

Baggrundsnotat: Tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. maj 2014	Version: 1.0 Dok.nr: 157282 Offentliggjort: maj 2014

1 Formål

Formålet med baggrundsnotatet er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter, som gennemgår primær total hoftealloplastik (THA), primær total knæalloplastik (TKA) eller operation for proksimal femur fraktur (PFF). Desuden er formålet at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 RADS anbefalinger

Generelt

- Patienter som gennemgår primær total knæ- og hoftealloplastik eller operation for hoftebrud (proksimal femur fraktur) bør tilbydes medicinsk tromboseprofylakse ↑↑
- Patienter med tidligere venøs tromboemboli (højrisiko) skal tilbydes medicinsk tromboseprofylakse, men er ikke omfattet af kriterierne i behandlingsvejledning ✓

Valg af lægemiddel ved knæ- og hoftealloplastik

- *Dalteparin*, *enoxaparin*, *tinzaparin*, *apixaban* og *rivaroxaban* er ligeværdige 1. valg ↑↑
- *Dabigatran* kan anvendes, men er ikke 1. valg pga. risiko for manglende dosisreduktion hos ældre, ved visse interaktioner og ved moderat nedsat nyrefunktion ↑
- *Fondaparinux* kan anvendes, men er ikke 1. valg pga. større blødningsrisiko↑
- Acetylsalicylsyre frarådes som tromboseprofylakse pga. manglende dokumentation for effekt ↓↓

Valg af lægemiddel ved operation efter hoftebrud

- *Dalteparin* og *enoxaparin* er ligeværdige 1. valg ↑↑
- *Tinzaparin* bør ikke anvendes her pga. manglende dokumentation for effekt ↓
- *Apixaban*, *dabigatran* og *rivaroxaban* frarådes her pga. manglende dokumentation for effekt ↓↓
- *Fondaparinux* kan anvendes, men er ikke 1. valg pga. større blødningsrisiko↑
- Acetylsalicylsyre frarådes som tromboseprofylakse pga. manglende dokumentation for effekt ↓↓

Tidspunkt for start af medicinsk tromboseprofylakse (før eller efter operation)

- Ved knæ- og hoftealloplastik kan anvendes postoperativ frem for præoperativ start af medicinsk tromboseprofylakse (gælder alle lægemidler) ↑
- Ved mere end 12 timer til operation for hoftebrud anvendes præoperativ start af medicinsk tromboseprofylakse. Ellers postoperativt start √

Hvor lang tid der gives medicinsk tromboseprofylakse (profylakselængde)

- Medicinsk tromboseprofylakse anvendes for alle tre indikationer i højst 10 dage ↑
- Ved knæ- og hoftealloplastik gennemført i fast-track forløb anvendes ikke medicinsk tromboseprofylakse udover indlæggelsestiden (max 5 dage) ↑

2.1 Anvendte forkortelser og tegn

ALAT:	Alanin-aminotransferase (leverenzym)
ARR:	Absolut risikoreduktion
ASA:	Acetylsalicylsyre
DOS:	Dansk Ortopædkirurgisk Selskab
DVT:	Dyb Vene Trombose
HIT:	Heparin Induceret Trombocytopeni
LMWH:	Lavmolekylære hepariner (Low Molecular Weight Heparins)
NOAC:	Nye orale antikoagulantia (Novel Oral Anticoagulants)
NNH:	Number Needed to Harm
NNT:	Number Needed to Treat
NS:	Ikke statistisk signifikant forskel (Non Significant)
OR:	Odds-Ratio
PE:	Pulmonal (Lunge) Emboli
PFF:	Proksimal Femur Fraktur (hoftebrud)
RR:	Relativ Risiko
THA:	Primær Total HofteAlloplastik
TKA:	Primær Total KnæAlloplastik
VTE:	Venøs Trombo Emboli (DVT+PE)

↑↑	Stærk anbefaling for
↑	Svag anbefaling for
↓	Svag anbefaling imod
↓↓	Stærk anbefaling imod
√	God praksis

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Baggrundsnotatet omfatter tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter, som gennemgår primær total hofte alloplastik (THA), primær total knæalloplastik (TKA) og operation for proksimal femur fraktur (PFF).

Patienter som gennemgår revision af tidligere TKA eller THA eller patienter, som tidligere har haft en venøs tromboemboli (højrisiko-patienter), skal også have tromboseprofylakse, men er ikke omfattet af dette notat.

Symptomatisk Venøs tromboemboli (VTE) omfatter både symptomatisk Dyb Venetrombose (DVT) og Pulmonal Emboli (PE) og kan være en alvorlig komplikation ved de nævnte operationer, og risikoen kan være forøget i op til 1 år efter operation [1].

For årtier siden, da hofte- og knækirurgi var forbundet med flere ugers indlæggelse og langsom mobilisering, var incidensen af symptomatisk VTE uden tromboseprofylakse typisk omkring 20 %. Efter indførelse af medicinsk tromboseprofylakse er risikoen faldet markant. Studier fra 90'erne har desuden tydet på, at forlænget profylakse med lavmolekylære hepariner (LMWH) i op til 35 dage ved THA kunne nedsætte risikoen yderligere [2].

Gennem de sidste 10-15 år har mere skånsom anæstesi og kirurgi samt hurtigere mobilisering også reduceret frekvensen af symptomatisk VTE efter hofte- og knækirurgi. Det skønnes, at risikoen for symptomatisk VTE efter hofte- og knækirurgi uden tromboseprofylakse er faldet til ca. 4 %, hvilket som minimum halveres med tromboseprofylakse [3].

I Danmark viser epidemiologiske studier, at andelen af patienter, som udvikler symptomatisk VTE har været stabil i perioden 1997-2011 [4]. I dag diagnosticeres 1-1,3 % af alle THA og TKA patienter med symptomatisk VTE indenfor 90 dage efter operation [5,6]. Patienter med PFF har en risiko for symptomatisk VTE på samme niveau som ved TKA og THA [7]. Til sammenligning varierer frekvensen af symptomatisk VTE fra 0,4 % til 2,1 % i nyere randomiserede studier (RCT) af forlænget profylakse med LWMH (jf. afsnit 6.1).

Dansk Ortopædisk Selskab har i 2006 og 2008 udarbejdet referenceprogrammer for patienter som gennemgår de tre nævnte operative indgreb, hvoraf der fremgår anbefalinger for tromboseprofylakse [8,9]. Referenceprogrammerne afspejler den bedste evidens for profylakse på udgivelsestidspunktet, hvor man samtidig har kunnet vinde faglig opbakning.

I praksis har paradigmeskiftet omkring år 2000 med hurtig mobilisering af patienterne betydet, at de gennemsnitlige indlæggelsestider for alle tre patientkategorier er reduceret væsentligt [10]. En gennemsnitlig indlæggelse for en THA og TKA ligger i dag på 2-3 dage [11], mens den hos patienter med PFF ligger på 7-10 dage.

Et tilsvarende fald ses i længden af den medicinske tromboseprofylakse. Iht. tal fra Dansk Hoftealloplastik Register fra 2011-2012 (jf. tabel) fik hver 1/3 af patienterne hhv. kort, middel- og langtidsprofylakse [12]. Fordelingen afspejler de tidligere rekommandationer i referenceprogrammet, samt de patienter, som indgik i et større nationalt projekt omkring fast-track kirurgi [10].

Profylakselængde for patienter som gennemgik THA i 2011-2012 (Årsrapport 2013; www.dhr.dk)

Kort (0-6 dage)	Middel (7-27 dage)	Lang (+28 dage)
N=4.804 28,5 %	N=6.362 37,7 %	N=5.699 33,8 %

Fast-track konceptet har i Danmark udviklet sig igennem de seneste 10-15 år [10,11,13]. Konceptet er ikke konsistent beskrevet gennem tiden, men defineres i de nyeste beskrivelser som "et indlæggelsesforløb, hvor der gives den bedst mulige evidensbaserede behandling med en indlæggelsestid op til 3-4 dage" [10,14,15]. Behandlingen omfatter her multimodal opioid-besparende smertebehandling, reduktion af kirurgisk stress-response, optimal væskebehandling, justering af brugen af dræn og kateter og tidlig mobilisering [10].

3.2 Internationale guidelines

Udvalget har forholdt sig til de følgende skandinaviske og engelsksprogede guidelines (England og USA), som er publiceret indenfor de seneste 10 år.

Anbefalinger i internationale guidelines

	TKA	THA	PFF
USA ACCP 2012 [3]	LMWH 35 dage	LMWH 35 dage	LMWH 35 dage
USA AOOS 2011 [16]	Ikke valid evidens for at anbefale et regime frem for et andet	Ikke valid evidens for at anbefale et regime frem for et andet	Ikke omfattet
England NICE 2010 [17]	LMWH, NOAC, fondaparinux 10-14 dage Nyresvigt: Ufraktioneret heparin	LMWH, NOAC, fondaparinux 28-35 dage Nyresvigt: Ufraktioneret heparin	LMWH, fondaparinux 28-35 dage Nyresvigt: Ufraktioneret heparin
England BOA 2006 og 2008 [18,19]	Ikke omfattet	Angiver, at der er inkonklusiv evidens	Angiver, at der er inkonklusiv evidens
Norge 2013 [15]	LMWH, NOAC 10 dage Højrisiko-pt. Evt. 35 dage Fast-track: LMWH frem til udskrivelse (1-4 dage)	LMWH, NOAC 10 dage Højrisiko-pt. Evt. 35 dage Fast-track: LMWH frem til udskrivelse (1-4 dage)	LMWH 10 dage Højrisiko-pt. Evt. 35 dage
Sverige 2004 [20]	LMWH ca. 1 uge	LMWH ca. 1 uge. Evt. længere	LMWH ca. 1 uge Evt. op til 4 uger.

I USA er der stor forskel på anbefalingerne i guidelines fra hhv. American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) og American College of Chest Physicians (ACCP). ACCP anbefaler forlænget profylakse med LMWH [3], mens AAOS konkluderer, at der ikke er valid evidens for at anbefale et lægemiddel frem for et andet, eller for hvor lang tid der skal gives profylakse. Det fastslås dog, at der skal gives farmakologisk og/eller mekanisk tromboseprofylakse [16].

I England anbefaler guidelines fra the National Institute of Clinical Excellence (NICE) også forlænget profylakse [17], hvilket ikke er i overensstemmelse med guidelines fra the British Orthopaedic Association (BOA), som vurderer, at evidensen ved THA og PFF er inkonklusiv ift. præparatvalg og længde [18,19]. BOA-boardet har, ved personlig korrespondance med formanden for fagudvalget tilkendegivet, at man ikke er enig i NICE-guidelines, hvilket også fremgår af deres skriftlige korrespondance med NICE.¹

I Sverige anbefaler guidelines fra Socialstyrelsen ca. 1 uges profylakse ved TKA, og min. 1 uge ved THA og PFF. Det bemærkes, at anbefalingerne ikke er revideret siden 2004.

I Norge har Norsk Selskap for Trombose og Hemostase i december 2013 udgivet en revideret guideline for tromboseprofylakse. Man anbefaler kortere profylakse end amerikanske ACCP-guidelines, som anført i tabellen ovenfor.

Der er således stor uoverensstemmelse mellem både nationale og internationale guidelines med hensyn til både præparatvalg og profylakselængde.

3.2 Patientgrundlag

I 2012 blev der i Danmark foretaget 9.305 primær THA og 8.184 primær TKA, hvoraf ca. 10 % er unikompartmetal alloplastik (ikke omfattet af RADS arbejde). Endelig blev 6.810 patienter behandlet for PFF [12,21,22].

For alle tre patientgrupper gælder det, at alle patienter i praksis blev behandlet med farmakologisk tromboseprofylakse af kortere eller længere varighed.

Patienter med tidligere VTE episoder er i øget risiko for en ny VTE, og udgør 2-3 % af patienterne [5,6]. Disse er ikke omfattet her.

4 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler. Farmakologiske forhold (virkningsmekanisme, kinetik, dosering, interaktioner mv). beskrives i skematisk form i forhold til tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter i bilag 1.

LMWH:

Dalteparin (B01AB04)

Enoxaparin (B01AB05)

Tinzaparin ((B01AB10)

Pentasaccharid:

Fondaparinux (B01AX05)

Direkte trombin-hæmmer:

Dabigatran-etexilat² (B01AE07)

Direkte faktor-Xa hæmmer:

Apixaban (B01AF02)

Rivaroxaban (B01AF01)

¹ Se af <http://www.boa.ac.uk/Publications/Pages/VTE-Prophylaxis-Guidance.aspx>

² I det følgende blot benævnt dabigatran

Trombocythæmmer:
Acetylsalicylsyre (ASA) (B01AC06)

Anbefalet dosis og varighed af profylakse ifølge godkendt produktresumé

	Knæalloplastik	Hoftealloplastik	Hoftefraktur
Acetylsalicylsyre	Ikke godkendt	Ikke godkendt	Ikke godkendt
Dabigatran 220 (150 mg)	10 dage	28-35 dage	Ikke godkendt
Rivaroxaban 10 mg	2 uger¥	5 uger¥	Ikke godkendt
Apixaban 2,5 mg x 2	10-14 dage	32-38 dage	Ikke godkendt
Fondaparinux 2,5 mg	Min. 5-9 dage	Min. 5-9 dage	29-33 dage*
Dalteparin 5000 IE	Ikke angivet specifikt#	5 dage eller mere	Ikke angivet specifikt#
Enoxaparin 40 mg	7-10 dage eller mere	7-10 evt. + 21 dage^	7-10 dage eller mere
Tinzaparin 4.500 IE	Ikke angivet specifikt#	7-10 dage	Ikke angivet specifikt#

Kilde: produktresume.dk og ema.europa.eu/ema

¥ Rivaroxaban: Behandlingens varighed afhænger af den enkelte patients risiko for at udvikle venøs tromboemboli, hvilket igen afhænger af, hvilken type ortopædkirurgiske indgreb, der er tale om.

*Fondaparinux: Indtil risikoen for tromboemboliske komplikationer (blodpropper) er aftaget. Normalt indtil patienten ikke længere er sengeliggende dvs. mindst 5-9 dage. Hos patienter med hoftefraktur skal behandlingen forlænges i op til yderligere 24 dage (dvs. i alt op til 29-33 dage)

#Dalteparin: Forebyggelse af dybe venøse tromboser og tromboemboliske komplikationer. Tromboseprofylakse hos patienter med høj risiko for trombose (f.eks. total hoftealloplastik): 5.000 IE i 5 dage eller mere afhængigt af patientens mobilitet og profylakserutine.

^Enoxaparin: Forebyggelse af venøs tromboembolisk lidelse, særligt i forbindelse med ortopædisk kirurgi, almen kirurgi eller cancerkirurgi. Behandling gives gennemsnitlig i 7 til 10 dage. En længere behandlingstid kan være relevant for nogle patienter, og det anbefales at fortsætte med Klexanebehandling, så længe der er risiko for tromboemboliske komplikationer, og indtil patienten er mobiliseret. Fortsat behandling med 40 mg én gang daglig i 3 uger efter den første behandling har vist sig at være gavnligt hos patienter, der har gennemgået hoftealloplastik.

×Tinzaparin: Forebyggelse af dyb tromboflebit og tromboemboliske komplikationer. Tromboseprofylakse hos patienter med høj risiko for trombose (f.eks. hofte-alloplastik): 4.500IE en gang daglig i 7-10 dage.

5 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk. April 2012).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS har, med udgangspunkt i kommissoriet, defineret følgende kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) indenfor de definerede patientgrupper (patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF), herunder mellem:
 - LMWH indbyrdes
 - NOAC versus LMWH
 - NOAC indbyrdes
 - Fondaparinux versus andre
 - ASA versus andre

LMWH er "the gold standard" og enoxaparin er anvendt som aktiv komparator i stort set alle sammenlignende studier.

2. Er der klinisk relevant forskel på effekt og bivirkninger ved præ- versus postoperativ start af profylakse med samme lægemiddel?

3. Er der klinisk relevant forskel på effekt og bivirkninger ved kort- og forlænget profylakse med samme lægemiddel?

Til belysning af de kliniske spørgsmål har RADS defineret følgende PICO, som danner basis for litteratursøgningen:

Populationer (P):

P₁: Patienter som gennemgår TKA

P₂: Patienter som gennemgår THA

P₃: Patienter som gennemgår PFF

Interventioner (I):

LMWH:

- dalteparin (Fragmin)
- enoxaparin (Klexane)
- tinzaparin (Innohep)

Orale direkte antikoagulantia:

- apixaban (Eliquis)
- dabigatran (Pradaxa)
- rivaroxaban (Xarelto)

Pentasaccharider

- fondaparinux (Arixtra)

Acetylsalicylsyre (ASA) – lavdosis (fx Hjertemagnyl)

For hvert lægemiddel eller lægemiddelgruppe belyses de 3 kliniske spørgsmål (forskelle mellem lægemidlerne, betydning af præ- versus postoperativ start af profylakse, samt profylakselængde).

Comparatorer (C):

Sammenligning med en anden af ovenstående interventioner eller placebo.

Studier, hvor interventionen er sammenlignet med andet ekskluderes (fx ikke-anvendte lægemidler i DK, støttestrømper osv.)

Outcomes (O):

RADS har valgt at lægge vægt på klinisk effektmål frem for surrogatmål, hvilket vil sige symptomatisk VTE frem for asymptomatisk. Valget af symptomatisk VTE begrundes i at venografisk påvist DVT, som er anvendt som primært effektmål i mange lægemiddelstudier, ikke er vist at være en sikker prædikator for senere udvikling af DVT, posttrombotisk syndrom eller død i hverken THA eller TKA [23]. Tilsvarende er det vist at asymptomatisk venografisk påvist DVT efter THA ikke er til stede ved fornyet venografi 6 måneder senere [24]. Yderligere er en reduktion i venografisk påvist DVT ikke vist at medføre en reduktion i antallet af fatale lungeembolier eller dødsfald af alle årsager.

Forekomsten af venografisk påvist DVT i underekstremiteterne, er min. 10 gange højere end klinisk diagnosticerede DVT jf. nyere undersøgelser (afsnit 6.1). Valget af symptomatisk VTE som effektmål skal desuden ses i lyset af, at det forekommer u hensigtsmæssigt at afveje fordele og ulemper ved en given tromboseprofylakse, hvor man på effektsiden har et

surrogatmål (venografisk påvist DVT) og på bivirkningssiden et klinisk betydende endepunkt (blødninger og død), hvilket er tilfældet i mange af de publicerede studier [25].

For alle tre patientgrupper er de kritiske effektmål (prioriteret):

O₁: Symptomatisk VTE (DVT og LE)

O₂: Blødning defineret som:

- a. Større blødning (ISTH definition)
- b. Klinisk relevant blødning

O₃: Reoperation (uanset årsag).

ISTH-definition: Major bleeding

1. Letal blødning, og / eller
2. blødning, der er symptomatisk og forekommer i et kritisk område eller organ, såsom intrakranielt, intraspinalt, intraokulært, retroperitonealt, perikardialt, i et ikke-opereret led, eller intramuskulært med compartmentsyndrom, vurderet i samråd med kirurgen, og / eller
3. ikke-kirurgisk blødning, som forårsager et fald i hæmoglobin på 1,24 mmol/L (20 g/L) eller mere, eller som fører til transfusion af to eller flere portioner erythrocytter inden for 24-48 timer efter, at blødningen er konstateret, og / eller
4. kirurgisk blødning, der kræver reoperation - åben, artroskopisk, endovaskulær - eller hæmartrose af tilstrækkelig størrelse til at hæmme rehabilitering ved at forsinke mobilisering eller sårheling, hvilket kan resultere i forlænget hospitalsindlæggelse eller en dyb sårinfektion, og / eller
5. kirurgisk blødning, der er uventet og langvarig og / eller tilstrækkelig stor til at forårsage hæmodynamisk ustabilitet, som vurderet af kirurgen. Der bør være et samtidigt fald i hæmoglobin på mindst 1,24 mmol/L (20 g/L) eller behov for transfusion af mindst to portioner erythrocytter inden for 24 timer efter, at blødningen er konstateret.
6. Perioden for indsamling af disse data er fra starten af kirurgi og indtil fem halveringstider efter sidste dosis af lægemidlet med den længste halveringstid og med den længste behandlingstid (i tilfælde af sammenligning af aktive behandlinger med forskellig varighed).
7. Populationen er de patienter, der har modtaget mindst én dosis af forsøgsmedicinen.

ISTH's Subcommittee on Control of Anticoagulation har godkendt ovenstående anbefaling til definition af større blødninger i kirurgiske studier. Det er vigtigt at bemærke, at disse definitioner kun er gyldige, hvis undersøgelsen er dobbelt-blind. Enhver anden udformning er forbundet med uacceptabel bias. Alle blødningskomplikationer bør gennemgås af en uafhængig, blindet jury.

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der blev foretaget to litteratursøgninger:

- a) En søgning efter randomiserede studier (RCT)
- b) En søgning efter observationelle-studier

Relativt få RCT belyser det kliniske spørgsmål om betydningen af profylakselængde, og stort set alle er af ældre dato. Derfor blev der også gennemført en søgning efter observationelle studier.

Søgningen resulterede i 30 RCT og 5 observationelle studier.

En detaljeret beskrivelse af de systematiske litteratursøgninger, herunder søgestreng, søgeresultater, inklusion og eksklusion af referencer, fremgår af bilag 2.

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, RADS værdier og præferencer, compliance-/convenience-mæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

6.1 Effekt og bivirkninger

RADS har, jf. afsnit 5.1, udvalgt studier med mindst ét symptomatisk endepunkt (symptomatisk VTE, symptomatisk DVT eller PE).

Kriterier for nedgradering af evidens

Et RCT er ifølge GRADE per definition evidens af høj kvalitet ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), men kan nedgraderes til hhv. moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$), lav ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) eller meget lav kvalitet ($\oplus\ominus\ominus\ominus$), såfremt bestemte GRADE-kriterier er opfyldt (risiko for bias i enkeltstudier, publikationsbias, inkonsistens, indirekte relevans el. upræcist estimat).

RADS har specifikt identificeret følgende forhold, som går igen i flere af de gennem-gåede RCT's, der svækker tilliden til data. Hver gang ét af de 4 nedenstående kriterier er opfyldt nedgraderes evidensen derfor med ét niveau. Dvs. er ét af nedenstående kriterier opfyldt nedgraderes fra høj til moderat. Er to kriterier opfyldt nedgraderes to niveauer, dvs. fra høj til lav osv.

GRADE-kriterium for nedgradering af evidens	Kommentar	Nedgrades med
Risiko for bias (study limitations)	1. Risiko for, at blødningsratio mellem sponsors lægemiddel og valgte komparator underrapporteres da: <ul style="list-style-type: none"> Komparator er givet præ-operativt (risiko for flere blødninger), mens sponsors lægemiddel er givet postoperativt eller Komparator er givet i en højere dosis end normal praksis 	$\oplus\oplus\oplus\ominus$
Indirekte relevans (indirectness)	2. Mangler studier med direkte sammenligning	$\oplus\oplus\ominus\ominus$
	3. Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet (gælder både fast-track og ikke fast-track).	$\oplus\ominus\ominus\ominus$
	4. Forældede procedure for operation og mobilisering i studier fra 90'erne medfører større risiko for VTE end de procedurer som anvendes i dag.	$\ominus\ominus\ominus\ominus$

Hovedparten af studierne er firmasponsorerede, og derfor kan der foreligge mulighed for funding bias, som ikke nødvendigvis kan kvantificeres ift. GRADE [26,27]. Stort set ingen studier har angivet mobiliseringsforløb jf. "Fast Track konceptet", som er den mest udbredte mobiliseringsform i Danmark i dag [10]. I ældre studier (før ca. 2000) var indlæggelsestiden ved TKA og THA typisk 6-12 dage, hvor den i Danmark i dag er faldet til 2-3 dage (jf. afsnit 3.1).

Kriterier for opgradering af evidens

Epidemiologiske studier per definition lav evidens, men kan opgraderes såfremt bestemte GRADE-kriterier er opfyldt. (Stor effektstørrelse, dosis-respons-sammenhæng, plausibel residual confounding).

RADS finder, at ingen af de gennemgåede epidemiologiske studier opfylder ovenstående krav til opgradering.

Forskelle mellem lægemidlerne

I det følgende gennemgås RCT, hvor der er foretaget en direkte sammenligning mellem de valgte lægemidler på det valgte effektmål (symptomatisk VTE). Meta-analyser inddrages såfremt der er mere end ét studie, som belyser den samme problemstilling eller, hvis der er mangel på velgennemførte RCT med direkte sammenligning mellem lægemidlerne.

Ingen studier har fundet signifikante forskelle i mortalitet eller reoperationer (sidstnævnte indgår i RADS valg af effektmål).

LMWH indbyrdes

I det følgende gennemgås sammenlignende studier mellem de tre LMWH.

TKA: Alle tre LMWH er undersøgt i RCT ved TKA, også tinzaparin [28], men der er ingen sammenlignende studier mellem de forskellige LMWH. De vurderes at være stort set ligeværdige.

THA: I et RCT med 499 patienter med THA fandt man ingen forskel i symptomatisk VTE, asymptomatisk DVT eller blødningsparametre mellem tinzaparin og enoxaparin. Der blev hos nogle patienter anvendt elastisk bandage, men frekvensen heraf var ikke forskellig i de to grupper [29].

Der er ikke fundet direkte sammenlignende studier mellem dalteparin og andre LMWH. En meta-analyse betalt af producenten af dalteparin, fandt, via indirekte sammenligninger med placebo eller ufraktioneret heparin, ingen forskelle mellem dalteparin og enoxaparin ift. venografisk påvist VTE, blødning, HIT eller død hos THA-patienter [30].

PFF: I et lille studie med PFF fandt man ingen tilfælde af symptomatisk VTE i hverken dalteparin (66 pt) eller enoxaparingruppen (66 pt), og der var heller ingen forskel i venografisk DVT eller blødningsparametre [31]. Der blev ikke fundet sammenlignende studier med tinzaparin. En specifik søgning efter RCT med tinzaparin anvendt ved PFF (både Pubmed og Embase) var ligeledes uden resultat.

Er der klinisk relevant forskel i effekt (symptomatisk VTE) og bivirkninger (større eller klinisk relevant blødning) mellem de enkelte LMWH (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) for patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF?	
Svar på det kliniske spørgsmål:	Graduering af evidens
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem dalteparin, enoxaparin og tinzaparin ved TKA	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem enoxaparin og tinzaparin ved THA [29]	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem enoxaparin, og dalteparin ved THA	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem dalteparin og enoxaparin ved PFF [31]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem tinzaparin og andre LMWH (dalteparin og enoxaparin) ved PFF	Se kommentar ^x

2. Indirekte relevans: Mangler studier med direkte sammenligning. PFF: Det sammenlignende studie har ikke power til at vise en forskel, hvorfor der nedgraderes.

3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

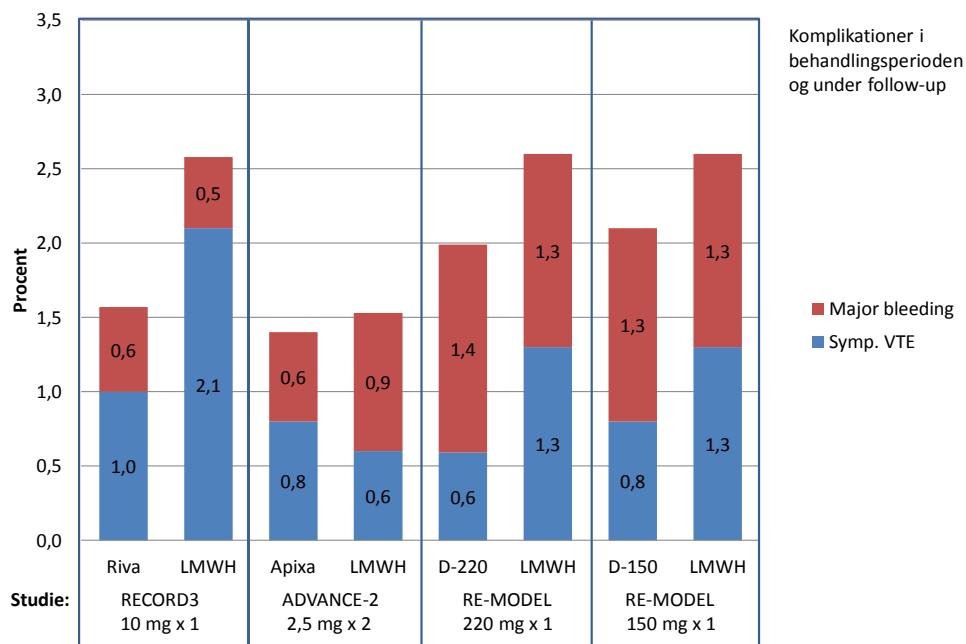
X: Spørgsmålet kan ikke besvares. Der er ingen studier af tinzaparin ved PFF.

NOAC versus LMWH

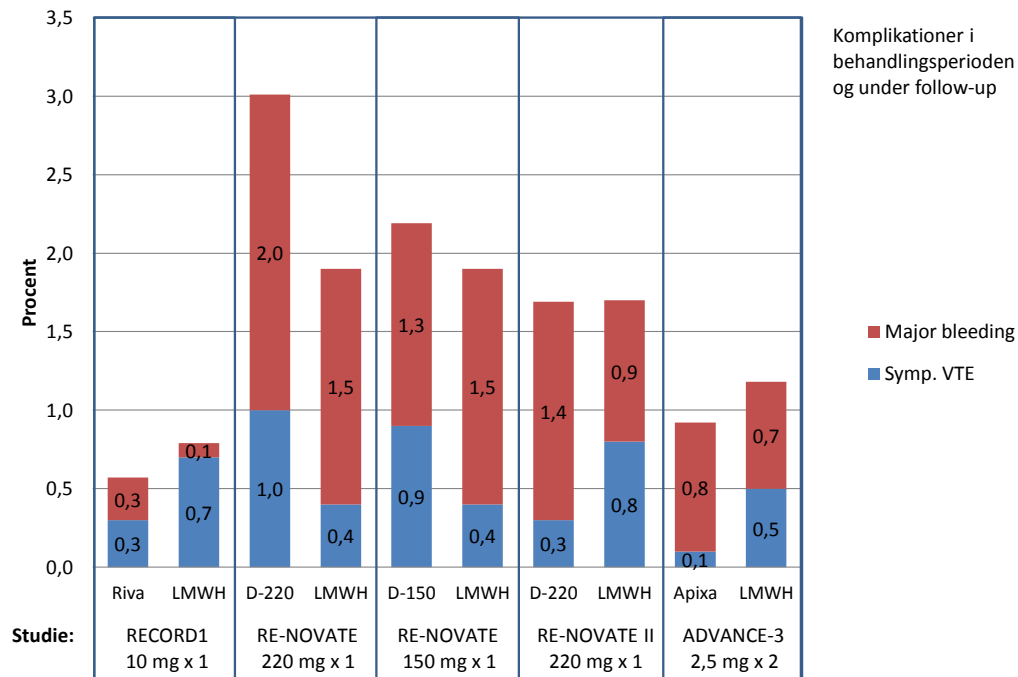
Alle fase 3 studier af NOAC er foretaget i sammenligning med enoxaparin [32-42]. Ved TKA har behandlingslængden i begge grupper været 10-14 dage. Ved THA har behandlingslængden i begge grupper været 30-35 dage på nær RECORD-2 studiet [37], hvor rivaroxaban givet i 35 dage er sammenlignet med enoxaparin givet i 14 dage. Kun få patienter havde tidligere haft VTE (varierer i de enkelte studier fra 0,4 % til 2.1 % i enoxaparin-gruppen).

Forekomsten af symptomatisk VTE (inkl. events i follow-up-perioden) og større blødning (som angivet i studierne) i de fase 3 studier, som har sammenlignet NOAC med det europæiske enoxaparinregime (40 mg) i samme behandlingslængde, fremgår af figurerne nedenfor [32,33,34,38,39,41,42]. Det bemærkes, at forekomsten af større blødninger i studierne med rivaroxaban er lavere i begge behandlingsarme end forekomsten af større blødninger i studierne med dabigatran og apixaban. Det skyldes, at man ikke har opgjort "større blødninger" helt på samme måde. I studier med rivaroxaban har man kun medtalt de blødninger, som er opstået efter 1. postoperative dosis, hvilket i praksis betyder, at blødninger fra operationsstedet, som opstod i perioden fra operationsstart til 6-8 timer efter operation, ikke indgår i opgørelsen.

NOAC fase 3: Symptomatisk VTE og major bleeding ved TKA
Komparator: Enoxaparin 40 mg x 1 dgl.



NOAC fase 3: Symptomatisk VTE og major bleeding ved THA
Komparator: Enoxaparin 40 mg x 1 dgl.



I en netværksmetaanalyse gennemført i RADS, som inkluderede både fase 2 [44-46] og 3 studier [32,33,34,37-39,41,42] for TKA og THA, som har sammenlignet NOAC med enoxaparin 40 mg (se bilag 3) fandt man bedre effekt af rivaroxaban end af enoxaparin på symptomatisk VTE inkl. events i follow-up perioden (OR=2,284; 95 % CI 1,325-3,935), men ingen signifikant forskel i forekomsten af større blødninger. Der blev ikke fundet signifikante forskelle mellem dabigatran og enoxaparin eller mellem apixaban og enoxaparin på hverken symptomatisk VTE eller større blødning.

I en uafhængig meta-analyse [48], hvor alle studier af NOAC indgik (både TKA, THA og begge enoxaparinregimer) [32-47], fandt man signifikant bedre effekt af rivaroxaban end enoxaparin på symptomatisk VTE i behandlingsperioden (ARR=0,55 %, NNT=182), men også flere klinisk relevante blødninger (ARR=0,95 %, NNH=105). Ved opdeling i TKA og THA var forskellen i symptomatisk VTE dog kun signifikant for TKA. Der var i alle tilfælde ikke signifikant forskel i nettogevinsten defineret som et kombineret endepunkt af symptomatisk VTE, større blødning og død og dermed, samlet set, ikke klinisk relevant forskel [48].

Er der klinisk relevant forskel i effekt (symptomatisk VTE) og bivirkninger (større eller klinisk relevante blødninger) mellem NOAC og LMWH (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) for patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Gradering af evidens
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem apixaban og enoxaparin ved TKA [34, 48, se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem dabigatran og enoxaparin TKA [42,48, se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Der er signifikant bedre effekt af rivaroxaban end af enoxaparin, men ingen forskel i nettogevinst (symptomatisk VTE, større blødning og død), og dermed samlet set ikke klinisk relevant forskel ved TKA [38,48, se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}

Der er ikke klinisk relevant forskel mellem apixaban og enoxaparin ved THA [33,48, se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem dabigatran og enoxaparin THA [32,41,48 se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Der er ikke klinisk relevant forskel mellem rivaroxaban og enoxaparin ved THA [37,39,48, se bilag 3]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Ikke relevant. NOAC er ikke undersøgt ved PFF	Ingen evidens

1. Risiko for bias: Risiko for, at blødningsratio mellem sponsors lægemiddel og valgte komparator underrapporteres da komparator er givet præ-operativt (risiko for flere blødninger), mens sponsors lægemiddel er givet postoperativt.
 3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

NOAC Indbyrdes

Der er ingen studier, hvor apixaban, dabigatran og rivaroxaban er direkte sammenlignet.

RADS har derfor gennemført en netværksmeta-analyse, hvor der blev foretaget en indirekte sammenligning på baggrund af alle de 11 studier [32,33,34,37-39,41,42,44-46], som havde anvendt NOAC i sammenligning med det europæiske enoxaparinregime (se bilag 3). Symptomatisk VTE blev defineret som de events, der forekom i behandlingsperioden eller follow-up perioden. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle i hverken symptomatisk VTE eller større blødning mellem apixaban, dabigatran og rivaroxaban. Det var ikke muligt, at gennemføre separate analyser for TKA og THA.

Er der klinisk relevant forskel i effekt (symptomatisk VTE og bivirkninger) (større eller klinisk relevant blødning) mellem de enkelte NOAC (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) for patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Graduering af evidens
Der er ikke signifikant eller klinisk relevant forskel mellem apixaban og dabigatran ved TKA og THA (se bilag 3)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2, 3}
Der er ikke signifikant eller klinisk relevant forskel mellem apixaban og rivaroxaban ved TKA og THA (se bilag 3)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2, 3}
Der er ikke signifikant klinisk relevant forskel mellem dabigatran og rivaroxaban ved TKA og THA (se bilag 3)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{2, 3}
Ikke relevant. NOAC er ikke undersøgt ved PFF	Ingen evidens

2. Indirekte relevans: Mangler studier med direkte sammenligning

3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

Fondaparinux

Der er fundet 4 RCT [49-52] som sammenligner effekten af fondaparinux med enoxaparin ved 5-9 dages behandling (LMWH). Heraf anvender kun to studier det europæiske enoxaparin-regime (49-50). Da det er få studier, kommenteres også resultaterne fra de amerikanske studier[51-52].

TKA: Der er kun ét studie, som har anvendt det amerikanske enoxaparin-regime. Her fandt man ingen forskel i symptomatiske VTE mellem fondaparinux og enoxaparin 30 mg x 2, men signifikant flere større blødninger for fondaparinux på trods af, at der er sammenlignet med en høj enoxaparin-dosis (ARR 1,9 %, NNH=52) [52]. Resultaterne kan ikke direkte overføres til europæiske forhold, men taler i alle tilfælde ikke for en anbefaling med fondaparinux.

THA: I et studie med THA, hvor fondaparinux blev sammenlignet med den europæiske dosis af enoxaparin på 40 mg, var der ikke signifikant forskel i symptomatisk VTE i hverken behandlingsperioden (11 dage) eller opfølgingsperioden (49 dage). Der var en mulig, men ikke signifikant, tendens mod flere større blødninger ved fondaparinux (ARR 1,3 %, NS) [50].

I et studie, hvor der blev anvendt det amerikanske regime med enoxaparin 30 mg x 2, resulterede fondaparinux i signifikant flere symptomatiske VTE i både behandlingsperioden (0-11 dage) og opfølgingsperioden (49 dage). Der var en mulig tendens, men ikke signifikant, forskel i større blødninger (ARR 0,8 % NS) og postoperative transfusioner ARR 4 % NS [51], Resultaterne kan ikke direkte overføres til europæiske forhold, men taler i alle tilfælde ikke for en anbefaling af fondaparinux.

PFF: I et studie med PFF fandt man ikke signifikant forskel i symptomatiske VTE mellem fondaparinux og enoxaparin 40 mg i hverken behandlingsperioden (11 dage) eller follow-up perioden (49 dage). Der var ikke signifikant forskel i større blødning (ARR 0,08 % NS) [49].

Er der klinisk relevant forskel i effekt (symptomatisk VTE) og bivirkninger (større eller klinisk relevante blødninger) mellem fondaparinux og LMWH (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) for patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Gradering af evidens
Der er signifikant og klinisk relevant flere større blødninger af fondaparinux end af enoxaparin ved TKA , som ikke opvejes af en bedre effekt [52]	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³ Se kommentar ^x
Der er ikke signifikant bedre effekt af fondaparinux end af enoxaparin ved THA [50-51]	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³
Der er ikke signifikant flere større blødninger af fondaparinux end af enoxaparin ved THA [50]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}
Der er ikke klinisk relevante forskelle mellem fondaparinux og enoxaparin ved PFF [49]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{1,3}

1. Risiko for bias: Risiko for, at blødningsratio mellem sponsors lægemiddel og valgte komparator underrapporteres da komparator er givet præ-operativt (risiko for flere blødninger), mens sponsors lægemiddel er givet postoperativt.

3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

X: Der nedgraderes i dette tilfælde ikke for "Risiko for bias" da de fundne signifikante forskelle potentielt havde været større såfremt der var anvendt enoxaparin 40 mg.

ASA versus LMWH

Der er ikke fundet studier, som kan belyse effekten af ASA sammenlignet med de interventioner, som er fundet relevante at inkludere i dette arbejde (jf. bilag 2)

Er der klinisk relevant forskel i effekt (symptomatisk VTE) og bivirkninger (større eller klinisk relevante blødninger) mellem ASA og LMWH (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) for patienter som gennemgår THA, TKA eller PFF?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Gradering af evidens
ASA er ikke undersøgt som selvstændig profylakse i RCT ved hverken TKA, THA eller PFF	Ingen evidens

Præoperativ versus postoperativ opstart af LMWH

I studier med enoxaparin er profylakse opstartet præoperativt i studier med det i Europa godkendte regime for LMWH, og postoperativt i studier, som anvender det i USA godkendte regime. I alle studier af nyere lægemidler (fondaparinux og NOAC) er behandlingen opstartet postoperativt for at mindske risikoen for blødning under operationen. I praksis opstarter de fleste danske ortopædkirurgiske afdelinger derfor tromboseprofylakse postoperativt.

Der er ikke fundet studier som sammenligner præ- og postoperativ opstart af LMWH ved TKA.

Der er fundet to RCT, som sammenligner effekten af præ- og postoperativ opstart af LMWH ved THA [53,54].

Et studie med kun 80 patienter fandt ingen forskel i frekvensen af symptomatisk VTE eller blødningsepisoder, når dalteparin blev startet post operativt frem for præoperativt, men det er også tvivlsomt, om studiet har power nok til at vise en forskel på disse parametre, da studiets primære endepunkt var antallet af transfusioner. Der var en tendens til færre transfusioner ved postoperativ opstart, men forskellen var ikke signifikant ($p=0,071$) [53].

I et studie, hvor 983 patienter blev behandlet med dalteparin fandt man heller ingen signifikant forskel i forekomsten af symptomatisk VTE eller blødningsepisoder mellem præ- og postoperativ opstart. Der var dog en tendens til færre symptomatiske VTE i gruppen med præoperativ opstart, men samtidig flere større blødninger fra operationssåret. Det primære endepunkt var venografisk DVT [54].

Er der klinisk relevant forskel på effekt (symptomatisk VTE) og bivirkninger (større eller klinisk relevante blødninger) ved præ-operativ start versus postoperativ start af profylakse med de nævnte lægemidler?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Graduering af evidens
Der ikke evidens for bedre effekt ved at starte profylakse præoperativt frem for postoperativt ved TKA , men potentielt større risiko for blødning	Ingen evidens
Der ikke evidens for bedre effekt ved at starte profylakse præoperativt frem for postoperativt ved THA , men potentielt større risiko for blødning [53,54]	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³
Der ikke evidens for bedre effekt ved at starte profylakse præoperativt frem for postoperativt ved PFF , men potentielt større risiko for blødning	Se kommentar ^x

3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

X. Start af tromboseprofylakse med LMWH sker præoperativt såfremt der er mere end 12 timer til forventet operation. Ellers postoperativt.

Profylakselængde

RCT

RADS litteratursøgning resulterede i 6 RCT (1 TKA/THA, 4 THA og 1 PFF) [55-60]. Herudover er der fundet en meta-analyse, som inkluderer de 5 studier med THA [2].

TKA: I et studie, hvor der indgik patienter med både TKA og THA, var der ikke signifikant forskel i hverken symptomatisk VTE, venografisk DVT eller større blødninger i TKA-gruppen [56].

Der er dermed ingen evidens for bedre effekt af forlænget profylakse ved TKA.

THA: Data fra de 5 studier med THA indgår i en meta-analyse af i alt 6 studier [2]. I det sidste studie er korttidsbehandling med dalteparin sammenlignet med forlænget profylakse med warfarin (indgår ikke i RADS valg af komperatorer jf. afsnit 5.1). De enkelte studier er karakteriseret ved, at patienterne er inkluderet i perioden 1991-1996, hvor risikoen for VTE var større end i dag pga. anden praksis for operation og mobiliseringsforløb (jf. afsnit 3.1). En stor andel af patienterne var desuden i høj risiko for at udvikle VTE pga. komorbiditet. Op til 8 % af patienterne havde tidligere haft VTE og op til 10 % havde cancer.

Forfatterne til meta-analysen konkluderer, at der er signifikant bedre effekt af forlænget profylakse (28-35 Dage vs. 7-11 dage) på symptomatisk VTE (1,4 % vs. 4,2 %; ARR 2,8 %, RR 0,36; 95 % CI 0,20-0,67). Forekomsten af større blødning og mortalitet var lav i begge grupper. Kun ét af de 6 studier fandt selvstændigt en signifikant forskel i symptomatisk VTE (1,5 % vs. 7,6 %; ARR 6,1 %; RR 0,20; 95 % CI 0,04-0,90). Dette studie inkluderede 7,6 % patienter med tidligere VTE [58].

Meta-analysen tyder således på, at patienter med høj VTE-risiko, som gennemgik THA i 90´erne efter datidens praksis, havde gavn af forlænget profylakse. Der er derimod ikke evidens for rutinemæssig anvendelse af forlænget profylakse til alle patienter.

PFF: Et RCT har undersøgt effekten af forlænget profylakse med fondaparinux (6-8 vs. 25-31 dage) hos 656 patienter, som har gennemgået PFF i perioden 2001-2002. Man fandt en signifikant reduktion i symptomatiske VTE i behandlingsperioden (0,3 % vs. 2,7 %, ARR 2,4 %, NNT=42). Der var en trend mod flere større blødninger ved forlænget profylakse (2,5 % vs. 0,6 %) ($p=0,06$), Forekomsten i klinisk relevante blødninger var ikke signifikant forskellig (1,5 % vs. 0,6 %). Hverken symptomatisk VTE eller større blødning indgik i powerberegningen, da det ikke var studiets primære effektmål [55].

Hos patienter som gennemgår PFF kan der således ved forlænget profylakse opnås en reduktion af symptomatisk VTE, men med en trend imod flere blødninger.

Observationelle studier

TKA/THA: Der er publiceret to kohortestudier baseret på TKA/THA patienter opereret på danske afdelinger med anvendelse af fast-track regime.

I et studie blev 1.977 konsekutive patienter med primær THA eller TKA (inkl. bilateral TKA), opereret i fast track regi mellem 2004-2008 og behandlet med LMWH indtil udskrivelse (start 6-8 timer postoperativt). Gennemsnitsindlæggelsestiden faldt i løbet af studieperioden fra 7,3 dage i 2004 til 3,1 dage i 2008. Patienterne blev fulgt op via Landspatientregisteret vedrørende genindlæggelser og journalmateriale blev gennemgået med henblik på at identificere genindlæggelser med VTE indenfor 90 dage. I hele kohorten blev identificeret i alt 3 VTE-relaterede dødsfald (0,15 %), 11 symptomatisk DVT tilfælde (0,56 %) og 6 PE tilfælde (0,30 %). Raterne af VTE forblev lave også i den sidste del af studieperioden, hvor indlæggelsestiden og dermed behandlingstiden med tromboseprofylakse var kortest [11].

I et tilsvarende designet dansk studie blev der i perioden februar 2010-december 2011 inkluderet 4.924 patienter med primær THA eller TKA fra 6 danske afdelinger. Patienterne blev som udgangspunkt behandlet i et fast-track regi (gennemført hos 4.659 patienter, svarende til 94,6 % af alle patienter). Patienterne modtog maksimalt tromboseprofylakse i 5 dage. Der blev anvendt rivaroxaban, enoxaparin, dalteparin eller fondaparinux. Median indlæggelsestid og dermed varighed af tromboseprofylakse var 2 dage. Den kumulerede incidens af symptomatisk VTE indenfor 90 dage efter operation var 0,41 % (95 % CI: 0,26 %-0,64 %). Der var 1 PE-relateret dødsfald (0,02 %) og 6 dødsfald af ukendt årsag (0,13 %) [10].

På baggrund af de to danske studier kan det konkluderes, at frekvensen af symptomatisk VTE i form af både DVT, PE og VTE-relaterede dødsfald er lav hos patienter, som har gennemgået fast-track kirurgi med indlæggelse og tromboseprofylakse i gennemsnitlig 2 dage og højst 5 dage.

I et landsdækkende kohorte-studie har man undersøgt associationen mellem varighed af tromboseprofylakse og risikoen for indlæggelse med VTE, akut myokardieinfarkt, stroke, større blødning og død inden for 90 dage efter THA. Studiet er baseret på data fra Dansk Hoftealloplastik Register og omfatter patienter opereret i perioden 2010-2012 (n=16,865). Dansk Hoftealloplastik Register har en kompletthedsgrad på 94-97 % i forhold til indberetning af primær THA. Information vedr. de kliniske endepunkter blev indhentet fra Landspatientregisteret og CPR-registeret. Varighed af tromboseprofylakse blev inddelt i 3 kategorier: kort (1-6 dage), medium (7-27 dage) og lang (≥ 28 dage). Den kumulerede incidens af VTE var 1,1 % hos patienter med kort varighed af tromboseprofylakse, 1,4 % hos patienter med medium varighed og 1,0 % hos patienter med lang varighed. Efter justering for mulig confounding (inkl. type af tromboseprofylakse) var de justerede hazard ratioer for patienter med kort og medium varighed henholdsvis 0.83 (95 % CI: 0.52-1.31) og 0.82 (95 % CI: 0.50-1.33) sammenlignet med patienterne med lang varighed af tromboseprofylakse. Den

kumulerede incidens af større blødning var 1,1 % hos patienter med kort varighed, 1,0 % hos patienter med medium varighed og 0,7 % hos patienter med lang varighed og de tilsvarende justerede hazard ratioer for kort og medium varighed var 1.64 (95 % CI: 0.83-3.21) og 1.24 (95 % CI: 0.61-2.51) sammenlignet med patienter med lang varighed af tromboseprofylakse. I en analyse af den direkte kliniske gevinst blev risikoen for VTE og større blødning afvejet mod hinanden og der fandtes ingen forskel mellem patienter behandlet med henholdsvis kort, medium og lang varighed af tromboseprofylakse.

Patienterne i korttidsbehandling (1-6 dage) fik i praksis tromboseprofylakse i 2-5 dage. Halvdelen af patienterne blev behandlet med LMWH, 32 % blev behandlet med NOAC og 18 % blev behandlet med fondaparinux. I gruppen med medium varighed (7-27 dage) blev 75 % af patienterne behandlet i 7 dage og 13 % i 10 dage. Patienterne i denne gruppe blev overvejende behandlet med LMWH (84 %). I gruppen med lang tromboseprofylakse (> 28 dage) blev 41 % af patienterne behandlet i 35 dage og 39 % af patienterne behandlet i 30 dage. I denne gruppe blev over 90 % af patienterne behandlet med NOAC. Studiets størrelse retfærdiggjorde ikke analyser i forhold til behandling med de enkelte lægemidler [61].

I Norge har man gennemført analyser for 48.666 THA-patienter for 41.245 PFF-patienter fra Nasjonalt Register for Leddproteser, og man fandt, ifølge oplysning fra professor i ortopædkirurgi Lars Engesæter, ingen sammenhæng mellem varigheden af tromboseprofylakse og risiko for død eller reoperation. RADS har noteret, at resultaterne indgår som en del af beslutningsgrundlaget for de nye retningslinier fra Norsk Selskap for Trombose og Hemostase [15], som anbefaler korttidsprofylakse (jf. afsnit 3.1), men der foreligger ikke publicerede data, hvorfor de ikke indgår i RADS beslutningsgrundlag.

Sammenfattende kan det konkluderes, at resultater fra relevante observationelle studier indikerer, at risikoen for symptomatisk VTE efter THA/TKA er på niveau med resultater fra nyere RCTs, samt at der ikke synes at være nogen sammenhæng mellem varighed af tromboseprofylakse og risiko for VTE.

Data fra de observationelle studier tillader ikke en konklusion om, hvorvidt der er forskel i effekt og bivirkninger af de enkelte lægemidler, men sammenholdt med resultaterne fra RCT synes det at være en rimelig antagelse, at der ikke er.

Er der signifikant og klinisk relevant bedre effekt (færre symptomatiske VTE) af forlænget profylakse ved hhv. ikke-fast-track og fast-track kirurgi?	
Er der flere bivirkninger (større eller klinisk relevante blødninger) af forlænget profylakse ikke-fast-track og fast-track kirurgi?	
Svar på det kliniske spørgsmål	Graduering af evidens
Der er <u>ikke</u> signifikant bedre effekt af forlænget profylakse (mere end 6-10 dage) ved ikke-fasttrack TKA [56]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{3,4}
Der er <u>ikke</u> signifikant bedre effekt af forlænget profylakse (mere end 5 dage) ved fast-track TKA	Se kommentar ^X
Der er ikke signifikant risiko for flere bivirkninger ved forlænget profylakse ved TKA (hverken fast-track eller ikke-fasttrack) [56]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{3,4,5}

Der er <u>ikke</u> signifikant bedre effekt af forlænget profylakse (mere end 6-10 dage) ved ikke-fast-track THA [61]	⊕⊕⊖⊖ Lav ⁵ Se kommentar ^Y
Der er <u>ikke</u> signifikant bedre effekt af at behandle mere end 5 dage ved fast-track THA	Se kommentar ^X
Der er <u>ikke</u> signifikant risiko for flere bivirkninger ved forlænget profylakse ved THA (hverken fast-track eller ikke-fasttrack) [61]	⊕⊕⊖⊖ Lav ⁵
Der er signifikant bedre effekt af at behandle 25-31 dage frem for 6-8 dage ved PFF [55]	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³
Der er <u>ikke</u> signifikant flere blødninger ved at behandle 25-31 dage frem for 6-8 dage ved PFF [55]	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{3,6}

3. Indirekte relevans: Patienterne kan ikke vurderes som repræsentative for praksis, da størrelsen af screeningspopulationen ift. antal randomiserede patienter og mobiliseringsforløb, ikke er beskrevet.

4. Indirekte relevans: Forældede procedurer for operation og mobilisering i studier fra 90'erne [56–60] medfører større risiko for VTE end de procedurer som anvendes i dag.

5. Observationelt studie

6. Der var en trend mod flere større blødninger, og studiet havde ikke tilstrækkeligt power til at vise en statistisk signifikant forskel.

X. Der findes ikke studier af kort vs. forlænget profylakse specifikt for patienter som gennemgår fast-track forløb. Frekvensen af VTE ved korttidsprofylakse er lav [10]

Y. De randomiserede studier inkluderer en stor andel af høj-risikopatienter (tidligere VTE eller cancer), som ikke er omfattet af denne behandlingsvejledning, og kun ét ud af 5 studier finder signifikant effekt, hvorfor det ikke er meningsfuldt at foretage en GRADE-vurdering.

6.2 Værdier og præferencer

RADS lægger vægt på følgende parametre, der får indflydelse på valg af lægemiddel:

- Effekt på symptomatisk VTE og død
- Forekomst af større og klinisk relevant blødning, samt reoperation
- Patientsikkerhedsmæssige risici ved præparatvalg (fx risiko for at anvende præparatet i forkert dosis)
- Kortvarig frem for langvarig profylakse (ingen grund til at give medicin længere tid end nødvendigt)
- Postoperativ opstart frem for præoperativ opstart pga. blødningsrisiko under operationen
- Manglende antidot
- Andel patienter, der ikke vil kunne behandles pga. kontraindikation (fx nedsat nyrefunktion)
- Interaktioner ift. patienter med PFF, idet man ikke kan nå at pausere behandlingen.
- Individuelle patienthensyn (patientpræferencer eller complianceproblemer).

6.3 Compliance/convenience

Dalteparin, enoxaparin, tinzaparin og fondaparinux administreres ved subkutan injektion 1 gang i døgnet. Ved behov for behandling efter udskrivelse kræver s.c. administration, at patienten oplæres til selvinjektion ellers bør patienten medicineres ved hjemmesygeplejerske.

Apixaban, dabigatran og rivaroxaban anvendes alle peroralt. Dabigatran og rivaroxaban doseres 1 gang dagligt som tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter, mens apixaban doseres 2 gange dagligt. Det er tvivlsomt, om doseringsfrekvensen 1 eller 2 gange dagligt har betydning, da der er tale om kortvarig behandling.

Dabigatran er formuleret som hårde kapsler, de skal synkes hele, må ikke tygges eller åbnes, da dette vurderes at kunne medføre øget blødningsrisiko. Dabigatran må ikke dosisdispenseres. Der findes dog en speciel doseringsæske, hvor kapslerne forbliver i blisterarket. Apixaban og rivaroxaban er begge filmovertrukne tabletter, dvs. at tabletterne ved behov kan knuses og gives i sonde. Der er ingen specielle krav til opbevaring.

Ved behov for fortsat profylakse efter udskrivelse kan der for nogle patienter være risiko for, at de ikke får medicin fordi de ikke har råd til medicinen (som koster markant mere i primærsektor) eller slet ikke kommer på apoteket for at hente den. RADS anbefaler, at den nødvendige mængde medicin til færdiggørelse af den iværksatte profylakse udleveres vederlagsfrit ved patientens udskrivelse, hvilket kan ske i henhold til regler på dette område.

RADS konkluderer, at ovennævnte forhold ikke er af afgørende betydning for valg af præparat til hovedparten af patienterne.

6.4 Håndtering af lægemidlerne

De forskellige LMWH og NOAC giver omtrent samme tromboseprofylaktiske effekt og blødningsrisiko. Midlerne er dog på en række punkter forskellige, bl.a. med hensyn til lægemiddelform, anbefalet dosering, halveringstid, kontraindikationer, interaktioner, renal elimination og mulighed for neutralisering af effekt med antidot. Særlige forholdsregler ved anvendelse af de forskellige midler fremgår af nedenstående tabel.

Antikoagulant	Dosisreduktion	Kontraindikationer*/Forsigtighed	Andre forholdsregler og oplysninger
dalteparin (Fragmin®)	Ingen anbefalet dosisreduktion.	- Tidligere heparin-induceret trombocytopeni (HIT) <i>Forsigtighed ved:</i> - GFR <30 ml/min - Svær leverinsufficiens	<i>Lægemiddelform:</i> Injektionsvæske <i>Start:</i> 1 døgndosis 12 t. før op. Eller ½ døgndosis 1-2 t. før + 12 t. efter op. <i>Anbefalet dosis:</i> 5000 IE x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> 3-4 timer. <i>Antidot:</i> Protaminsulfat.
enoxaparin (Klexane®)	<i>til 20 mg x 1 dgl ved:</i> - GFR <30 ml/min	- Tidligere heparin-induceret trombocytopeni (HIT) <i>Forsigtighed ved:</i> - GFR <30 ml/min, dosisreduktion - Svær leverinsufficiens	<i>Lægemiddelform:</i> Injektionsvæske <i>Start:</i> 1 døgndosis 12 t. før op. <i>Anbefalet dosis:</i> 40 mg x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> ca. 4 timer. <i>Antidot:</i> Protaminsulfat.
tinzaparin (Innohep®)	Ingen anbefalet dosisreduktion.	- Tidligere heparin-induceret trombocytopeni (HIT) <i>Forsigtighed ved:</i> - GFR <30 ml/min - Svær leverinsufficiens	<i>Lægemiddelform:</i> Injektionsvæske <i>Start:</i> 1 døgndosis 6-10 t. postop. <i>Anbefalet dosis:</i> 4500 IE x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> ca. 1½ time. <i>Antidot:</i> Protaminsulfat.
fondaparinux (Arixtra®)	Ingen anbefalet dosisreduktion.	- GFR <30 ml/min <i>Forsigtighed ved:</i> - Svær leverinsufficiens	<i>Lægemiddelform:</i> Injektionsvæske <i>Start:</i> 1 døgndosis 6 t. efter op. <i>Anbefalet dosis:</i> 2,5 mg x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> ca. 17 timer. <i>Antidot:</i> Ingen.
dabigatran-etexilat (Pradaxa®)	<i>til 150 mg x 1 dgl ved:</i> - GFR 30-50 ml/min - Alder >75 år - samtidig behandling med amiodaron eller verapamil	- GFR <30 ml/min - ALAT/ASAT >2 x øvre ref.værdi - Graviditet og amning <i>Forsigtighed ved:</i> - Samtidig behandling med amiodaron eller verapamil	<i>Lægemiddelform:</i> Kapsel (skal forblive i blisterfolien indtil brug). <i>Start:</i> ½ døgndosis 1-4 t. efter op. <i>Anbefalet dosis:</i> 220 mg x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> 14-17 timer. <i>Antidot:</i> Ingen.
apixaban (Eliquis®)	Ingen anbefalet dosisreduktion.	- GFR <15 ml/min - ALAT/ASAT >2 x øvre ref.værdi - Graviditet og amning <i>Forsigtighed ved:</i> - Samtidig behandling med azol-antimykotika eller ritonavir	<i>Lægemiddelform:</i> Tablet <i>Start:</i> ½ døgndosis 12-24 t. efter op. <i>Anbefalet dosis:</i> 2,5 mg x 2 dgl. <i>Halveringstid:</i> ca. 12 timer. <i>Antidot:</i> Ingen.
rivaroxaban (Xarelto®)	Ingen anbefalet dosisreduktion.	- GFR <15 ml/min - Svær leverinsufficiens - Graviditet og amning <i>Forsigtighed ved:</i> - Samtidig behandling med azol-antimykotika eller ritonavir	<i>Lægemiddelform:</i> Tablet <i>Start:</i> 1 døgndosis 6-10 t. efter op. <i>Anbefalet dosis:</i> 10 mg x 1 dgl. <i>Halveringstid:</i> 7-11 timer. <i>Antidot:</i> Ingen.

*Kontraindikationer ud over allergi for lægemiddel/hjælpemidler og øget blødningsrisiko, herunder behandling med andre antikoagulantia, medfødt eller erhvervet hæmostasedefekt, nylig eller aktuel indre blødning eller cerebralt insult, septisk endokardit og svær hypertension.

Problemer omkring manglende antidot

Fagudvalget har afvejet fordele og ulemper ved de enkelte lægemidler. For NOAC taler muligheden for oral behandling frem for injektion (jf. afsnit 6.3). Imod taler manglende antidot, hvilket kan medføre fatal ukontrollabel blødning. Der er bl.a. rapporteret tilfælde, hvor man har glemt at reducere dosis af NOAC hos ældre eller patienter med nedsat nyrefunktion.

Der er også tilfælde, hvor man ikke har fået seponeret NOAC før reoperation eller har glemt at seponere LMWH før start af NOAC. Mange af de rapporterede tilfælde omfatter dog NOAC anvendt ved atrieflimren eller andre indikationer. Mangel på antidot medfører ikke et generelt fravalg af NOAC, men der kan være et mindre antal patienter, hvor man pga. høj blødningsrisiko vil prioritere at have en antidot, og derfor vælge LMWH i stedet.

RADS mener, at kravet om dosisreduktion for dabigran ved høj alder, moderat nedsat nyrefunktion og visse interaktioner udgør en reel risiko for, at nogle patienter i praksis bliver ordineret en for høj dosis med risiko for blødning [62].

Problemer vedrørende manglende antidot gælder også fondaparinux.

Endvidere er apixaban og dabigatran kontraindiceret ved forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT).

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Forskelle mellem lægemidlerne

LMWH

TKA: Dalteparin, enoxaparin og tinzaparin er ligeværdige 1. valg ved TKA (↑↑ stærk anbefaling for).

THA: Dalteparin, enoxaparin og tinzaparin er ligeværdige 1. valg ved THA (↑↑ stærk anbefaling for).

PFF: Tinzaparins effekt ved PFF er ikke belyst i RCT. RADS mener ikke, at man umiddelbart kan ekstrapolere evidensen for andre LMWH til tinzaparin eller ekstrapolere fra studier med tinzaparin ved TKA og THA. Tinzaparin bør derfor ikke anvendes ved PFF (↓ svag anbefaling imod).

NOAC

TKA: Apixaban og rivaroxaban anbefales som ligeværdige 1. valg på linje med til dalteparin og enoxaparin ved TKA (↑↑ stærk anbefaling for).

THA: Apixaban og rivaroxaban anbefales som ligeværdige 1. valg på linje med til dalteparin og enoxaparin ved TKA og THA (↑↑ stærk anbefaling for)

PFF: NOAC frarådes da ingen er undersøgt ved PFF (har ej heller godkendt indikation) (↓↓ stærk anbefaling imod).

Effekten af dabigatran er på højde med de øvrige NOAC (⊕⊕⊖⊖). Dabigatran kan derfor anvendes, men kravene om dosisreduktion hos en stor patientgruppe gør, at RADS ikke anbefaler dabigatran som 1. valg (↑svag anbefaling for).

Fondaparinux

TKA: Der er evidens for, at fondaparinux giver flere større blødninger end enoxaparin, hvilket ikke opvejes af en bedre effekt. Fondaparinux kan anvendes, men RADS vil ikke anbefale fondaparinux som 1. valg ved TKA (↑ svag anbefaling for).

THA: Det kan ikke udelukkes, at fondaparinux giver flere større blødninger end enoxaparin, hvilket ikke opvejes af en bedre effekt. Fondaparinux kan anvendes, men RADS vil ikke anbefale fondaparinux som 1. valg ved THA (↑ svag anbefaling for).

PFF: Det kan ikke udelukkes, at fondaparinux giver flere større blødninger end enoxaparin, hvilket ikke opvejes af en bedre effekt. Fondaparinux kan anvendes, men RADS vil ikke anbefale fondaparinux som 1. valg ved PFF. Der er ofte behov for præ-operativ opstart, hvilket er et problem pga. fondaparinux' lange halveringstid (↑ svag anbefaling for).

Det bemærkes desuden, at der ikke er nogen antidot for fondaparinux. Den lange halveringstid kan være problematisk, hvis patienten skal reopereres.

ASA

Der er ikke evidens for at anvende ASA som selvstændig profylakse efter TKA, THA eller PFF. ASA er endvidere ikke specifikt godkendt til forebyggelse af VTE (↓ svag anbefaling imod).

Præ- versus postoperativ opstart

RADS finder ikke, at der ved **TKA** og **THA** er bedre effekt ved at starte behandling præ-operativt frem for post-operativt. Post-operativ start medfører potentielt mindre risiko for blødning (↑ svag anbefaling for postoperativ opstart).

PFF: Ved mere end 12 timer til operation for hoftebrud anvendes præ-operativ start af medicinsk tromboseprofylakse. Ellers postoperativt start (√ god praksis).

Profylakselængde

RADS finder ikke, at der er evidens for rutinemæssig anvendelse af profylakse udover 10 dage ved **TKA** og **THA** (↑ svag anbefaling for).

RADS finder ikke, at der er evidens for rutinemæssig anvendelse af profylakse udover 5 dage ved fast-track forløb **TKA** og **THA** (↑ svag anbefaling for).

PFF: Patienter som gennemgår PFF kan have en mulig fordel af forlænget profylakse (↑ svag anbefaling for). Anvendelse af forlænget profylakse skal i givet fald ske på baggrund af en individuel vurdering af, om patienten er i høj risiko for VTE, og risikoen for VTE vejer tungere end risikoen for risiko for alvorlig blødning (√ god praksis).

RADS anbefalinger

	TKA	THA	PFF
Anbefales <i>Stærk anbefaling for</i>	dalteparin enoxaparin tinzaparin apixaban rivaroxaban	dalteparin enoxaparin tinzaparin apixaban rivaroxaban	dalteparin enoxaparin
Kan anvendes (ikke 1. valg) <i>Svag anbefaling for</i>	dabigatran fondaparinux	dabigatran fondaparinux	fondaparinux
Bør ikke anvendes <i>Svag anbefaling imod</i>	acetylsalicylsyre	acetylsalicylsyre	acetylsalicylsyre tinzaparin
Frarådes <i>Stærk anbefaling imod</i>			apixaban dabigatran rivaroxaban

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

De i afsnit 6 anbefalede lægemidler er ligestillede anvendt med opstart postoperativt i de nedenfor anførte doser og behandlingsvarigheder.

RADS finder, at patienter som gennemgår fast-track forløb for TKA og THA (aktuelt skønnet 75 % af patienterne) kan behandles indtil udskrivelse såfremt de er indlagt i max 5 dage.

Primær total knæalloplastik (TKA)

Lægemiddel*	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
<u>LMWH (subkutan inj.)</u> Dalteparin Enoxaparin Tinzaparin	5000 IE x 1 40 mg x 1 4500 IE x 1	6-10 dage (fast track ≤5 dage)	5000 IE 40 mg 4500 IE
<u>NOAC (oral)</u> Apixaban Rivaroxaban	2,5 mg x 2 10 mg x 1		2,5 mg x 2 10 mg

* I lægemiddelrekommandationen udgør 1. valgspræparatet 90 % af forbruget. Hvis et NOAC bliver 1. valg skal 2. valg være et LMWH og omvendt.

Primær total hoftealloplastik (THA)

Lægemiddel*	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
<u>LMWH (subkutan inj.)</u> Dalteparin Enoxaparin Tinzaparin	5000 IE x 1 40 mg x 1 4500 IE x 1	6-10 dage (fast track ≤ 5 dage)	5000 IE 40 mg 4500 IE
<u>NOAC (oral)</u> Apixaban Rivaroxaban	2,5 mg x 2 10 mg x 1		2,5 mg x 2 10 mg

* I lægemiddelrekommandationen udgør 1. valgspræparatet 90 % af forbruget. Hvis et NOAC bliver 1. valg skal 2. valg være et LMWH og omvendt.

Proximal Femurfraktur (PFF)

Lægemiddel*	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
Dalteparin	5000 IE x 1	10 dage	5000 IE
Enoxaparin	40 mg x 1		40 mg

* I lægemiddelrekommandationen udgør 1. valgspræparatet 90 % af forbruget.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler (handelsnavne) placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Ved valg af 2. valgspræparat ved TKA og THA skal der tages højde for individuelle patienthensyn og præferencer (jf. afsnit 6.2). Der kan fx være patienter, som foretrækker oral behandling med NOAC pga. complianceproblemer og/eller behov for profylakse efter udskrivelse. Omvendt kan der være situationer, hvor patienten eller klinikerens vil foretrække et LMWH, hvor halveringstiden er kort og der findes en antidot. Fx patienter med høj blødningsrisiko og/eller stor peroperativ blødning. Såfremt et NOAC bliver 1. valg skal 2. valg derfor være et LMWH og omvendt.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Det rekommanderes, at patienter, der gennemgår THA, TKA eller opereres for PFF, får farmakologisk tromboseprofylakse frem for ingen tromboseprofylakse (evidens af moderat kvalitet), med mindre der er kontraindikation (jf. produktresumé) eller særlige forhold der taler imod.

Farmakologisk tromboseprofylakse gives på grund af høj blødningsrisiko ikke til patienter med akut apopleksi, skader på centralnervesystem eller øjne, gastrointestinal blødning eller anden aktiv indre blødning, medfødt eller erhvervet koagulationsdefekt, von Willebrands sygdom, trombocytopeni/-pati eller anden form for spontant eller farmakologisk nedsat hæmostase.

9 Monitorering af effekten

Monitorering af effekt på patientniveau foregår ikke rutinemæssigt, idet der ikke er konsistent sammenhæng mellem surrogatparametre (venografisk DVT, hæmostasevariable) og symptomatisk VTE eller blødning.

Der foregår (jf. afsnit 3.1) i stigende grad et skift i behandlingspraksis med deraf kortere indlæggelsestid og kortere profylakselængde. RADS foreslår derfor, at man fortsat følger frekvensen af symptomatisk VTE og blødning via data fra hofte- og knæalloplastik registrene. Såfremt der ønskes specifikke analyser skal der stilles et budget til rådighed for dette.

10 Kriterier for skift af behandling

Ved mistanke om allergisk reaktion på lægemiddel eller hjælpestoffer skiftes til andet lægemiddel. Ved LMWH-hypersensitivitet og heparin-induceret trombocytopeni (HIT), som er en sjælden komplikation ved LMWH-behandling, skiftes til NOAC, som påbegyndes 0-2 timer før næste planlagte LMWH-injektion.

11 Kriterier for seponering af behandling

Alle tromboseprofylaktiske lægemidler øger risikoen for blødning. Ved ukontrolleret blødning anbefales derfor øjeblikkelig seponering. Ved behandling med LMWH bør alene mistanke om heparin-induceret trombocytopeni (HIT) føre til seponering af LMWH og skift til NOAC. Det anbefales, at der tages blodprøver til endelig be- eller afkræftelse af HIT-diagnosen af hensyn til afgørelse af, om LMWH fremover skal anses som kontraindiceret.

12 Algoritme

Ikke udarbejdet da der er tale om kortvarig behandling af nye patienter.

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Det er RADS opfattelse, at 90 % af de patienter som gennemgår primær TKA, THA eller PFF kan behandles efter kriterier i denne behandlingsvejledning.

Estimeret antal patienter omfattet af behandlingsvejledningen.

	TKA	THA	PFF	I alt
Patienter der gennemgik indgrebet i 2012	7.375*	9.305	6.810	23.322
Patienter som kan følge behandlingsvejledningen estimeret (per år).	Ca. 6.600	Ca. 8.400	Ca. 6.100	21.000

*8.194 hvoraf ca. 10 % er unikompartmetal alloplastik (ikke omfattet).

Undtaget er fra behandlingsvejledningen:

- Patienter med tidligere VTE (2-3 % af patienterne). Der er tale om en gruppe med høj risiko for fornyet VTE. Valget af lægemiddel er som udgangspunkt ikke forskelligt, men der skal tages hensyn til evt. tidligere eller igangværende tromboembolisk behandling, og der kan evt. være behov for længerevarende profylakse
- Patienter med tidligere HIT, da disse ikke må behandles med LMWH
- Patienter som er i kronisk antikoagulerende behandling for fx atrieflimren med NOAC, idet der skal tages hensyn til dette ved valg af profylakse.
- Patienter hvor tromboseprofylakse med de anbefalede lægemidler er kontraindiceret (fx nyresvigt GFR<15 ml/min eller høj blødningsrisiko)

Monitorering af forbruget sker på baggrund af data for sygehusapotekernes salg til de ortopædkirurgiske afdelinger. Ved fastsættelse af mål for lægemiddelforbruget på afdelingsniveau skal der korrigeres for, om 1. valgs-præparatet efter udbud bliver ens eller forskelligt for hhv. TKA/THA og PFF. Der skal endvidere tages højde for, at revisioner af TKA og THA ikke er omfattet (ca. 3000 patienter per år), samt korrigeres for, at DDD afviger fra dosis anvendt ved ortopædkirurgi.

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet efter 3 år. Dvs. første gang i 2017. Eventuelt nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere.

15 Bilag

1. Farmakologisk gennemgang
2. Litteratursøgning og - udvælgelse
3. Netværksmeta-analyse

16 Referencer

1. Pedersen AB, Johnsen SP, Sørensen HT. Increased one-year risk of symptomatic venous thromboembolism following total hip replacement: a nationwide cohort study. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:1598-603.
2. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: A systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858-869.
3. Falck-Ytter. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. ACCP 9th Ed. *Chest* 2012; 141 (suppl): 278S-325S.
4. Pedersen AB, Mehnert F, Sørensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. 15-years trends in risk of cardiovascular events and bleeding in total hip and knee replacement patients receiving thromboprophylaxis in routine clinical practice: a nationwide Danish cohort study of 83,756 osteoarthritis patients. *J Bone Joint Surg Br* 2014; in press).
5. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Husted S, Sorensen HT. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish population-based follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1281-7.
6. Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2156-64).
7. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J et al. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2006-14.
8. Referenceprogram for total hoftealloplastik. Dansk Ortopædkirurgisk Selskab og Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastik Kirurgi. November 2006.
9. Referenceprogram for patienter med hoftebrud. Dansk Sygeplejeråd, Danske Fysioterapeuter og Dansk Ortopædkirurgisk Selskab. 2008
10. Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, Kjærsgaard-Andersen P, Hansen LT, Laursen MB, Kehlet H. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2013;3
11. Husted H, Otte KS, Kristensen BB et al. Low risk of tromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2010; 81: 599-605.
12. Dansk Hoftealloplastikregister. Årsrapport 2013.
13. Husted H, Solgaard S, Hansen TB et al. Karakteristika for fire fast track-alloplastikafdelinger i Danmark. *Ugeskrift læger* 2010; 175: 2306.
14. Center for Fast-track knæ- og hoftekirurgi fthk.dk februar 2014.
15. Retningslinierfor antitrombotisk behandling og profylakse. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase december 2013 <http://www.magicapp.org/guidelines#>

16. Preventing Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Elective Hip and Knee Arthroplasty. Guideline. The American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) September 2011 http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_guideline.asp
17. Venous thromboembolism: reducing the risk: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE Guideline CG92. 2010. <http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92/guidance#surgical-patients>
18. Primary total hip replacement: A guide to good practice. The British Orthopedic Association (BOA). August 2006.
19. The care of patients with fragility fracture. The British Orthopedic Association (BOA). September 2007.
20. Retningslinier for tromboseprofylakse. Den Svenske Socialstyrelse 2004.
21. Dansk Knæalloplastikregister. Årsrapport 2013.
22. Dansk tværfaligt register for hoftefrakturer. Årsrapport 2013.
23. Ginsberg et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty. JAMA 2000; 160 (5): 669-672.
24. Kim et al. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 2003; 85-B: 661-665.
25. Guyatt et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical patients. CHEST 2012; 141 (2): 185S – 194S.
26. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ VOLUME 326 31 MAY 2003 bmj.com.
27. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: A qualitative systematic review☆. Contemporary Clinical Trials 29 (2008) 109–113.
28. Hull R, Raskob G, Pineo G et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. NEJM 1993; 329: 1370-6.
29. Planes A, Samama M.M, Lensing A.W.A et al. Prevention of Deep Vein Thrombosis after Hip Replacement. Thromb Haemost 1999; 81: 22–25.
30. Dranitsaris D, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. Thrombosis Journal 2011 Jan 27; 9:3.
31. Bergqvist D, Bachman F, Buller H.R. Thromboprophylaxis in Hip Fracture Surgery: A Pilot Study Comparing Danaparoid, Enoxaparin and Dalteparin. Haemostasis 1999; 29:310–317.

32. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011 Apr; 105:721-729.
33. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE-3). *New England Journal of Med.* 2010 Dec 23; 363:2487-2498.
34. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2). *The Lancet* 2010 Mar 6; 375:807-815.
35. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANE-1). *New England Journal of Medicine* 2009 Aug 6; 361:594-604.
36. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *The Lancet* 2009 May 16; 373:1673-1680.
37. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial (RECORD-2). *The Lancet.* 2008 Jul 5; 372:31-39.
38. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England Journal of Medicine* 2008 Jun 26; 358:2776-2786.
39. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty (RECORD-1). *New England Journal of Med.* 2008 Jun 26; 358:2765-2775.
40. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery (RE-MOBILIZE). *J Arthroplasty* 2009 Jan; 24:1-9.
41. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RE_NOVATE-I). *The Lancet.* 2007 Sep 15; 370:949-956.
42. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Nov; 5:2178-2185
43. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement (APROPOS). *J Thromb Haemost.* 2007 Dec; 5:2368-2375

44. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res.* 2007; 120:685-93
45. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006 Nov 28; 114:2374-2381
46. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2006 Jan; 4:121-8
47. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov; 3:2479-2486
48. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez, Suárez-Gea ML et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons *BMJ* 2012; 344: e3675 doi.
49. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *New England Journal of Medicine* 2001 Nov 1; 345:1298-304.
50. Lassen M.R, Bauer K.A, Eriksson B.I et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hipreplacement surgery: a randomised double-blind comparison. *The Lancet* 2002 May 18; 359:1715-1720.
51. Turpie A.G.G, Bauer K.A, Eriksson B.I et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hipreplacement surgery: a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2002 May 18; 359:1721-1726.
52. Bauer K.A, Eriksson B.I, Lassen M.R et al. Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *The new England journal of medicine* 2001 Nov 1; 345:1305-1310.
53. Borgen PO, Dahl OE, Reikerås O. Blood loss in cemented THA is not reduced with postoperative versus preoperative start of thromboprophylaxis. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Sep; 470:2591-2598.
54. Hull R.D, Pineo G.F, Francis C et al. Low-molecular-weight Heparin prophylaxis using Dalteparin in close proximity to surgery vs Warfarin in hip arthroplasty patients. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2199-2207.
55. Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2003 June 9; 163:1337-1342.

56. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. The journal of bone and joint surgery 2001 March; 83-A: 336-345.
57. Lassen M.R, Borris L.C, Anderson B.S et al. Efficacy and Safety of Prolonged Thromboprophylaxis with a Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) after Total Hip Arthroplasty—The Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. Thrombosis Research 1998 Oct 13; 89:281-287.
58. Bergqvist D, Bernoni G, Bjorgell O et al. Low-molecular-weight Heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. The New England journal of medicine 1996 Sep 5; 335:696-700.
59. Planes A, Vochelle N, Darmon J.Y et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. The Lancet 1996 July 26; 348: 224–28.
60. Dahl O.E, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged Thromboprophylaxis following hip replacement surgery- Results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with Dalteparin (Fragmin). Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 1997; 77:26-31.
61. Pedersen AB, Sørensen HT, Mehnert F et al. Duration of pharmacological thromboprophylaxis and risk of venous thromboembolism and bleeding in osteoarthritis patients undergoing total hip replacement. Similar benefit of short and extended prophylaxis. 2014 (in preview)
62. Sundhedsstyrelsen. Nyt om Bivirkninger. Maj 2012.
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2012/pradaxa-tag-hensyn-til-alder-og-foelg-dosis-rekommendationerne>

Fagudvalgets sammensætning	<p>Professor, overlæge, dr. med., forskningsleder Søren Overgaard, LVS, Dansk Ortopædisk Selskab (Formand)</p> <p>Specialeansvarlig overlæge, Hans Peter Jensen, Region Nordjylland</p> <p>Overlæge, Frank Madsen, Region Midtjylland</p> <p>Specialeansvarlig overlæge, Ole Ovesen, Region Syddanmark</p> <p>Ledende overlæge, lektor, Jens-Erik Varmarken, Region Sjælland</p> <p>Ledende overlæge, Steen Mejdahl, Region Hovedstaden</p> <p>Overlæge, lektor, ph.d., Birgitte Brock, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>BSc, MSC, Ph.d., Robin Christensen, GRADE evidens analyse ekspert</p> <p>Overlæge, Jørn Dalsgaard Nielsen, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Cand.med., ph.d., Søren Paaske Johnsen, Center for Klinisk Epidemiologi</p> <p>Farmaceut, Inger Olsen Yderstræde, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	---

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		

Bilag 1

Farmakologisk gennemgang

De relevante lægemidler er beskrevet i skematisk form i forhold til den antitrombotiske behandling. Der er taget udgangspunkt i "Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling, 2011" (PRAB-rapporten) fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

For fuldstændig information vedrørende effekt, bivirkninger, interaktioner, dosering med videre henvises til de godkendte produktresuméer som kan downloades fra www.produktresume.dk eller <http://www.ema.europa.eu>.

Med udgangspunkt i produktresuméerne hos EMA er de væsentligste interaktioner med de orale direkte faktor Xa-hæmmere og orale direkte trombinhæmmere nævnt i de nedenstående skemaer

Lavmolekylære hepariner LMWH	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Beskrivelse	<p>Lavmolekylære hepariner (LMWH) fremstilles af ufraktioneret heparin ved spaltning og evt. efterfølgende fraktionering. Der anvendes forskellige spaltningemetoder, og præparaterne får derfor ikke helt samme molekylvægtprofil. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMWH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor Xa end på trombin. Forskellene i præparaternes molekylvægt betyder, at de har forskellig eliminationshastighed og forskellig anti-Xa aktivitet i forhold til anti-IIa aktivitet.</p> <p>Styrken af dalteparin og tinzaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.</p>	
Dosering ortopædkirurgiske patienter	<p>Dalteparin 5.000 IE s.c. aftenen før operation herefter 5.000 IE dgl. eller 2.500 IE 1-2 timer før operation samt 2.500 IE 12 timer senere.</p> <p>Enoxaparin 40 mg 12 timer før operation herefter 40 mg dgl.</p> <p>Tinzaparin 4.500 IE s.c. 12 timer før operation herefter 4.500 IE dgl.</p>	
Monitorering	<p>Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret fx ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide.</p> <p>Ved profylaktisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,2-0,4 enh/ml 4 timer efter sc injektion. Ved terapeutisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,6-1,2 enh/ml 4 timer efter sc injektion.</p>	
Blødningsrisiko	<p>En omfattende meta-analyse har vurderet, at blødningsrisikoen ved anvendelse af LMWH som tromboseprofylakse ved kirurgi er af samme størrelsesorden som ved brug af UFH eller lavere, afhængig af om der anvendes høj eller lav profylaksedosis.</p>	
Elimination	<p>T. for dalteparin: 3,5 timer ved sc</p> <p>T. for enoxaparin: 4 timer</p> <p>T. for tinzaparin: 1,5 time</p>	
Antidot	<p>Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af LMWH, men ikke anti-Xa-virkningen. 1 mg ophæver virkningen af 100 IE heparin. Der gives en dosis svarende til neutralisering af halvdelen af den mængde LMWH, der er givet inden for det sidste par timer. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men stoffet har kort halveringstid på ca 5 min. Efter store doser LMWH kan gentagne injektioner af protaminsulfat være påkrævet.</p>	

Pentasaccharider	Fondaparinux (BO1AX05)	Arixtra
Beskrivelse	Fondaparinux er et pentasaccharid og en indirekte faktor Xa hæmmer. Anvendes som tromboseprofylakse ved større ortopædkirurgiske operationer og til behandling af patienter med AKS og VTE.	
Dosering ortopædkirurgiske patienter	Ved ortopædkirurgi 2,5 mg s.c. Startdosis bør gives 6 timer postoperativt, forudsat der er tilfredsstillende hæmostase.	
Monitorering	Den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti-Xa, hvis fondaparinux anvendes til kalibrering af analysen. Der stiles efter samme niveau af anti-Xa som ved behandling med LMWH. Profylakse doser påvirker ikke APTT, INR eller kapillarblødningstid.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med fondaparinux er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationsekspert. Neuraksial blokade: Der skal gå mindst 2 timer fra anlæggelse eller fjernelse af kateteret til påbegyndelse af fondaparinux. Ved igangværende behandling med fondaparinux pauseres behandlingen i 34 timer inden kateterfjernelse. Efter fjernelsen af kateteret anbefales et interval på 4-12 timer inden fondaparinux genoptages.	
Elimination	Lang plasmahalveringstid: ca. 17 timer hos unge og ca. 21 timer hos ældre personer.	
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. plasmaferese eller rFVIIa	

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Apixaban (B01AF02)	Eliquis
Beskrivelse	Direkte, reversibel faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg og med Cmax efter 3 – 4 timer. Anvendes ved elektiv knæ- og hoftealloplastik samt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne med non-valvulær atrieflimren (NVAF) samt en eller flere risikofaktorer.	
Dosering ortopædkirurgiske patienter	Elektiv hofte- og knæalloplastik: 2,5 mg x 2 dgl. i 10-14 dage efter knæoperation og 32-38 dage efter hofteoperation. Første dosis 12 - 24 timer efter indgrebet.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering eller ved akut kirurgi kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af anti-faktor Xa, hvis apixaban anvendes til kalibrering af analysen. APTT og INR påvirkes kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><i>Kraftige hæmmere af både CYP3A4- og P-gp</i> Brugen af apixaban frarådes hos patienter, som får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketokonazol (kliniske data), itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere.</p> <p><i>Kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer</i> Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af apixaban med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin (kliniske data), phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon).</p> <p>Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID, kliniske data) herunder acetylsalicylsyre (kliniske data).</p> <p>Andre trombocyttaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske stoffer anbefales ikke ved samtidig behandling med apixaban.</p> <p>Lægemidler forbundet med alvorlig blødning er kontraindiceret til samtidig brug med apixaban f.eks. ufraktioneret heparin, lavmolekyleære hepariner (kliniske data på samtidig indgivelse af enoxaparin), heparinderivater, vitamin-K antagonister og andre orale antikoagulantia.</p>	

Blødningsrisiko	<p>Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, trombocytdefekter, medfødt eller erhvervet koagulationssygdom, høj alder, lav legemsvægt, svært nedsat nyrefunktion og svært nedsat leverfunktion.</p> <p>Operative indgreb under igangværende behandling med apixaban er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes, indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulations-ekspert.</p>
Elimination	<p>Ca. 25 % udskilles som metabolitter, det meste med fæces. Den renale udskillelse er ca. 27 %. Plasmahalveringstiden er ca. 12 timer.</p> <p>Anbefales ikke ved kreatininclearance < 15 ml/min. Anvendes med forsigtighed ved kreatininclearance 15-29 ml/min.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: frisk frosset plasma Det antages, at blødninger kan behandles med frisk frosset plasma (15 ml/kg) og/eller protrombin complex koncentrat</p>

Orale, direkte trombinhæmmere	Dabigatran-etexilat (B01AE07)	Pradaxa
Beskrivelse	Prodrug, som efter optagelse fra tarmen hurtigt omdannes til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Anvendes som tromboseprofylakse ved elektiv knæ- og hoftealloplastik og til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med nonvalvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer.	
Dosering Ortopædkirurgiske patienter	Elektiv knæ- og hoftealloplastik Alder <75 år og kreatininclearance >50 ml/min: 110 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 220 mg x 1 dgl i 10 dage efter knæalloplastik og 28-35 dage efter hoftealloplastik. Alder >75 år og/eller kreatininclearance 30-50 ml/min: 75 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 150 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af ecarin-, trombintid eller aktiveret partiel tromboplastintid. INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><i>P-gp-inhibitorer</i></p> Samtidig administration af stærke P-gp-inhibitorer forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration. Kombination med systemisk ketoconazol (kliniske data) og ud fra in vitro resultater kombination med ciclosporin, itraconazol og tacrolimus er kontraindiceret . Forsigtighed bør udvises med andre kraftige P-gp-inhibitorer f.eks. amiodaron (kliniske data), clarithromycin (kliniske data) eller verapamil (kliniske data). Dosisreduktion: Ved ortopædkirurgisk tromboseprofylakse: Ved samtidig behandling med dabigatran og amiodaron eller verapamil skal dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg som 2 kapsler à 75 mg én gang daglig og lægemidlerne skal tages samtidigt Ved atrieflimren: Ingen dosisreduktion ved samtidig behandling med dabigatran og amiodaron. Dosis af Pradaxa bør reduceres til 220 mg som 1 kapsel à 110 mg 2 gange daglig hos patienter, der samtidig får dabigatran og verapamil. I denne situation bør dabigatran og verapamil tages på samme tid.	
	<p><i>P-gp-induktorer</i></p> Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer (såsom rifampicin (kliniske data), prikbladet perikum (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin) forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås. Samtidig behandling med antikoagulantia, clopidogrel (kliniske data), ASA (kliniske data) samt langtidsbehandling med NSAID (kliniske data) kan øge blødningsrisikoen.	

	Lægemidler, der kan øge risikoen for blødning, bør ikke gives samtidigt med Pradaxa eller bør gives med særlig opmærksomhed.
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med dabigatran er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes, indtil dabigatran kan forventes at være elimineret. Evt. konfereres med koagulationsekspert.
Elimination	Ca. 85 % udskilles gennem nyrerne og ca. 6 % med fæces. Lang plasmahalveringstid: ca. 13 timer ved normal nyrefunktion og ca. 18 timer ved kreatininclearance på 30-50 ml/min. Kontraindiceret ved kreatininclearance <30 ml/min.
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. hæmodialyse, som kan reducere plasmakoncentrationen til en tredjedel i løbet af 2-4 timer. Konc. af aktiveret protrombin-kompleks (f.eks. Feiba), rekombinant faktor VIIa eller konc. af koagulations faktorerne II, IX og X kan overvejes, der er dog kun få kliniske data.

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto
Beskrivelse	<p>Direkte faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på 80-100 % og med Cmax i plasma efter 2-4 timer.</p> <p>Anvendes ved elektiv knæ- og hoftealloplastik. Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer. Behandling af dyb venetrombose (DVT) samt forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli (PE) efter akut DVT hos voksne.</p>	
Dosering ortopædkirurgiske patienter	<p>Elektiv knæ- og hoftealloplastik: 10 mg 6-10 timer efter operationen. Derefter 10 mg x 1 dgl i 2 uger efter knækirurgi og 5 uger efter hoftekirurgi.</p>	
Monitorering	<p>Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af anti- faktor Xa, hvis rivaroxaban anvendes til kalibrering af analysen.</p> <p>APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.</p>	
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><i>Kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp</i> Xarelto bør ikke anvendes til patienter i samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol (kliniske data), itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere f.eks. ritonavir (kliniske data). Samtidig behandling medfører øget risiko for blødning. Fluconazol forventes teoretisk at have en mindre indvirkning på eksponeringen af rivaroxaban, og kan gives samtidigt med forsigtighed.</p> <p><i>CYP3A4-induktorer</i> Samtidig brug af rivaroxaban og stærke CYP3A4-induktorer (f. eks. Rifampicin (kliniske data), phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikum (hypericum perforatum)) kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af rivaroxaban.</p> <p>Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, som påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs), acetylsalicylsyre, trombocyttaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske lægemidler. Kliniske data på kombination med Naproxen, acetylsalicylsyre og clopidogrel.</p> <p>På grund af øget blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia. Kliniske data på samtidig behandling med enkeltdosis enoxaparin.</p>	

Blødningsrisiko	<p>Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning.</p> <p>Operative indgreb under igangværende behandling med rivaroxaban er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau.</p> <p>Evt. konfereres med koagulationseksperter.</p>
Elimination	<p>Ca. 2/3 af dosis metaboliseres i leveren til overvejende inaktive metabolitter. Ca. 1/3 udskilles uomdannet i nyrerne. Plasmahalveingstiden er ved normal nyrefunktion ca. 9 timer. Kontraindiceret ved kreatininclearance <15 ml/min.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma.</p> <p>Protrombinkomplekskonc. (PCC), aktiveret protrombinkomplekskonc. (APCC) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes ved blødning, der ikke kan standses, der er dog yderst begrænset erfaring med brug af disse lægemidler hos patienter i behandling med rivaroxaban.</p>

Cyclooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (N02BA01)	Hjerdyl
		Hjertemagnyl
		Magnyl
Beskrivelse	<p>Stoffet hæmmer trombocytternes cyklooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksan A₂ hæmmes irreversibelt. Ved ophør med behandlingen elimineres acetylsalicylsyre (ASA) i løbet af få timer, og trombocytter, der frigøres fra knoglemarven herefter, vil have normal funktion. Da trombocytter normalt har en levetid på ca. 10 dage vil der efter ophør med ASA dagligt produceres 10 % nye, fuldt funktionsdygtige trombocytter. Hos en patient med et trombocytantal på 300 x 10⁹/l vil der således efter 3 døgn pause med ASA være 90 x 10⁹/l funktionsdygtige trombocytter.</p> <p>Normal hæmostase kan forventes ved >50 x 10⁹/l normalt fungerende trombocytter.</p>	
Dosering	<p>Maksimal trombocythæmmende effekt opnås med dosis på 150 mg eller højere inden for ca. 1 time efter oral indtagelse. Effekten kan vedligeholdes med 75 mg daglig.</p>	
Monitorering	<p>Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.</p>	
Blødningsrisiko	<p>Litteraturen har vist, at stoffet kan gives sammen med regional anæstesi. Erfaring ved ikke-kardiologiske operative indgreb er sparsom, men ved koronararterie bypass (CABG) operation øges blødningsrisikoen signifikant og derfor tilrådes 3 dages pause inden operation.</p> <p>Pga risiko for graftokklusion tilrådes behandlingen genoptaget få timer efter CABG.</p> <p>Ved karotiskirurgi øger ASA ikke blødningsrisikoen.</p>	
Elimination	<p>Da ASA elimineres hurtigt fra plasma, kan blødning relateret til ASA behandles med infusion af trombocyt-koncentrat.</p>	
Antidot	<p>Ingen</p>	

Bilag 2

Litteratursøgning og -udvælgelse

a) RCT-søgning

Litteratursøgning blev foretaget i Pubmed d.27. november 2013. Der blev søgt efter RCT's for de valgte lægemidler ved de tre typer af ortopædkirurgiske indgreb. For at begrænse søgningen til RCT's blev anvendt Cochrane's RCT filter. Herudover blev søgningen afgrænset til referencer med abstrakt, samt sprog på engelsk, dansk, norsk eller svensk. Der blev ikke sat en nedre grænse for årstal således at man undgik at udelukke ældre komparative studier af forskellige LWMH-regimer. Der blev desuden gennemført en søgning i clinicaltrials.gov mhp. identifikation af nye studier undervejs, hvilket ikke resulterede i flere RCT.

Søgestreng

Total hip arthroplasty OR THA OR primary hip arthroplasty OR total hip replacement OR THR OR major orthopedic surgery OR hip fracture surgery OR proksimal femoral fracture surgery OR total knee arthroplasty OR total knee replacement

AND

dalteparin OR enoxaparin OR tinzaparin OR fondaparinux OR dabigatran OR apixaban OR rivaroxaban OR acetylsalicylic acid OR aspirin

AND

((“randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial”[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR (“clinical trials as topic”[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

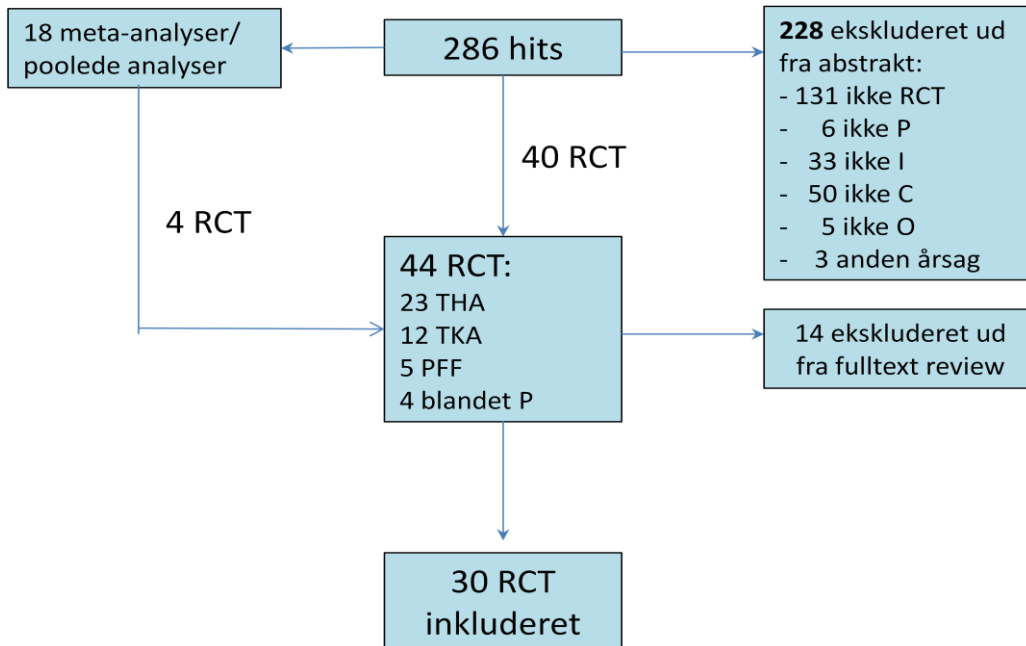
Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish; Field: Title/Abstract

Resultat af søgningen

Søgningen resulterede i 286 referencer, hvoraf 228 blev ekskluderet ud fra abstrakt. Årsager til eksklusion af referencer fremgår af flowdiagrammet.

Ved søgning blev desuden fundet en 18 poolede analyser og systematiske reviews. De som var mindre end 10 år gamle blev gennemgået mhp. belysning af de kliniske spørgsmål samt identifikation af yderligere RCT's. Gennemgangen resulterede i yderligere 4 relevante RCT³. Der blev kun fundet ét systematisk review, hvor effekten på symptomatisk VTE er opgjort [48].

³ Ved at fjerne: Field: Title/Abstract fås yderligere 2 referencer. En udvidelse med søgeordene: ”elective major knee surgery” og ”elective hip replacement surgery” gav også yderligere 2 referencer.



Eksklusion af studier efter fulltext-review

I alt 44 RCT blev således vurderet ved fulltext-review. Heraf blev 14 ekskluderet. Fordelingen af de 30 RCT fremgår af tabellen nedenfor.

	TKA	THA	PFF	Blandet population
Vurderet i fulltext-review	12	23	5	4
Ekskluderet ved fulltext-review	3	6	2	3
RCT inkluderet	9	17	3	1
Forskelle mellem lægemidlerne:				
LWMH vs. LWMH	0	1 [29]	1 [31]	0
NOAC vs. NOAC	0	0	0	0
NOAC vs. LWMH	8 [34,35,36,38,40,42,43,47]#	8 [23,33, 37, 39, 41, 44, 45, 46]#	0	0
Fondaparinux vs. LMWH	1 [52]	2 [50,51]	1 [49]	0
Fondaparinux vs. NOAC	0	0	0	0
ASA vs. LMWH, NOAC el. Fondaparinux	0	0	0	0
Præ- vs. Postoperativ opstart	0	2 [53,54]	0	0
Kort- vs. forlænget profylakse	0	4 [57,58,59,60]	1 [55]	1 [56]

Heraf 5 fase 2 studier, som indgår i fagudvalgets netværksmeta-analyse.

Øversigt over ekskluderede studier

Reference (ID-nr.)	Population	Årsag til eksklusion
9. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2013 Jun 4; 158:800-806	THA	ASA ikke anvendt fra start
16. Cho KY, Kim KI, Khurana S et al. Is routine chemoprophylaxis necessary for prevention of venous thromboembolism following knee arthroplasty in a low incidence population. <i>Arch Orthop Trauma Surg.</i> 2013 Apr; 133:551-559	TKA	Kun placebo-kontrol
17. Veen Lv, van Raay JJ, Gerritsma-Bleeker CL et al. Direct treatment comparison of DAbigatran and RVaroxaban versus NAdroparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty surgery: design of a randomised pilot study (DARINA). <i>BMJ Open.</i> 2013 Jan 24; 3:1-6	TKA	Ingen data
93. Chin PL, Amin MS, Yang KY et al. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. <i>J Orthop Surg (Hong Kong).</i> 2009 Apr; 17:1-5	TKA	Kun placebo-kontrol
121. Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. <i>International Orthopaedics</i> 2008; 32:443-451	Blandet	Ikke muligt at uddrage data
147. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 2005; 3:103-111	Blandet	Ikke muligt at uddrage data
150. Eriksson BI, Lassen MR, Colwell CW Jr. Efficacy of fondaparinux for thromboprophylaxis in hip fracture patients. <i>J Arthroplasty.</i> 2004 Oct; 19:78-81	PFF	Dobbeltpublikation
169. Dobesh PP. Novel concepts: emerging data and the role of extended prophylaxis following hip fracture surgery. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2003 Nov 15; 60:15-9	PFF	Dobbeltpublikation
202. Planes A. An equivalence study of two low-molecular-weight Heparins in the prevention and treatment of deep vein thrombosis after total hip replacement. <i>Seminars in thrombosis and hemostasis</i> 2000; 57:60	THA	Dobbeltpublikation

Reference (ID-nr.)	Population	Årsag til eksklusion
210. Rodgers A, Macmahon S, Collins R et al. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. The Lancet 2000 April 15; 355:1295-302	Blandet	Mere end ét præparat
233. Nilsson P.E, Bergqvist D, Benoni G et al. The post-discharge prophylactic management of the orthopedic patient with low-molecular weight Heparin: Enoxaparin. Orthopedics 1997 Feb; 20:22-25	THA	Dobbeltpublikation
234. Planes A, Vochelle N. The post-hospital discharge venous thrombosis risk of the orthopedic patient. Orthopedics 1997 Feb; 20:18-21	THA	Dobbeltpublikation
240. Kalodiki E.Ph, Hoppensteadt D.A, Nicolaidis A.N et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight Heparin and elastic compression in patients having total hip replacement (a randomized controlled trial). International Angiology 1996 June; 15:162-168	THA	Kun placebo-kontrol
251. Warwick D, Bannister G.C, Glew D et al. Perioperative low-molecular-weight Heparin. The journal of bone and joint surgery 1995 Sep; 77-B:715-719	THA	Kun placebo-kontrol

b) Observationelle studier

RADS har fundet det relevant at medtage observationelle studier, da relativt få RCT belyser det kliniske spørgsmål om betydningen af profylakselængde, og stort set alle er af ældre dato. Derfor blev der gennemført en søgning efter observationelle studier. Da det er afgørende, at studierne resultater kan overføres til aktuel dansk praksis blev søgningen begrænset til registerstudier gennemført indenfor de sidste 10 år i enten Danmark, Norge Sverige eller Storbritannien.

Der blev søgt på: Tromboseprofylakse regime (præparat/varighed/starttidspunkt) hos patienter med enten TKA, THA eller PFF i Pubmed publiceret indenfor de sidste 10 år.

Søgestreng

Total hip arthroplasty OR THA OR primary hip arthroplasty OR total hip replacement OR THR OR major orthopedic surgery OR hip fracture surgery OR proksimal femoral fracture surgery OR total knee arthroplasty OR total knee replacement

AND

dalteparin OR enoxaparin OR tinzaparin OR fondaparinux OR dabigatran OR apixaban OR rivaroxaban OR acetylsalicylic acid OR aspirin

AND

((“follow-up study”[pt] OR “case- control study”[pt]) AND (Denmark OR Sweden OR Norway OR England) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish; Field: Title/Abstract

Endvidere blev der taget kontakt til nordiske kolleger med henblik på identifikation af endnu ikke publicerede studier.

Søgningen resulterede i følgende:

- Danmark: 3 studier. To publicerede studier vedr. fast-track THA og TKA [10,11]. ét endnu ikke publiceret studie baseret på data fra Dansk Hoftealloplastik Register [61].
- UK: 4 studier
 - 2 hoftealloplastik
 - 1 knæalloplastik
 - 1 hoftefraktur
- Norge: Ingen publicerede studier, men præliminære resultater på 2 studier for hhv. hoftefraktur og hoftealloplastik
- Sverige: Ingen studier

En nærmere gennemgang af studierne fra UK viste, at de ikke indeholdte relevant information svarende til spørgsmålene vedr. præparat/varighed/behandlingsstart og de blev derfor ekskluderet fra den endelige referenceliste.

Bilag 3: Netværks-metaanalyse

Metoder og materialer

For at sammenligne resultaterne fra de forskellige studier gennemført af diverse firmaer, som RADS har fundet i litteratursøgningen, blev det besluttet at gennemføre en netværks-metaanalyse. En netværks-metaanalyse (Eng. *Network Meta-Analysis*) er en tværgående syntese, som er i stand til statistisk at drage fordel af både direkte og indirekte sammenligninger, således at man kan drage en videnskabelig slutning på tværs af den eksisterende litteratur, og derved statistisk øge sandsynligheden for at kunne detektere selv mindre gruppeforskelle (Eng. *Statistical Power*). I det aktuelle tilfælde bygger netværks-metaanalysen på sammenlignende studier, hvor de udvalgte relevante lægemidler er indbyrdes sammenlignet.

Analysen blev udført ved brug af en såkaldt 'mixed-effects logistic regression' arm-baseret model; denne håndterer det enkelte studie som et niveau af en tilfældig faktor (Eng. *Random-effect*)¹. De enkelte lægemidler benyttet i de forskellige grupper blev håndteret som en systematisk faktor (Eng. *Fixed-effect*), mens studiet samt interaktionen mellem studie og lægemiddel blev håndteret som tilfældige faktorer.

Statistisk er denne metode at betragte som *empirisk Bayesiansk*, dvs. den estimerer de ukendte parametre iterativt ud fra de observerede (empiriske) data; denne analyse gør det muligt at lave en netværks-metaanalyse uden brug af subjektive parameter estimerer (Eng. *vague priors*) – som det er kendetegnet for en *Bayesiansk* meta-analyse²⁻⁴.

Analysen blev baseret på i alt 15 studier hvor LMWH (dalteparin, tinzaparin) [29,31], NOAC [32,33,34,37-39,41,42,44-46] og fondaparinux [49,50] er sammenlignet med det europæisk godkendte LMWH-regime (40 mg enoxaparin), og som RADS har nærlæst i forbindelse med hvert enkelt PICO-spørgsmål. Der er foretaget en netværks meta-analyse på (1) 'Symptomatisk VTE' (inkl. events i follow-up perioden) samt (2) 'Større blødning'. For at kompensere for forskelligt anvendte definitioner af større blødning, blev blødninger fra operationsstedet medtaget i opgørelsen for rivaroxaban⁴. Resultaterne af disse parvise sammenligninger er præsenteret som Odds Ratio med 95 % sikkerhedsgrænser (95 % CI); sikkerhedsgrænser der udelukker punkttestimatet OR=1, blev af RADS vurderet som værende statistisk signifikante (P<0.05).

⁴ It is important to note that surgical site bleeding was not a component of the definition of "major bleeding." However, surgical site bleeding was recorded and analyzed.
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm181524.pdf>

Resultater

Tabel: A. Indbyrdes effekt af de enkelte lægemidler når disse sammenlignes for 'Symptomatisk VTE'.

INTERVENTION	INTERVENTION	Odds Ratio	Lower Odds Ratio	Upper Odds Ratio
Apixaban	Dabigatran	0.657	0.249	1.731
Apixaban	Dalteparin	0.613	<0.001	.
Apixaban	Enoxaparin	0.613	0.294	1.278
Apixaban	Fondaparinux	0.459	0.171	1.230
Apixaban	Rivaroxaban	1.400	0.561	3.492
Apixaban	Tinzaparin	0.831	0.122	5.664
Dabigatran	Dalteparin	0.933	<0.001	.
Dabigatran	Enoxaparin	0.933	0.496	1.756
Dabigatran	Fondaparinux	0.699	0.281	1.740
Dabigatran	Rivaroxaban	2.131	0.926	4.908
Dabigatran	Tinzaparin	1.265	0.192	8.313
Dalteparin	Enoxaparin	1.000	<0.001	.
Dalteparin	Fondaparinux	0.749	<0.001	.
Dalteparin	Rivaroxaban	2.284	<0.001	.
Dalteparin	Tinzaparin	1.355	<0.001	.
Enoxaparin	Fondaparinux	0.749	0.389	1.444
*Enoxaparin	Rivaroxaban	2.284	1.325	3.935
Enoxaparin	Tinzaparin	1.355	0.230	7.984
*Fondaparinux	Rivaroxaban	3.048	1.299	7.152
Fondaparinux	Tinzaparin	1.809	0.273	11.988
Rivaroxaban	Tinzaparin	0.593	0.093	3.793

Som det fremgår af Tabel A, var der visse af sammenligningerne der ikke kunne udføres, sandsynligvis pga. for sparsomme data i modellen.

Både **enoxaparin** (OR=2,284 [1,325 til 3,935]) og fondaparinux (OR=3,048 [1,299 til 7,152]) medfører statistisk signifikant større sandsynlighed for 'symptomatisk VTE' end **rivaroxaban** (P<0.05).

Tabel: B. Indbyrdes effekt af de enkelte lægemidler når disse sammenlignes for 'Større blødning'.

INTERVENTION	INTERVENTION	Odds Ratio	Lower Odds Ratio	Upper Odds Ratio
Apixaban	Dabigatran	0.703	0.372	1.330
Apixaban	Dalteparin	0.775	0.068	8.844
Apixaban	Enoxaparin	0.779	0.468	1.297
*Apixaban	Fondaparinux	0.506	0.265	0.964
Apixaban	Rivaroxaban	0.626	0.345	1.136
Apixaban	Tinzaparin	1.406	0.234	8.452
Dabigatran	Dalteparin	1.102	0.099	12.304
Dabigatran	Enoxaparin	1.108	0.737	1.666
Dabigatran	Fondaparinux	0.719	0.409	1.264
Dabigatran	Rivaroxaban	0.890	0.537	1.476
Dabigatran	Tinzaparin	2.000	0.343	11.672
Dalteparin	Enoxaparin	1.005	0.092	10.966
Dalteparin	Fondaparinux	0.653	0.058	7.318
Dalteparin	Rivaroxaban	0.808	0.073	8.933
Dalteparin	Tinzaparin	1.815	0.097	34.121
*Enoxaparin	Fondaparinux	0.649	0.429	0.982
Enoxaparin	Rivaroxaban	0.803	0.575	1.123
Enoxaparin	Tinzaparin	1.806	0.320	10.179
Fondaparinux	Rivaroxaban	1.237	0.738	2.074
Fondaparinux	Tinzaparin	2.780	0.474	16.305
Rivaroxaban	Tinzaparin	2.247	0.390	12.943

Både **apixaban** (OR=0,506 [0,265 til 0,964]) og **enoxaparin** (OR=0,649 [0,429 til 0,982]) medfører statistisk signifikant nedsat sandsynlighed for 'Større blødning' end **fondaparinux** (P<0.05).

Tabel: C. Indbyrdes effekt af de enkelte lægemiddelklasser når disse sammenlignes for symptomatisk VTE.

CLASS	CLASS	Odds Ratio	Lower Odds Ratio	Upper Odds Ratio
Fondaparinux	LMWH	1.422	0.808	2.504
*Fondaparinux	NOAC	2.359	1.257	4.426
*LMWH	NOAC	1.659	1.203	2.287

Både fondaparinux (OR=2,359 [1,257 til 4,426]) og LMWH (OR=1,659 [1,203 til 2,287]) medfører statistisk signifikant øget sandsynlighed for 'symptomatisk VTE' sammenlignet med NOAC (P<0.05).

Tabel: D. Indbyrdes effekt af de enkelte lægemiddel-klasser når disse sammenlignes for 'Større blødning'.

CLASS	CLASS	Odds Ratio	Lower Odds Ratio	Upper Odds Ratio
*Fondaparinux	LMWH	1.496	1.004	2.229
Fondaparinux	NOAC	1.357	0.866	2.124
LMWH	NOAC	0.907	0.718	1.146

Fondaparinux (OR=1,496 [1,004 til 2,229]) medfører øget sandsynlighed for 'Større blødning' sammenlignet med LMWH. (P<0.05).

Referencer vedr. metode for netværksmeta-analyse

- (1) Platt RW, Leroux BG, Breslow N. Generalized linear mixed models for meta-analysis. Stat Med 1999; 18(6):643-654.
- (2) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. CMAJ 2009; 181(11):787-796.
- (3) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD007848.
- (4) Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794.