

Oral trombinhämmer är effektiv mot recidiv av venös tromboembolism

Svensk frontlinjeforskning

II Vitamin K-antagonister har under 60 år utgjort det enda perorala koagulationshämmande medlet. Denna behandling är effektiv mot recidiv av venös tromboembolism, men den är förenad med 2–4 procents årlig risk för allvarlig blödning. Interaktionerna med andra läkemedel och vissa födoämnen och den smala terapeutiska marginalen nödvändiggör monitorering av effekten med analys av protrombinkomplexet (PK) och upprejade dosjusteringar.

Ximelagatran är den första nya perorala koagulationshämmer i en lång serie av sådana som vi har att förvänta det närmaste decenniet. Efter gastrointestinal absorption konverteras ximelagatran till melagatran, vilket verkar genom direkt, reversibel hämning av koagulationsenzymet trombin. Melagatran har genom sin betydligt mindre storlek än heparin-antitrombin-komplexet större förmåga att tränga in i koaglet och att därmed hämma trombin såväl på ytan som bundet i koaglet. Den terapeutiska marginalen förefaller vara bred att döma av såväl experimentella studier som en fas II-studie där doser från 24 till 60 mg två gånger dagligen gav samma effekt utan ökad blödningsbenägenhet med stigande dos [Eriksson H, et al. THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003;1:41-7]. Melagatran elimineras via renal utsöndring och är därmed inte beroende av levermetabolismen. Inga interaktioner har hittills påvisats, och biotillgängligheten efter peroral tillförsel är 20 procent oavsett födointag. Detta ger förutsättningar för ett antikoagulant som inte behöver monitoreras.

I THRIVE III-studien, som vi nyligen publicerat, undersöktes om ximelagatran kan erbjuda möjlighet till längre sekundärprofylax efter venös tromboembolism än vad vi rutinmässigt ger. I Sverige får, enligt en SBU-enkät, majoriteten av patienterna med djup ventrombos sekundärprofylax i endast tre månader [SBU-rapport 158; 2002], trots att den vetenskapliga evidensen talar för minst sex månaders behandling, vilket också är rekommendationen i USA [Hyers TM, et al. *Chest* 2001;119:176S-93S]. Anledningen är uppenbarligen rädslan för blödningar i kombination med det besvär som monitorering och

dosjusteringar av vitamin K-antagonister innebär. I den internationella men från Sverige styrda THRIVE III-studien tillfrågades patienter, som redan behandlats med antikoagulantia sex månader efter venös tromboembolism, om de ville delta i en studie med 18 månaders förlängning av behandlingen. De 1 233 patienter som randomiserades till ximelagatran 24 mg eller placebo två gånger dagligen genomgick först bilateral ultraljudsundersökning av benen och perfusionskintografi av lungorna för att man skulle ha ett utgångsläge att jämföra med från studiestarten, ifall nya symtom skulle tillstå. Anledningen till antikoagulantiabehandlingen var djup ventrombos (65 procent), lungemboli (16 procent) eller båda, och 14 procent hade haft recidiverande tromboembolism. Patienternas ålder sträckte sig från 18 till 90 år (medeltal 57), vikten från 45 till 150 kg och 53 procent var av manligt kön. Samtidig cancer var diagnostiserad hos 5 procent.

Under studieperioden följdes patienterna kliniskt men utan monitorering av koagulationsprov. Vid misstanke om recidiv krävdes objektiv diagnostik som sedan granskades och verifierades av en central kommitté. På detta sätt påvisade recidiv av venös tromboembolism, vilket utgjorde det primära effektmåttet, observerades hos 12 patienter i ximelagatrangruppen och 71 i placebogruppen, motsvarande en hazard ratio på 0,16 (95 procents konfidensintervall 0,09–0,30; $P < 0,001$). En recidivfrekvens på 12,6 procent under 1 1/2 år i placebogruppen talar för att det inte var en lågriskpopulation som studerades, samtidigt som frekvensen 2,8 procent i ximelagatrangruppen stämmer väl överens med resultaten i många studier med vitamin K-antagonister. Antalet dödsfall var sex i ximelagatrangruppen och sju i placebogruppen, och samtliga tre letala lungembolier inträffade i den sistnämnda.

Den beräknade kumulativa risken för all slags blödning var 23,9 procent och 21,0 procent i ximelagatran- respektive placebogruppen (hazard ratio 1,16; $P = 0,17$), och antalet allvarliga blödningar var sex respektive fem. Som jämförelse kan nämnas att i en studie med lågintensiv warfarinbehandling (INR 1,5–2,0) eller placebo på en liknande patientpopulation var hazard ratio för allvarlig blödning 2,53 ($P = 0,25$) och för icke allvarlig blödning 1,92 ($P = 0,002$) [Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2003;348:

1425-34]. Det är således möjligt att ximelagatran erbjuder ett säkrare alternativ till antikoagulantia-behandling än vitamin K-antagonister, men detta måste först visas i en direkt jämförelse.

Risk för stegring av alanin-aminotransferas (ALAT) mer än 3 gånger över normalvärdet var högre i ximelagatran- än i placebogruppen (6,4 procent respektive 1,2 procent; $P < 0,001$). Detta inträffade 1–4 månader efter behandlingsstart och var övergående även om ximelagatran inte sattes ut och var inte kopplat till några symtom eller nedsatt leverfunktion. Mekanismen är inte klarlagd, men transaminasstegring förekommer med många mediciner.

Sammanfattningsvis visar THRIVE III-studien att vid måttlig till stor risk för recidiv av venös tromboembolism skulle man med den orala trombinhämmer ximelagatran kunna ge en förlängd sekundärprofylax med god effekt, låg blödningsrisk och betydligt enklare behandling för patienten.

Sam Schulman

Sam.schulman@ks.se

*Schulman S, Wåhlander K, Lundström T, Billing Clason S, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.*

Referat till Nya rön skall innehålla

- Kort titel som speglar huvudbudskapet
- Bakgrund till varför studien gjordes
- Något om materialets sammansättning
- Huvudresultat och författarnas konklusion
- Tillämpning på svenska förhållanden
 - Fullständig referens för artikeln
- Din adress, fax och e-postadress samt telefonnummer
- Tillstånd att publicera referatet på vår hemsida, VIKTIGT!
- Referat får innehålla högst 250 ord

Skicka referatet med e-post som ett vidhängande Word-dokument till nya.ron@lakartidningen.se

Välkommen med Ditt bidrag