i deambulació bipodal ajornada.

-Moment de l'administració

Inici, al menys, 6 hores després de la intervenció.

ESTUDI ECONÒMIC

Segons el Panorama Actual del Medicamento (PAM 2002; 26 (258):935-50), els costos directes de tractament diaris són els següents considerant el PVP + IVA:

Dosis/dia i cost	Fondaparinux	Enoxaparina	Bemiparina	Dalteparina	Nadroparina	Tinzaparina
Dosi	2,5 mg	40 mg	3500 UI	5000 UI	5700 UI	4500 UI
Cost 10 dies €	141	44	42	42	44	52
Cost 9 dies €	127	39	38	38	40	46

El preu de fondaparinux per dia de tractament és unes 3-4 vegades el de qualsevol HBPM. Si considerem que el tractament habitual per aquestes patologies és de 30 dies (només 9 dies acceptats per fondaparinux), el cost final encara és molt més elevat si el tractament amb fondaparinux s'allarga fins a 1 mes. (hi ha estudis al respecte)

Cost tractament 30 dies	Cost final	% incremental
HBPM 30 dies	123 €	
Fondaparinux 9 dies	127 €	1,6 cops
HBPM 21 dies	93 € 220 €	165 %
Fondaparinux 30 dies	423 €	3,1 cops 318 %

Preus utilitzats: HBPM 4 €/dosis (PVP + IVA)
 Fondaparinux 14,1 €/dosis (PVP+IVA)

Cost eficàcia incremental

Es calcula segons el NNT (número de pacients a tractar per augmentar una unitat de eficàcia), valorant el cost d'un tractament incremental x nombre de pacients necessaris per a produir una unitat d'eficàcia (NNT).

Cost incremental 9 dies de tractament:

$$\text{cost fondaparinux (127€)} - \text{cost HBPM (39€)} = 88 \text{ €}$$

Cost eficàcia incremental segons el metanàlisi de Turpie 2002. 9 dies de tractament	
	NNT (IC 95%) Valor mitjà
Evitar una TVP venogràfica	15,5 (13-20) 1364 €
Evitar una TVP venogràfica proximal	64,1 (43-125) 5640 €
El cost per a evitar una TVP clínica no es pot calcular ja que no hi ha diferències demostrables en el metanàlisi.	

El cost incremental, cost per evitar una TVP venogràfica proximal, la més propera a una TVP clínica és de l'ordre de 5640 €. Si considerem el tractament de 30 dies, el cost incremental augmentaria molt considerablement si es realitzés amb fondaparinux tot el període (pràctica no autoritzada actualment).

Conclusions

Fondaparinux és un anticoagulant de síntesi química relacionat amb les heparines, que s'uneix selectivament a l'antitrombina III.

Presenta més eficàcia que les HBPM en la prevenció de TVE, sobre tot en els asimptomàtics però no mostra diferències quant a TVE simptomàtiques ni EP ni mortalitat. Presenta un lleuger major risc hemorràgic que les HBPM, no es pot neutralitzar la sobredosis amb protamina i hi ha un grup de pacients fràgils on no es recomana la seva administració: < 50 Kg, funció renal alterada i tendència hemorràgica.

La seva duració màxima és de 9 dies, hi ha poca experiència i el seu cost és més elevat. En aquells pacients on s'indiqui la prolongació de la profilaxis a 30 dies, cal fer-la amb una HBPM i la primera dosi de fondaparinux ha d'administra-se 6 hores després de la IQ.

¿Inclusió a la Guia Farmacoterapèutica?

Aplicació de l'evidència:

Visió global de la patologia: avaluar les dades aportades a la revisió anterior.

Situació clínica real del fàrmac a avaluar:

- eficàcia
- efectivitat
- seguretat

Estudi econòmic:

- cost i eficàcia incremental
- estimar impacte econòmic

Recomanacions d'ús a la pràctica diària:

- estudiar condicions d'ús en el nostre àmbit.

Decisió:

- anàlisi conjunt de decisió

ANNEX

Aplicació clínica dels fàrmacs

DURADA DE LA PROFILAXIS AMB HBPM

-Durada de la profilaxi amb heparina de baix pes molecular (HBPM)

Es disposa de varis assajos realitzats amb HBPM, que aporten dades sobre el tema. Els seus resultats s'han publicat en tres metanàlisis que comparen HBPM i placebo en pròtesis de maluc i/o genoll.

El primer (*Eikelboom JW, 2001*), analitza els resultats de 9 assajos clínics. Conclou que la prolongació de la profilaxi amb HBPM durant un període mig de 30-42 dies redueix el risc de malaltia tromboembòlica sintomàtica en un 2 %. La reducció és més gran en els pacients de **pròtesi de maluc (-2,9 %)** i molt petita en els de **pròtesi de genoll (-0,4%)**. La trombosi no simptomàtica detectada per venografia disminueix de 19,6 % a 9,6 % (reducció absoluta del 10 %). La prolongació de profilaxi no augmenta l'aparició d'hemorràgies majors però sí les menors (+ 1,2 %).

L'altre metanàlisi (*Hull RD 2002*), avalua 6 assajos clínics de pacients intervinguts de **pròtesi de maluc**. Compara la profilaxi durant l'hospitalització (6 a 14 dies), comparada amb la seva prolongació extrahospitalària durant 19-29 dies addicionals. El resultat és una reducció del risc absolut de trombosi venosa profunda del -14,6 %, de trombosi proximal del -8,2 % i de **trombosi simptomàtica del -2,8 %**. No es va reduir la mortalitat ni tampoc s'augmentà el risc d'hemorràgies majors ni de trombocitopènia.

Un tercer metanàlisi (*O'Donnell 2003*) s'ha publicat recentment, realitzat sobre cirurgia electiva de **pròtesi de maluc**, i ofereix uns resultats similars: disminució de trombosi sintomàtica en **-1,56 %** (IC:-0,2 a +3,3), embolisme pulmonar **-0,36%** (IC:-0,3 a +1,4) i embolisme pulmonar fatal **-0,09%**,

A partir d'aquestes dades (*Castells, 2002*) i que la malaltia tromboembòlica té una corba de presentació bimodal, amb un segon pic cap al tretzè dia del postoperatori (*Gil E, 2001*), alguns autors recomanen la **prolongació de la profilaxi en pròtesis de maluc durant 4-6 setmanes després de la cirurgia, però ajustada a situacions concretes**. Així, en (*Rev. Prescrire, 2002*), es recomana prolongar la profilaxi en pacients amb antecedents de malaltia tromboembòlica i en pacients de més de 65 anys amb obesitat o amb immobilització prolongada; altres (*Gil E, 2001*) consideren a més a més factors com la presència de malalties infeccioses o neoplàsiques. L'*ACCP consensus conference* proposa un nivell de recomanació A1 a la profilaxi durante 1-10 dies i A2 a la seva prolongació fins a 29-35 dies (*Chest, 1998*).

-Durada de la profilaxi amb Fondaparinux

Es planteja quina és la durada òptima de la profilaxi de la malaltia tromboembòlica amb Fondaparinux. Aquest és un tema rellevant ja que en els 4 assajos realitzats amb Fondaparinux *versus* Enoxaparina la durada de la profilaxi és de 9 dies i a la fitxa tècnica del Fondaparinux s'estableix que 9 dies es la durada màxima.

D'altra banda, un nombre important de pacients d'aquests assajos (41 %) allarguen la profilaxi després dels 9 dies amb heparina fraccionada o altres fàrmacs, encara que en aquests estudis no s'especifica durant quant de temps més ha de prolongar-se ni si aquest fet afecta els resultats finals d'eficàcia i seguretat.

Es disposa d'un únic estudi que compara Fondaparinux en profilaxi curta de 6-8 dies *versus* prolongació de profilaxis de 19-23 dies addicionals (Ref Eriksson 2003). La prolongació de la profilaxi durant aquest període es compara amb placebo i no amb HBPM. El resultat és una reducció de del tromboembolisme simptomàtic en la profilaxi prolongada de 2,7 % vs 0,3%, però amb un risc de sangnat més elevat (2,5 % vs 0,6 %).

Una revisió crítica publicada en Lancet recentment (Lowe GDO 2003), destaca l'alta proporció de pacients que en el grup de profilaxi curta de Fondaparinux es diagnostica tromboembolisme asimptomàtic (35%) a les setmanes, possiblement degut a l'efecte rebot, la qual cosa posa en dubte l'eficàcia de la profilaxi curta aplicada als assajos clínics.

Ref.

Eikelboom JW et al: Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001, 358:9-15

Hull Rd et al: Extended out-of-hospital Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis against Deep Venous Thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review, Low Ann Intern Med 2002; 135:858-869

Castells X, Vallano A. Prolongación de la profilaxis de la tromboembolia venosa tras hospitalización. Med Clin (Barc) 2002, 119: 73-4

Gil E Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía de cadera y rodilla.. Rev Ortoped Traumatol 2001, 2: 137-43

Anon: Fondaparinux. en prévention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'une HBMP. Prescrire 2002; 22 (232): 652-655.

Clagett CP et al Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 1998, 114, 5

Eriksson BI et al Influence of the duration of fondaparinux prophylaxis in preventing venous thromboembolism following hip fracture surgery. Abstract J Am Geriatr Soc 2003; 53 siup 4. S187

Eriksson BI et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. Arch Intern Med 2003; 163: 1337-42

O'Donnell M: Reduction of out-of hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboembolism by extended thromboprophylaxis with LMWP following elective hip arthroplasty. A systematic review. Arch Intern Med 2003; 2163: 1362-66

Lowe GDO: Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: is fondaparinux an advance? Lancet 2003; 362: 504- 5