

Läkemedel: Fondaparinux (Arixtra)
Företag: Sanofi-Synthelabo AB
Godkänt för försäljning: 2002-03-21
Publicerat på Janus webb: 2004-02-04



Utlåtande från expertgruppen för plasmaprodukter och vissa antitrombotiska läkemedel

Fondaparinux (Arixtra) är först i en ny klass av antitrombotiska läkemedel, som nu genomgår omfattande kliniska prövningar. Fondaparinux har en trombosprofylaktisk effekt vid ortopedisk knä- och höftkirurgi, men en ökad blödning har registrerats i ett par studier jämfört med lågmolekylärt heparin. Det är ännu för tidigt att bedöma om fondaparinux har fördelar framför etablerade trombosprofylaktiska medel.

Ingen fördel med fondaparinux som trombosprofylax

Sammanfattning

Fondaparinux (2,5 mg/dag) minskar venografiskt upptäckt ”venös tromboembolism” – en surrogatvariabel för klinisk tromboembolism – i samband med ortopedisk kirurgi jämfört med det lågmolekylära heparinet enoxaparin. Samtidigt förefaller fondaparinux öka risken för allvarliga blödningskomplikationer jämfört med enoxaparin. Relevanta kliniska effekter på symtomatisk venös tromboembolisk sjukdom är ofullständigt undersökta.

Validiteten av venografisk djup ventrombos som surrogatvariabel för lungemboli och kliniskt betydelsefulla djupa ventromboser är kontroversiell. Studieupplägget med systematisk venografisk undersökning av alla patienter gör det svårt att utvärdera om fondaparinux påverkar komplikationer av klinisk betydelse, eftersom fortsatt handläggning av patienten påverkas av undersökningen.

Det jämförda medlet enoxaparin administrerades oftast postoperativt. Men enligt svenska behandlingsrekommendationer ska det ges preoperativt. Därmed kvarstår osäkerhet om hur effektivt fondaparinux är i jämförelse med enoxaparin när detta ges enligt svenska riktlinjer.

Betydelsen av skillnaden i verkningsmekanism för fondaparinux jämfört med andra lågmolekylära hepariner är oklar. Det finns ingen utprövad antidot vid blödningskomplikationer. Studier av patienter som tidigare utvecklat allergiska reaktioner mot andra hepariner eller heparininducerad trombocytopeni saknas.

Dokumentation för fondaparinux avseende profylax mot kliniskt signifikant (symtomatisk) tromboembolisk sjukdom och hälsoekonomisk utvärdering saknas. En enkel jämförelse av kostnader för att förhindra en asymtomatisk surrogathändelse och extrapolering till de mycket mer sällsynta kliniskt betydelsefulla händelserna visar att byte från enoxaparin till fondaparinux medför avsevärda marginalkostnader. Dessutom medför fondaparinuxbehandling en ökad risk för blödningar.

Därmed har fondaparinux inte visat en mer fördelaktig risk/nytta profil än jämförelsemedlet enoxaparin enligt vår bedömning av befintliga data.

Plus:

- Dokumentationen för trombosprofylaktisk effekt i samband med ortopedisk kirurgi är god avseende sedvanliga surrogatmarkörer.

Minus:

- Relevanta kliniska effekter (symtomatiska venösa tromboser och lungemboli) i postoperativt skede är ofullständigt undersökta.
- Elimineringen sker huvudsakligen via njurarna, vilket kräver monitorering av njurfunktion och eventuell dosjustering.
- Det finns ingen utprövad antidot vid blödningskomplikationer.
- Fondaparinux är betydligt dyrare än enoxaparin vid en veckas behandling som trombosprofylax i samband med ortopedisk kirurgi.

Bakgrund

Förekomsten av venösa tromboembolier (venografisk diagnos) i samband med större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna, till exempel höftfrakturkirurgi, samt knä- och höftledsplastik uppges vara 16-47 procent även under profylax med heparin, lågmolekylärt heparin eller warfarin.

En liten andel av dessa patienter utvecklar livshotande komplikationer såsom lungembolier. Lågmolekylära heparinpreparat används ofta för perioperativ trombosprofylax.

Fondaparinux, en syntetisk pentasackarid som binds selektivt till antitrombin III, har utvecklats som ett alternativ till dessa [1, 2]. Preparatet registrerades genom ömsesidigt godkännande av EU den 21 mars 2002.

Indikation och dosering

Fondaparinux har indikationen profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi.

Rekommenderad dosering är 2,5 mg en gång dagligen subkutant. Den första dosen skall ges först 6 timmar efter avslutad operation och under förutsättning att god hemostas har etablerats. Denna fördröjning är extra viktig för patienter med hög ålder (>75 år), låg kroppsvikt (<50 kg) eller nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) som annars löper större risk för blödningar.

Behandlingen bör pågå i åtminstone 5-9 dagar. Effekt och säkerhet har inte studerats hos patienter under 17 år eller vid behandling längre än 23 dagar.

Farmakologiska data

Fondaparinux är en syntetisk pentasackarid som selektivt hämmar aktiverad faktor X (faktor Xa) [2-4]. Molekylen är en syntetisk kopia av den del av heparin som binder till antitrombin III. Därigenom potentierar den endogena neutraliseringen av faktor Xa, vilket i sin tur leder till minskad trombinbildning.

Skillnaden heparin, lågmolekylärt heparin och fondaparinux

Heparin-antitrombinkomplexet hämmar faktor IIa (trombin), IXa, Xa, XIa och XIIa [5]. Längden av polysackaridkedjan avgör affiniteten till olika substrat. Lågmolekylärt heparin har oftast kedjor bestående av 13-22 sackarider och detta ger anti-Xa:antitrombin kvoter mellan 2:1 och 4:1. Till skillnad från övriga hepariner, hämmar fondaparinux faktor Xa utan att hämma övriga enzymer [2-4, 6].

Fondaparinux interagerar inte med trombocyter och/eller trombocytfaktor 4 [2, 7], en effekt som kan begränsa användning av heparin och lågmolekylärt heparin på grund av utveckling av allergiska reaktioner (klåda, andningsbesvär eller i sällsynta fall chock) eller immunologiskt medierad trombocytopeni med specifika antikroppar mot heparin-trombocytfaktor 4 komplexet (HIT, heparininducerad trombos och trombocytopeni).

Fondaparinux visade ingen korsreaktivitet mot antikroppar i serum från patienter med känd heparininducerad trombocytopeni [8].

Farmakokinetiska egenskaper

Fondaparinux absorberas snabbt efter subkutan administrering och biotillgängligheten är 100 procent [2]. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 2 timmar. Efter upprepad dosering en gång dagligen uppnås koncentrationsjämvikt inom 3-4 dygn. Distributionsvolymen är begränsad (7-11 L). Medlet binds inte i signifikant grad till plasmaproteiner enligt produktresumén [1, 2].

Fondaparinux verkar inte metaboliseras i kroppen, och utsöndras till 64-77 procent via njurarna i oförändrad form [2, 3]. Halveringstiden för elimination ($t_{1/2}$) är relaterad till njurfunktion. Enligt data från företaget är $t_{1/2}$ 17 timmar hos unga friska individer och cirka 21 timmar hos äldre friska individer. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) ökar $t_{1/2}$ till cirka 29 timmar och hos gravt njursjuka beräknas $t_{1/2}$ till 72 timmar; medlet är kontraindicerat till dessa patienter [2].

Kliniska prövningar

I en fas II-studie [9] har fondaparinux (0,75, 1,5, 3,0, 6,0 och 8,0 mg/dag postoperativt) jämförts med enoxaparin, ett lågmolekylärt heparin (30 mg två gånger dagligen postoperativt) avseende trombosprofylax vid höftplastik hos 933 patienter.

Behandlingsdurationen var 5-10 dagar och ”venös tromboembolism” (symtomatiska eller asymtomatiska venösa tromboser och/eller lungemboli) utgjorde det primära effektmåttet. Alla patienter undersöktes med bilateral flebografi mellan dag 5-11 för diagnostik av djup ventrombos.

Resultat från 593 patienter redovisades. Det stora bortfallet (36 %) förklarades huvudsakligen av tekniska problem med flebografiundersökningarna. Fondaparinux visade en dosberoende effekt som trombosprofylax. Effekt och blödningsrisk var jämförbar med enoxaparin för 3 mg fondaparinux. Studiearmarna med fondaparinux 6,0 och 8,0 mg avbröts i förtid på grund av kraftigt ökad incidens av allvarliga blödningar.

Fyra multicenter studier med rekommenderad dos

Fondaparinux har jämförts med enoxaparin avseende trombosprofylax vid ortopedisk kirurgi i fyra dubbelblinda randomiserade multicenterstudier [10-13].

Upplägget av studierna var lika som i referens [9] när det gäller behandlingsduration, bilateral flebografi och effekt- och säkerhetsmått. Primärt effektmått var flebografiskt diagnostiserad tromboembolisk händelse. Primärt säkerhetsmått var allvarliga blödningar, definierat som fatal blödning, blödning i kritiskt organ, blödning ledande till reoperation eller blödningsindex (mellanskillnaden för hemoglobinvärde i g/L före och efter operation plus antal enheter transfunderat blod) större än 2.

Fondaparinux 2,5 mg dagligen postoperativt (start tidigast 6 timmar efter operation) användes i alla studier. Enoxaparindoseringen varierade dock mellan studierna. Enligt Fass rekommenderas doseringen 40 mg x 1, med start 12 timmar innan kirurgi för profylax av tromboembolism i samband med ortopediska ingrepp. Vidare handläggning av patienter med positiva fynd vid flebografi avgjordes av den behandlande läkaren utan systematisk uppföljning. Studiernas resultat sammanfattas i Tabell 1 och 2.

Penthifra

I den första studien [11] (Penthifra) randomiserades 1 711 patienter i samband med höftfrakturkirurgi till fondaparinux eller enoxaparin 40 mg dagligen (start 12 timmar före operation, enligt rekommendation för denna indikation). En stor del av patienterna (74 %) fick dock enoxaparin först efter operationen på grund av tidigare lagda operationer och regional anestesi.

Endast 1 250 av de 1 711 patienterna ingick i resultatanalysen (26 % bortfall). Förekomsten av ”venös tromboembolism” var signifikant lägre med fondaparinux jämfört med enoxaparin ($p < 0,001$). Effekten var oberoende av ålder, kön, kroppsvikt, tidigare tromboembolier eller typ av fraktur/kirurgiskt ingrepp. Huvuddelen av effekten utgjordes av färre asymtomatiska distala djupa ventromboser. Ingen skillnad mellan behandlingarna kunde påvisas avseende symtomatiska venösa tromboser eller lungembolier.

Allvarliga blödningar var lika vanliga i båda behandlingsgrupperna. Fler mindre allvarliga blödningar inträffade i fondaparinuxgruppen ($p < 0,02$).

Pentamaks

I den andra studien [10] (Pentamaks) randomiserades 1 049 patienter som genomgick knäledsplastik till fondaparinux eller enoxaparin 30 mg två gånger dagligen, med start postoperativt för båda medlen. Studien hade ett bortfall på 31 procent.

Förekomsten av ”venös tromboembolism” var signifikant lägre med fondaparinux jämfört med enoxaparin ($p < 0,001$). Ingen signifikant skillnad kunde ses i symtomatiska djupa ventromboser. Fler allvarliga blödningar inträffade hos patienter som behandlats med fondaparinux jämfört med enoxaparin ($p < 0,01$).

Ephesus

I den tredje studien [12] (Ephesus) randomiserades 2 309 patienter som genomgick elektiv höftledsplastik och behandlades till fondaparinux eller enoxaparin 40 mg dagligen, med start preoperativt för enoxaparin. Ett bortfall på 21 procent rapporterades.

Fondaparinux minskade förekomsten av ”venös tromboembolism” jämfört med enoxaparin ($p < 0,0001$). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller symtomatiska djupa ventromboser eller allvarliga blödningar.

Pentathlon 2000

I den fjärde studien [13] (Pentathlon 2000) randomiserades 2 275 patienter som genomgick elektiv höftledsplastik till fondaparinux eller enoxaparin 30 mg två gånger dagligen, med start postoperativt för båda medlen. Primära effektmått analyserades hos 1 584 patienter (30 % bortfall).

I denna studie påvisades en tendens till lägre förekomst av ”venös tromboembolism” med fondaparinux jämfört med enoxaparin ($p = 0,099$). Det fanns inga signifikanta skillnader avseende symtomatiska djupa ventromboser eller allvarliga blödningar.

Låg frekvens lungemboli

Lungembolifrekvensen var låg i studierna (0,1-0,8 %) och man fann ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. Detta kan till stor del förklaras av studieupplägget. Alla patienter genomgick bilateral flebografi mellan dag 5-11 postoperativt, oberoende av symtom.

Flebografisk djup ventrombos behandlades enligt beslut från behandlande läkare vilket ledde till att få patienter utvecklade lungembolier. Dokumentation av val av behandling för dessa patienter saknas. Fondaparinux saknar således dokumentation rörande profylax av lungemboli.

Patienter med allergi mot heparin

Det finns ingen klinisk erfarenhet av fondaparinux hos patienter med allergiska reaktioner mot heparin och lågmolekylärt heparin då denna grupp är exkluderade i kliniska studier. Rekommendationen är att fondaparinux inte skall ges till patienter med HIT tills effekten är fullständigt belyst.

Övriga studier

Studier som utvärderar fondaparinux avseende behandling av akut djup ventrombos (Matisse DVT), akut hjärtinfarkt och instabil angina pågår. Matisse PE är en studie som utvärderat effekten av fondaparinux till medicinskt stabila patienter med lungemboli (publicerades november 2003) [14]. Studien är inte inkluderad i utvärderingen då medlet ännu inte är godkänt på indikationen behandling av lungemboli.

Penthifra Plus – en studie med förlängd trombosprofylax

I denna randomiserade, dubbelblinda, multicenter studie undersöktes effekten av en förlängd trombosprofylax med fondaparinux i samband med höftfrakturkirugi [15].

Sexhundra femtiosex patienter behandlades antingen med fondaparinux 2,5 mg sc dagligen eller med placebo i 19-23 dagar efter 6-8 dagars initial behandling med fondaparinux. Primära effekt- och säkerhetsmått var lika med tidigare studier. Studien hade ett bortfall på 34 procent.

”Venös tromboembolism” förekom hos 1,4 procent (3/208) i fondaparinuxgruppen jämfört med 35 procent (77/220) i placebogruppen ($p < 0,001$). Förekomsten av symtomatiska venösa tromboser var signifikant lägre i fondaparinuxgruppen (0,3%, 1/326) jämfört med placebo (2,7%, 9/330, $p = 0,02$). Fler allvarliga blödningar inträffade i fondaparinuxgruppen (2,4%, 8/326) än i placebogruppen (0,6%, 2/330, $p = 0,06$).

Indikationen förlängd trombosprofylax i samband med större ortopedisk kirurgi är inte aktuell för Sverige varför studien inte kommenteras i denna utvärdering.

Tabell 1. Förekomst av "venös tromboembolism", proximal djup ventrombos och symtomatisk venös tromboembolism i fyra randomiserade, dubbelblinda studier.				
Effektmått: • Studie (ref. nr)	Fondaparinux (%)	Enoxaparin (%)	Enoxaparinodos (mg)	Odds ratio ² (95% konfidensintervall)
”Venös tromboembolism” ¹				
• Ephesus (12)	4,1	9,2	40x1 (preop)	0,42 (0,27; 0,63)
• Penththlon (13)	6,1	8,3	30x2 (postop)	0,72 (0,48; 1,08)
• Penthifra (11)	8,3	19,1	40x1 (preop) ³	0,38 (0,27; 0,55)
• Pentamaks (10)	12,5	27,8	30x2 (postop)	0,37 (0,24; 0,54)
Poolad skattning	6,8	13,7		0,45 (0,37; 0,54)*
Proximal djup ventrombos¹				
• Ephesus (12)	0,7	2,5	40x1 (preop)	0,26 (0,09; 0,65)
• Penththlon (13)	1,7	1,2	30x2 (postop)	1,43 (0,59; 3,62)
• Penthifra (11)	0,9	4,3	40x1 (preop) ³	0,21 (0,07; 0,51)
• Pentamaks (10)	2,4	5,4	30x2 (postop)	0,44 (0,17; 1,03)
Poolad skattning	1,3	2,9		0,43 (0,27; 0,64)*
Symtomatisk venös tromboembolism				
• Ephesus (12)	0,4	0,3	40x1 (preop)	1,66 (0,40; 6,97)
• Penththlon (13)	1,0	0,1	30x2 (postop)	10,10 (1,29; 79,02)
• Penthifra (11)	0,5	0,5	40x1 (preop) ³	1,01 (0,25; 4,06)
• Pentamaks (10)	0,6	1,4	30x2 (postop)	0,43 (0,11; 1,69)
Poolad skattning	0,6	0,4		1,48 (0,76; 2,85)

¹ Symtomatiska venösa tromboser och asymtomatiska venösa tromboser diagnosticerade genom bilateral flebografi var primärt effektmått i alla studier.

² Omarbetat från referens 16.

³ Endast 26% av patienterna fick enoxaparin preoperativt, som planerat.

* $p < 0,001$.

Bortfallen i studierna (21-31%) anges i texten.

Tabell 2. Risk för allvarliga blödningar med fondaparinux och enoxaparin i jämförande studier och enoxaparin doser.

Effektmått: • Studie (ref. nr)	Fondaparinux (%)	Enoxaparin (%)	Enoxaparin dos (mg)	Odds ratio ² (95% konfidensintervall)
Allvarliga blödningar¹				
• Ephesus (12)	4,1	2,8	40x1 (preop)	1,48 (0,92; 2,42)
• Penththlon (13)	1,8	1,0	30x2 (postop)	1,84 (0,83; 4,23)
• Penthifra (11)	2,2	2,3	40x1 (preop) ³	0,96 (0,47; 1,95)
• Pentamaks (10)	2,1	0,2	30x2 (postop)	11,22 (1,62; 483,7)
Poolad skattning	2,7	1,7		1,54 (1,11; 2,16)†

¹ Primärt säkerhetsmått var allvarliga blödningar, definierat som fatal blödning, blödning i kritiskt organ, blödning ledande till reoperation eller blödningsindex (fall av hemoglobinvärde i g/L plus antal enheter transfunderat blod) större än 2.

² Omarbetad från referens 16

³ Endast 26% av patienterna fick enoxaparin preoperativt, som planerat.

† p<0,01.

Biverkningar

Den viktigaste biverkningen är en ökad risk för blödning framförallt på operationsstället, men även i övriga organsystem [2, 16]. Allvarliga blödningar kan förekomma [10-13]. Blödningsrisken är dosberoende [9]. Nedanstående sammanfattning baseras på 2,5 mg dagligen.

Data från kliniska studier visar en tendens till ökad blödningsrisk med fondaparinux jämfört med enoxaparin i de studerade doseringarna [16]. Sammanvägt visar studierna en signifikant, drygt femtioprocentig ökning av risken för allvarliga blödningar med fondaparinux jämfört med enoxaparin (tabell 2).

Protamin har ingen neutraliserande effekt [6]. Enligt data som nyligen presenterats på ett internationellt möte har fondaparinuxeffekten kunnat upphävas med rekombinant faktor VIIa injektion [17], vilket är mycket dyrbart.

Bland övriga vanliga biverkningar rapporteras anemi (19,6% i kliniska studier), ödem, förhöjda transaminaser (1,7% - 2,6% i olika studiepopulationer) [2]. Yrsel, huvudvärk, ostadighetskänsla, gastrointestinala besvär, hypotoni, hudutslag, pruritus, feber och trombocytopeni rapporteras bland mindre vanliga (<1/100) biverkningar av medlet.

I kliniska studier har måttlig trombocytopeni rapporterats hos 2,9 procent av patienter. Allvarlig trombocytopeni (<50 000/mm, 0,2%) och allergiska reaktioner är sällsynta [6]. Exakt frekvens är dock inte angiven.

Kontraindikationer

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), pågående kliniskt signifikant blödning, akut bakteriell endokardit eller känd överkänslighet mot beståndsdelar av medlet [2].

Försiktighet rekommenderas vid användning hos patienter med ökad blödningsrisk, epidural-/spinal anestesi, patienter som behandlas med andra läkemedel som kan påverka hemostas och koagulationssystemet (t.ex. acetylsalicylsyra, klopidogrel), äldre patienter, patienter med låg kroppsvikt (<50 kg), kraftigt nedsatt leverfunktion, samt patienter med trombocytopeni [2].

Interaktioner

Ökad blödningsrisk kan förväntas vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostas och koagulationssystemet (till exempel acetylsalicylsyra, klopidogrel).

I in-vitro studier hämmar fondaparinux inte CYP450-isoenzymer, varför betydelsefulla interaktioner med övriga läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer inte förväntas. Medlet påverkar inte farmakokinetiken för warfarin, acetylsalicylsyra, piroxikam eller digoxin [2].

Graviditetsdata

Medlet är i kategori B:2. Data från behandling av gravida kvinnor saknas.

Graviditetsdata

För närvarande finns ingen hälsoekonomisk utvärdering av fondaparinux i jämförelse med övriga preparat. Den absoluta riskreduktionen för fondaparinux avseende profylax av venografiskt upptäckt proximal djup ventrombos är 1,6 procent (sammansatta data, se tabell 1).

Beräknat NNT (number needed to treat) för att förhindra en sådan venografiskt upptäckt trombos är 62. Kostnaden blir tre gånger högre baserat på nedanstående prisuppgifter. Behandling av 62 patienter med fondaparinux istället för enoxaparin medför sannolikt ytterligare en allvarlig blödning, vilket försämrar medlets kostnadseffektivitet.

Nedanstående beräkningar baseras på prisuppgifter på Fass 2003.

Arixtra (fondaparinux) 2,5 mg en gång dagligen för trombosprofylax.

10 st förfyllda engångsprutor, 2,5 mg: 1034 kr. Sju dagars behandling beräknas kosta 724 kr.

Klexane (enoxaparin) 40 mg en gång dagligen för trombosprofylax.

10 st endossprutor, 40 mg: 382 kr. Sju dagars behandling beräknas kosta 268 kr.

NNT för förhindrande av kliniskt signifikant tromboembolisk sjukdom kan ej beräknas med tillgängliga data.

Seher Korkmaz
Specialistläkare

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

Referenser

1. Rosenberg, R., Redesigning heparin. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344: 673-675.
2. EMEA. Produktresumé Arixtra 2002.
3. Boneu, B., et al., Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thrombosis and Haemostasis* 1995;74:1468-1473.
4. Lormeau, J. and J. Herault, The effect of the synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation ex vivo is uniquely due to AIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74:1474-1477.
5. Hirsh, J et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl): 64S-94S.
6. Staff, D R E., ed. Fondaparinux. *Drugdex Drug Evaluations*. Drugdex System., ed. H.T.S.D. (Eds). Vol. 114 (expires 12/2002). 2001 Original publication , most recent revision 03/2002, Micromedex, Greenwood Village, Colorado.
7. Messmore, H L Jr., et al. In vitro studies of the interaction of heparin, low molecular weight heparin and heparinoids with platelets. *Ann N Y Acad Sci*, 1989; 556: 217-32.
8. Amiral, J. 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: 114-7.
9. Turpie A G, Gallus A S, Hoek J A. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med*, 2001; 344: 619-25.
10. Bauer, K A, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305-10.
11. Eriksson, B I et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1298-304.
12. Lassen M R, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
13. Turpie, A G et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721-6.
14. Buller H R et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-702.
15. Eriksson, B I and M R Lassen, 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: 1337-42.
16. Bounameaux, H. and T. Pergener, Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet*, 2002; 359: 1710-1711.
17. Bijsterveld, N., et al. Neutralization of the anticoagulant effect of fondaparinux by recombinant activated factor VII in healthy male volunteers. in *Annual Meeting CHEST 2002*. 2002, Nov 7th., San Diego, CA.

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset den tillgängliga dokumentationen för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlets kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner i samarbete med redaktionen för Janus webb. Ansvarig utgivare är professor Lars L Gustafsson, ordförande i Läksak.