

David Bergqvist, professor i kärkirurgi, överläkare, enheten för kirurgi (*david.bergqvist@kirurgi.uu.se*)

Agneta Siegbahn, professor i klinisk koagulationsforskning, överläkare, avdelningen för klinisk kemi; båda vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Profylax mot postoperativ tromboembolism

Nya alternativ till lågmolekylärt heparin

II Trombosprofylax i samband med olika kirurgiska ingrepp har etablerats och är åtminstone i vårt land relativt okontroversiellt.

Lågmolekylära hepariner har varit klart dominerande bland de trombosprofylaktiska metoderna under det senaste decenniet. När kliniska effekter av lågmolekylära hepariner initialt diskuterades lades stor vikt vid kvoten Xa/IIa-hämning. Det ansågs att en faktor Xa-hämning var viktigast ur trombosprofylaktisk synvinkel, medan en trombin(IIa)-hämning kunde innebära en blödningsrisk. Detta synsätt hade delvis djurexperimentellt stöd men visade sig sedan i kliniska studier vara en förenkling. Heparin frisätter TFPI (tissue factor pathway inhibitor) från kärnväggsendotelet. TFPI är en viktig fysiologisk reglerare av de faktorer som startar blodets levring och bidrar därmed starkt till heparinets antikoagulerande effekt. Upprepade injektioner med konventionellt heparin har dock visat sig ge en minskad TFPI-frisättning. Denna effekt föreligger ej med lågmolekylära hepariner, vilket kan vara en förklaring till lågmolekylära heparinens överlägsenhet i en rad terapeutiska studier [1]. Hur som helst har den trombosprofylaktiska effekten av lågmolekylära hepariner kunnat uppnås med hög säkerhet, även om blödningskomplikationer i sällsynta fall kan förekomma och framför allt vid högre doser.

Heparin innehåller en pentasackaridsekvens med hög affinitet till antitrombin [2], och denna pentasackaridsekvens, som är en indirekt hämmare av aktiverad faktor X, kan nu syntetiseras [3]. Blodiglarnas hirudin är en direkt trombin(IIa)-hämmare med trombosprofylaktisk effekt [4]. Man har sedan länge sökt syntetiska rena trombinhämmare, och det finns nu några som befinner sig på olika stadier av klinisk utvärdering. Förutom dessa principiellt intressanta och specifika hämmare finns även andra som hämmar definierade steg i trombosprocessen. Vi har här försökt att kort sammanfatta dessa principer ur klinisk synvinkel (Figur 1).

Hämning av faktor VIIa-vävnadsfaktorkomplex

Vävnadsfaktor (TF, tissue factor) är den viktigaste initieraren till blodets koagulation *in vivo*. Åtminstone vid vissa ingrepp, kanske framför allt ortopedkirurgiska, kan en orsak till höga trombosfrekvenser vara lokalt vävnadsfaktoruttryck, vilket i så fall skulle vara värdefullt att blockera. Hakmasken, *Ancyllostoma caninum*, producerar en peptid (NAP, nematode anticoagulant protein) som hämmar det aktiverade komplexet

SAMMANFATTAT

Idag dominerar något av de lågmolekylära heparinerna som profylax mot postoperativ venös tromboembolism.

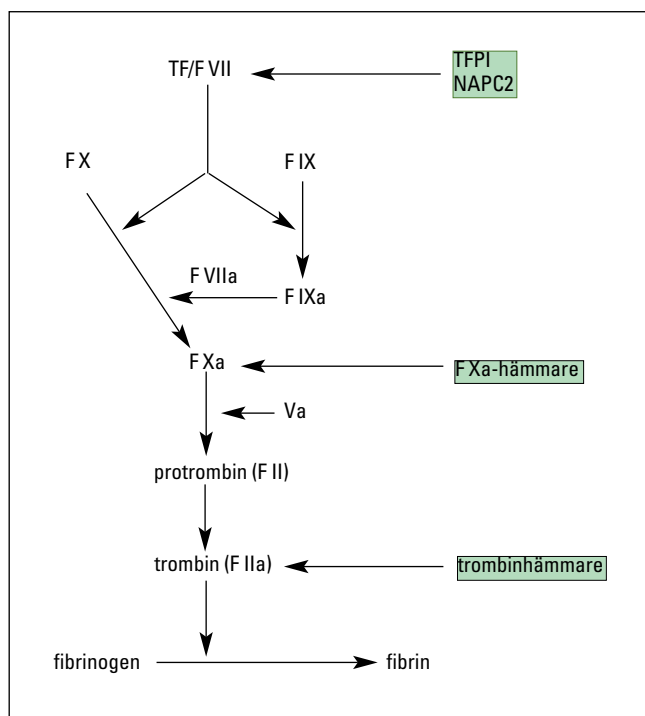
Tre nya strategier med mer selektiv hämmande effekt på olika steg i hemostasmekanismen är under utvärdering i kliniska studier.

Fondaparinux, en syntetisk pentasackarid som hämmar aktiverad faktor X, har studerats i ett extensivt ortopediskt program och har en bättre effekt än lågmolekylärt heparin vad gäller att förebygga flebografiskt upptäckta tromboser.

Melagatran och dess orala prodrug ximelagatran är specifika trombinhämmare med en effekt som åtminstone är likvärdig med den som lågmolekylärt heparin har. Det stora intresset ligger i möjligheten till oral profylax (och behandling) utan monitorering, vilket är viktigt vid längre behandlingsperioder.

En hämmare av komplexet aktiverad faktor VII-vävnadsfaktor finns i form av rekombinant »nematode anticoagulant protein« (rNAPc2). Endast en doseringsstudie är gjord, men effekten vid knäartroplastik tycks lovande.

faktor VIIa-TF. Peptiden finns nu i en rekombinant form (85 aminosyror), rNAPc2. Substansen har en biotillgänglighet vid subkutan injektion på 90–100 procent och en halveringstid på cirka 50 timmar [5, 6]. Det föreligger en första preliminär dubbelblind dosstudie på patienter som opererats med knäplastik, där unilateral flebografi använts för trombosdiagnostik [7]. Tvåhundra nittio patienter randomiserades, och lägsta trombosfrekvensen (där den totala frekvensen av tromboser var 12,2 procent och frekvensen av proximala tromboser 1,3 procent) observerades med dosen 3,0 µg/kg given inom 1 timme postoperativt med upprepning dag tre, fem och ibland sju. Denna dos gav ej upphov till ökade blödningar.



Figur 1. En förenklad bild av koagulationssystemet med de tre potentiellt intressanta tromboshämmande angreppssätten som diskuteras i artikeln. TF = tissue factor, TFPI = tissue factor pathway inhibitor, NAP = nematode anticoagulant protein.

Flera studier behövs och givetvis en jämförelse med etablerade profylaxmetoder, framför allt lågmolekylära hepariner.

Hämning av aktiverad faktor X

Den tidigare nämnda pentasackariden (fondaparinux) är en indirekt, ospecifik hämmare av faktor Xa [8]. Biotillgängligheten är 100 procent och halveringstiden 14–16 timmar. Den har utvärderats i ett världsomfattande ortopedkirurgiskt studieprogram i form av fyra randomiserade undersökningar med över 7 000 patienter (höftplastik i Ephesus och Pentathlon, knäplastik i PentaMaks och höftfrakturer i Penthifra) [9]. Flebografisk trombosdiagnostik har använts. Fondaparinux har givits i dosen 2,5 mg dagligen, med start cirka sex timmar postoperativt. Efter knäplastik på 1 049 patienter påvisades en 55-procentig riskreduktion avseende total trombosfrekvens jämfört med enoxaparin (30 mg × 2), från 27,8 procent till 12,5 procent [10]. I en höftfrakturstudie (1 711 patienter) reducerades trombosfrekvensen från 19,1 till 8,3 procent, en riskreduktion på 56 procent jämfört med enoxaparin 40 mg dagligen med preoperativ start [11]. Resultaten från de två övriga studierna är ännu inte publicerade.

En fråga som kan ställas är om studiedesignen varit optimal. Fondaparinux kan möjligen ha givits vid en ur profylaxsynvinkel gynnsammare tidpunkt i förhållande till operationen. De använda enoxaparinadministrationerna har emellertid varit de av tillverkaren rekommenderade. I givna doser och enligt aktuella administrationssätt har dock fondaparinux visat sig signifikant bättre vad gäller att reducera frekvensen flebografiskt påvisad trombos i samband med ortopedisk kirurgi.

Trombinhämmning

Att denna princip fungerar har dokumenterats i ortopediska studier med rekombinant hirudin, där effekten är bättre än med lågmolekylärt heparin [12]. Efter avsevärda forskarsatser finns en lågmolekylär syntetisk trombinhämmare (me-

lagatran) för subkutan bruk, och nu också i form av en sk prodrog (ximelagatran) för oralt bruk. Den senare metaboliseras snabbt efter resorptionen till melagatran [13–15]. Även denna tromboprolaktiska princip fungerar bra och är i effekt åtminstone likvärdig med lågmolekylärt heparin vid höft- och knäplastik [16, 17]. Även efter bukkirurgiska ingrepp kan den orala beredningen tas inom något dygn med bibehållen god effekt [18]. Det biologiska svaret är så konstant och stabilt att monitorering inte förefaller vara nödvändig. Substansen har sitt intresse framför allt vid längre tids profylax och behandling, där injektion av lågmolekylärt heparin skulle kunna ersättas av en tablett. Fortsatt dokumentation vid olika typer av kirurgiska ingrepp, inte minst cancerkirurgi i bukhåla och bäcken, avvaktas med intresse.

Kommentarer

Modern tromboprolaktisk substans i form av lågmolekylära hepariner fungerar mestadels bra, och användningen har i stor utsträckning accepterats. På senare år har några nya tromboprolaktiska principer nått fram till kliniska studier. Det gäller substanser som hämmar komplexet faktor VIIa-vävnadsfaktor, faktor Xa eller faktor IIa (trombin). Dessa är av stort teoretiskt intresse eftersom de specifikt angriper relativt definierade steg i tromboprolaktismekanismen och därmed borde kunna generera kunskaper av betydelse för en ökad patofysiologisk förståelse. Vad gäller melagatran och fondaparinux har relativt många patienter studerats, och flera studier pågår för att klart definiera indikationer och eventuella begränsningar.

Nya tromboprolaktiska substanser eller metoder som skall vara konkurrenskraftiga kommer i dagens kliniska situation att jämföras med något av de lågmolekylära heparinerna. För att vara av praktiskt intresse fordras att något eller flera av nedanstående punkter gäller i förhållande till lågmolekylärt heparin:

1. bättre effekt
2. säkrare
3. billigare
4. bättre administrationssätt

Framför allt inom vissa typer av ortopedisk kirurgi är tromboembolifrekvenserna även med lågmolekylärt heparin höga, och där kan bättre effekter säkerligen nås. Vad gäller säkerheten är denna så hög för lågmolekylära hepariner att förbättringar torde vara mycket svåra att påvisa. Att enbart titta på priset är en förenkling, och regelrätta hälsoekonomiska analyser måste göras för att utvärdera kostnadseffektivitet och nyttoaspekter. Sådana finns inte ännu. Vad gäller administrationssätt, slutligen, spelar behovet av injektion kanske inte så stor roll i det omedelbara postoperativa förloppet, men i de fall långtidsprofylax blir aktuell [19] torde en oral beredning vara att föredra, förutsatt att effekten kvarstår. Denna möjlighet finns alltså för de orala trombinhämmarna.

En svårighet med framtida profylaxstudier är att den studiepopulationens storlek som krävs för att påvisa förbättrad eller till och med likvärdig effekt som lågmolekylärt heparin oftast är mycket stor.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

2. Lindahl U, Thunberg L, Backstrom G, Riesenfeld J, Nordling K, Bjork I. Extension and structural variability of the antithrombin-binding sequence in heparin. *J Biol Chem* 1984;259:12368–76.
4. Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996;347:635–9.

7. Lee A, Agnelli G, Buller H, Ginsberg J, Heit J, Rote W, et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. *Circulation* 2001;104:74-8.
10. Bauer K, Eriksson B, Lassen M, Turpie A. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
11. Eriksson B, Bauer K, Lassen M, Turpie A. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-1304.
12. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
15. Gustafsson D, Nyström J, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug h 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001;101:171-81.
17. Eriksson B, Bergqvist D, Kalebo P, Dahl O, Lindbratt S, Bylock A, et al. The oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran and its active form, melagatran, in ascending doses compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: The METHRO II study. *Lancet*. In press 2002.
18. Bergqvist D, Solhaug JH, Holmdahl L, Eriksson U. Safety, efficacy and pharmacokinetics of subcutaneous melagatran and oral ximelagatran. A multicentre study of thromboprophylaxis in elective abdominal surgery [abstract]. *Thrombosis Haemost* 2001; Suppl OC 1020.
19. Bergqvist D. Förlängd postoperativ trombosprofylax – situationen idag. *Läkartidningen* 2002;99:1461-3.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Prophylaxis for post-operative thromboembolism
 New alternatives to low-molecular-weight heparin

David Bergqvist, Agneta Siegbahn

Läkartidningen 2002;99:3039-41

For somewhat more than a decade low molecular weight heparins have dominated in the pharmacological prevention of postoperative venous thromboembolism. At present there are some new methods of potential interest both as prophylactic substances but also to better understand the pathophysiology of deep vein thrombosis. These are inhibition of factor VII a/tissue factor complex (NAP, Nematode Anticoagulant Protein), inhibition of activated factor X (the synthetic pentasaccharide fondaparinux) and thrombin inhibition (melagatran and its oral prodrug ximelagatran). They have been shown to be effective in high risk orthopaedic surgery. They have to show their place in the prophylactic arsenal in comparison with low molecular weight heparins (effect, safety, mode of administration, cost-effectiveness).

Correspondence: David Bergqvist, Dept of Surgical Sciences, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden
 (david.bergqvist@kirurgi.uu.se)

Särtryck

Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 45 kronor

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex
 av "Enligt min erfarenhet"

.....
 namn

.....
 adress

.....
 postnummer

.....
 postadress

Insändes till Läkartidningen
 Box 5603
 114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker