

Artificiell polysackarid gav kontaminerat heparin

Akuta överkänslighetsreaktioner får sin förklaring – men hur kunde det hända?



ULF LINDAHL, professor emeritus i medicinsk och fysiologisk kemi, Uppsala universitet
ulf.lindahl@imbim.uu.se

Läkemedel framställs i dag huvudsakligen genom kemisk syntes eller rekombinant teknik. En fördel gentemot tidigare processer baserade på isolering från animala eller mänskliga vävnader är den ökade graden av kontroll. Vi minns prionkontaminerat hypofyshormon och virusinnehållande blodprodukter och de tragiska konsekvenserna för behandlade patienter.

I slutet av förra året kom rapporter om akuta överkänslighetsreaktioner, i många fall med dödlig utgång, som spårades till behandling med heparin.

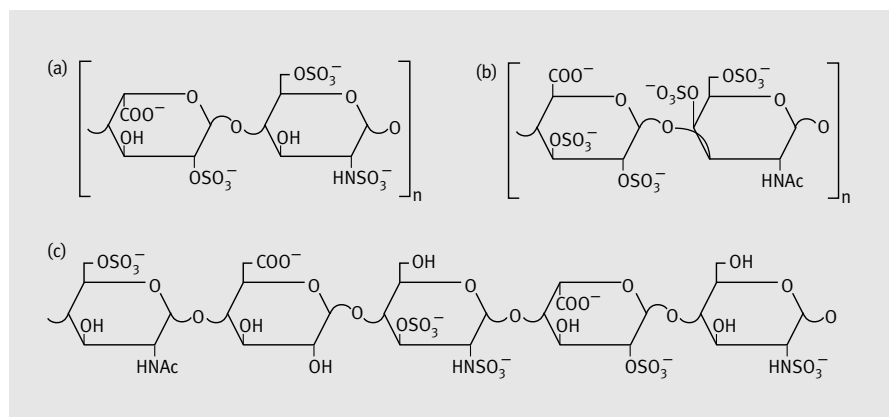
Polysackariden heparin är ett basläkemedel vid postoperativ trombosprofylax, men det används också i andra sammanhang, t ex vid dialysbehandling (där flera anafylaktiska reaktioner noterades).

Heparin isoleras från djurvävnader, främst svin-tarmsmukosa. Årsproduktionen av heparin ligger kring 30 ton, varav merparten framställs i Kina. En mängd läkemedelsföretag importerar råheparin för vidare förädling till bl a s k lågmolekylärt heparin. Ett av dessa företag, Baxter Healthcare, återkallade i januari 2008 heparinberedningar avsedda för injektionsbruk, men även andra producenter rapporterade defekta heparinpreparationer.

OSCS missas i konventionella test

Larmrapporterna ledde till ett intensivt samarbete mellan olika forskargrupper, som efter kort tid kunde redovisa uppseendeväckande resultat [1]. Analys av heparin från olika källor med varierad metodik (nukleär magnetisk resonans [NMR], kapillärelektrofores, jonbytar-kromatografi, selektiv kemisk nedbryt-

»Larmrapporterna ledde till ett intensivt samarbete mellan olika forskargrupper, som efter kort tid kunde redovisa uppseendeväckande resultat ...«



Strukturer av (a) den repeterande disackaridenhet som utgör den dominerande delen av heparinmolekyler; (b) den repeterande disackaridenheten i »översulfaterat kondroitinsulfat« (OSCS); (c) den pentasackaridsekvens som binder till antitrombin och ger upphov till heparinets specifika antikoagulansaktivitet.

ning) visade entydigt förekomsten av upp till 30 procent »översulfaterat kondroitinsulfat« (översulfated chondroitin sulfate, OSCS).

Heparin och OSCS är strukturellt besläktade, eftersom båda är sulfaterade polysackarider bestående av alternerande hexuronsyra- och hexosaminenheter (a och b i figuren).

En skillnad är att heparin innehåller glukosamin, medan OSCS innehåller galaktosamin; dessutom är glykosidbindningarna mellan sockerenheterna olika.

En annan viktig skillnad ligger i sulfateringsmönstret; OSCS visade sig vara »fullsulfaterat«, dvs samtliga hydroxylgrupper på sockerenheterna var sulfat-substituerade.

Man konstaterar att OSCS-strukturen tidigare inte påträffats i naturen utan torde ha uppkommit på artificiell väg.

De speciella strukturella egenskaperna gör att OSCS undgår upptäckt i de konventionella test som används i kontroll av heparinberedningar. Notabelt är att heparin normalt innehåller en mindre del dermatansulfat, ett annat, natur-

ligt förekommande kondroitinsulfat med lägre sulfateringsgrad.

OSCS kopplas till akut överkänslighet

Funktionella studier klarade samband mellan förekomst av OSCS och de kliniska observationerna [2]. Tidigare arbeten hade visat att negativt laddade polymerer kan ge upphov till enzymatiska kaskadprocesser i plasma genom s k kontaktaktivering. Produkter som kallikrein och bradykinin, en vasoaktiv peptid, skulle kunna bidra till de observerade anafylaktoida reaktionerna, inkluderande blodtrycksfall.

Försök visade att såväl OSCS-konta-

SAMMANFATTAT

Polysackariden heparin, som främst framställs från svintarmar, används bl a i trombosprofylax.

Akuta överkänslighetsreaktioner, även dödsfall, spårades nyligen till heparinberedningar, som vid analys visades innehålla »översulfaterat kondroitinsulfat«, en strukturellt besläktad men inte naturligt förekommande polysackarid.

Kontaminanten och en sannolik mekanism (baserad på s k kontaktaktivering) bakom dess kliniska effekter beskrivs i två artiklar.

minerat heparin som isolerat OSCS ledde till bildning av kallikrein i humanplasma. Vidare påvisades komplementaktivering med bildning av »anafylatoxinerna« C3a och C5a.

Inte bara kontaktaktiveringen utan också, något oväntat, komplementreaktionen förutsatte aktivering av faktor XII, som direkt kunde relateras till närvaron av OSCS. I försök att hitta lämplig in vivo-modell konstaterades att svinplasma, i likhet med humanplasma, reagerade med kallikreinaktivering vid tillsats av OSCS. Grisar som tillfördes OSCS-heparin, isolerat OSCS eller kemiskt »översulfaterat« kondroitinsulfat visade symtom liknande dem som observerats hos patienter, inklusive hypotension.

Slutsatsen – att de dramatiska kliniska effekterna bör tillskrivas förekomsten av OSCS i heparin – förefaller väl underbyggd. Notabelt är att endast vissa av de behandlade grisarna reagerade med symtom, trots att samtliga visade kalli-

kreinaktivering. På samma sätt förblev merparten av patienterna som behandlats med OSCS-heparin opåverkade.

Dags för syntesprodukter

Till sist några reflektioner. De citerade artiklarna är inriktade mot analysmetodik, mot frågan hur man utvecklar rutiner för att upptäcka OSCS och liknande föreningar.

En fråga som däremot inte ställs är hur denna artificiellt framställda polysackarid kommit in i heparinproduktionen – och varför.

En annan fråga som snarast borde ställas är hur länge vi ska förbli beroende av heparin från djurvävnader. Den biologiskt aktiva delen av ofraktionerat heparin utgörs av en pentasackaridsekvens med specifik struktur (c i figuren), som utgör endast cirka 3 procent av den totala polysackariden [3]. Denna pentasackarid framställs numera syntetiskt och är ett effektivt antitrombotiskt läkemedel (Arixtra). Olika derivat av pentasackari-

den förväntas ge ytterligare förbättrade farmakologiska egenskaper [4].

Sannolikt har heparinmarknaden inom en inte alltför avlägsen framtid tagits över av syntesprodukter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol.* 2008;26(6):669-75.
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2457-67.
- Bourin MC, Lindahl U. Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. *Biochem J.* 1993;289(Pt 2):313-30.
- Petitou M, van Boeckel CA. A synthetic anti-thrombin III binding pentasaccharide is now a drug! What comes next? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004;43(24):3118-33.

Prenumerera!

Skaffa dig ett eget exemplar av Läkartidningen. Fyll i denna talong eller gå in på lakartidningen.se

Läkartidningen

SVERIGE
PORTO
BETALT
PORT PAYÉ

Ja, jag vill prenumerera på Läkartidningen under 12 månader

- | | | | |
|---|--------|--|----------|
| <input type="checkbox"/> LÄKARE, ej medlem i SLF | 975 kr | <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, medlem i MSF | 250 kr |
| <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, ej medlem i MSF | 600 kr | <input type="checkbox"/> ÖVRIGA | 1 450 kr |

Porto till utlandet tillkommer med max 700 kr/år.

Ja, tack! Jag vill även ha Läkartidningens nyhetsbrev till min e-postadress helt kostnadsfritt

Namn _____

Adress _____

Postadress _____

E-postadress _____

Pren/Personnummer _____

LÄKARTIDNINGEN

SVARSPOST

110 555 202

110 26 STOCKHOLM

All kundinformation, såsom namn- och adressuppgifter mm, behandlas med hjälp av modern informationsteknik och lagras i Läkartidningen Förlag ABs interna prenumerations- och kundregister. Prenumerationsregistret är integrerat i Sveriges läkarförbunds medlemsregister.

Klipp ut och posta! ✂

Utmanande saklig **Läkartidningen**