

4.3 Profylax och behandling med nya antitrombotiska medel

Under de senaste åren har ett intensivt utvecklingsarbete pågått för att ta fram koagulationshämmande medel med selektiv verkan på endast en av de många koagulationsfaktorerna. Genom att välja mellan tusentals likartade syntetiska substanser har läkemedelsföretagen hoppats hitta någon med ökad effekt, få eller inga interaktioner med andra läkemedel, fördelaktig farmakokinetisk profil och helst även lägre blödningsrisk. I detta kapitel redovisas erfarenhet från randomiserade kliniska studier av sådana nya, koagulationsfaktorselectiva hämmare för profylax eller behandling av vanlig VTE (se även Kapitel 2.1).

Specifik faktor Xa-hämning

Såväl heparin som lågmolekylärt heparin har en bred effekt mot många koagulationsfaktorer men då de är av animaliskt ursprung kan de orsaka allergiska reaktioner eller heparininducerad trombocytopeni. För att komma ifrån dessa problem har en selektiv faktor Xa-hämmare utvecklats. Det är en pentasackarid som motsvarar den minsta aktiva antitrombinbindande enheten i heparin. Tillverkningen är syntetisk med strategisk sulfatering för att optimera bindningen till antitrombin. Två varianter är under klinisk prövning, dels en kortverkande som ges subkutant en gång per dygn (fondaparinux, Org31540/SR90107 A), dels en långverkande som ges en gång per vecka (idraparinux, SanOrg34006) och är planerad för sekundär profylax.

Resultat från kliniska studier har hittills endast presenterats för fondaparinux. På indikationen profylax mot VTE har fondaparinux studerats vid höftledsplastik [11], knäledsplastik [2] och kirurgi för höftfraktur [5] (Tabell 1). Fondaparinux förefaller ha bättre effekt än enoxaparin beträffande asymtomatisk VTE, men utan påvisbar skillnad på symtomatisk VTE. I en studie gav fondaparinux mer blödning.

Fondaparinux har även givits i en fas II-studie till patienter med verifierad proximal DVT. Ingen signifikant skillnad påvisades beträffande effekt eller säkerhet mellan de tre doserna eller gentemot dalteparin [1] (Tabell 2). Fondaparinux har i mars 2002 registrerats i Europa som läkemedel för VTE-profylax i samband med ortopedisk kirurgi.

Specifik trombin (faktor IIa)-hämning

Den direkta trombinhämmaren hirudin eller dess många derivat har inte lämpat sig för peroral administration, och därför driver flera företag en utveckling av små, peptidomimetiska selektiva trombinhämmare, som passar in i koagulationsfaktorns aktiva centrum. Längst i detta avseende har de kliniska studierna med melagatran och dess prodrog ximelagatran, som kan ges peroralt, hunnit. Melagatran givet subkutant har utvärderats som profylax vid höft- och knäkirurgi i fas II-studier [3,4,9] (Tabell 1) och som behandling av verifierad DVT [8] (Tabell 3). För profylax med ximelagatran vid ortopedisk kirurgi är 24 mg två gånger dagligen möjligen bättre än lägre doser [4]. Vid behandling av DVT förefaller ximelagatran ha ett brett terapeutiskt intervall utan klara skillnader i effekt eller säkerhet mellan 24 mg och upp till 60 mg två gånger dagligen.

Både Xa- och trombinhämmarna är nu i fas III-studier med möjlig registrering av medlen för behandling av VTE inom ett par år. De saknar specifika antidoter, men förhoppningen är att de i sekundärprofylax ska orsaka färre blödningar än AVK tack vare låg bindning till plasmaproteiner samt frånvaro av metabolism i levern och därmed starkt reducerad risk för interaktioner.

Specifik faktor VIIa och vävnadsfaktor-hämning

Eftersom hemostasen intieras via faktor VIIa (FVIIa) och vävnadsfaktorn (tissue factor, TF), har det varit lockande att införa en hämning redan på detta tidiga stadium för att framför allt försöka uppnå bättre effekt än med nuvarande medel. Nematod (hakmask)-antikoagulant protein c2 i rekombinant framställning (rNAPc2) är en direkt hämmare av FVIIa/TF-komplexet. Hittills har inga randomiserade studier med detta medel

utförts utan endast en dos–responsstudie med tre olika doser givna pre- eller postoperativt vid knäledsplastik [10]. Den trombosprofylaktiska effekten med de olika doserna var jämförbar med vad som rapporterats från studier med andra medel, men en frekvens av allvarliga blödningar motsvarande 2,3–3,4 procent med den dos som ansågs ge bäst resultat (3 µg/kg) tillsammans med en halveringstid överstigande 50 timmar kan möjligen vara ofördelaktigt.

Tabell 1 Profylax mot VTE med pentasackarid eller trombinhämmare.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Intervention
Bauer 2001 [2]	RCT, DB, multicenter (6), 1998–2000	Primär- eller revisionsplastik knäled. 59% kvinnor	A Fondaparinux 2,5 mg sc x 1/d (517) B Enoxaparin 30 mg sc x 2 (517) A+B Från 6±2 t postop till d 5–9
Eriksson 2000 [4]	RCT, DB, double-dummy, multicenter (57)	Elektiv primär höft- eller knäledsplastik. 61% kvinnor	A Melagatran 1 mg sc preop → ximelagatran 8 mg po x 2/d (364) B Melagatran 1,5 mg sc preop → ximelagatran 12 mg po x 2/d (377) C Melagatran 2,25 mg sc preop → ximelagatran 18 mg po x 2/d (375) D Melagatran 3 mg sc preop → ximelagatran 24 mg po x 2/d (379) E Dalteparin från kvällen före op 5 000 IE x 1 sc (381) A–E till d 7–10
Eriksson 2001 [5]	RCT, DB, multicenter (99), 1998–1999	Standardoperation för fraktur i övre 1/3 av femur inom 48 t från inläggning. 74% kvinnor	A Fondaparinux 2,5 mg sc x 1/d (831) B Enoxaparin 40 mg sc x 1 från preop (842) A+B minst 5 d

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter, med 95% konfidensintervall inom parentes); ARÖ = absolut riskökning

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) symt LE/DVT flebografi, lungskint, pulmonalisangio, spiral-DT c) asymt VTE bilateral flebografi ≤d 11, d) allvarlig blödning	a) 0,4–0,6% b) 0,6–1,4% c) 12,5–27,8% ARR 15,3 (9,4; 20,7) NNT 7 d) 2,1–0,2% ARÖ 1,9 (0,6; 3,2) NNH 53	31% kunde inte utvärderas betr c) då flebografi inte utfördes
a) asymt VTE bilateral flebografi sista behandlingsdagen b) blödning	a) D vs E: 15,1–28,2% ARR 13,1 NNT 8 b) Ingen skillnad mellan grupperna i blödningsvolym eller blodtransfusioner	23% kunde inte utvärderas betr a) då flebografi inte utfördes. D hade signifikant bättre effekt än A och ett tydligt dos–respons- förhållande förelåg
a) dödlighet b) symt LE/DVT flebografi, lungskint, pulmonalisangio, spiral-DT d) asymt VTE bilateral flebografi ≤d 11, e) allvarlig blödning	a) 0,4–0,6% b) 0,5–0,5% c) 8,3–19,1% ARR 10,8 (7,0; 14,5) NNT 9 e) 2,2–2,2%	Fondaparinux påbörjades 6±2 t postop, men om operationen sköts upp till 24– 48 t efter inläggning eller vid spinal/epiduralanestesi gavs det redan från 12±2 t preop. 27% kunde inte utvärderas betr d) då flebografi inte utfördes

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Intervention
Eriksson 2002 [3]	RCT, öppen, multicenter (3)	Elektiv primär höft- eller knäledsplastik Studie 2 av 2 i samma publikation, den första var inte RCT. 46% kvinnor	A Melagatran 2 mg sc x 2/d (41) B Melagatran 3 mg sc x 2/d (45) C Melagatran 4 mg sc x 2/d (17) A–C Från omedelbart preop till d 8–11
Heit 2001 [9]	RCT, DB för ximelagrandos, öppen för enoxaparin, multicenter (68), 1998–2000	Elektiv primär unilateral knäledsplastik. 62% kvinnor	A Ximelagatran 8 mg po x 2/d (85) B Ximelagatran 12 mg po x 2/d (134) C Ximelagatran 18 mg po x 2/d (126) D Ximelagatran 24 mg po x 2/d (130) E Enoxaparin 30 mg sc x 2 (125) A–E från 12–24 t postop till d 6–12
Turpie 2001 [11]	RCT, DB, multicenter (64), 1996–1997	Primär- eller revisionsplastik höftled. 54% kvinnor	A Fondaparinux 0,75 mg sc x 1/d (184) B Fondaparinux 1,5 mg sc x 1/d (188) C Fondaparinux 3,0 mg sc x 1/d (177) D Fondaparinux 6,0 mg sc x 1/d (72) E Fondaparinux 8,0 mg sc x 1/d (52) F Enoxaparin 30 mg sc x 2 (260) A–E resp F från 6±2 h resp 12–24 t postop till d 10

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter, med 95% konfidensintervall inom parentes); ARÖ = absolut riskökning

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) asymt VTE bilateral flebografi sista behandlingsdagen	a) 0–0–0% b) 9,4–10–0%	25% kunde inte utvärderas betr b) då flebografi inte utfördes
a) symt LE lungskint, pulmonalisangio, spiral-DT b) asymt VTE unilateral flebografi d 6–12, c) allvarlig blödning	a) 0–0–2–1–0% b) 27–19,8–28,7–15,8–22,7% D vs E: ARR 7 (–4,5; 18,2) c) 0–0–1,6–0–0,8%	26% kunde inte utvärderas betr b) då flebografi inte utfördes
a) dödlighet b) asymt VTE bilateral flebografi ≤d 10, c) allvarlig blödning	a) 1,6–0–0–0–0–0,4% b) 11,8–6,7–1,7–4,4–0–9,4% C vs F: ARR 7,6 (2,6; 12,6) NNT 13 c) 0,0–0,5–4,5–16,7–17,3–3,5% C vs F: ARÖ 1,1 (–2,7; 4,8)	36% kunde inte utvärderas betr b) då flebografi inte utfördes. Grupp E och senare grupp D avbröts prematurt pga hög blödningsincidens

Tabell 2 Behandling av VTE med pentasackarid eller trombinhämmare.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Intervention
The Rembrandt Investigators 2000 [1]	RCT, DB, multicenter (32), 1997–1998	Proximal DVT, verifierad med ultraljud, i frånvaro av symtomgivande LE 49% kvinnor	A Fondaparinux 5 mg sc x 1/d (103) B Fondaparinux 7,5 mg sc x 1/d (111) C Fondaparinux 10 mg sc x 1/d (120) D Dalteparin 100 IE/kg sc x 2/d (119) A–D minst 5 d, tillsammans med warfarin, startat d 1–2 → INR 2–3
Eriksson 2001 [8]	RCT, DB för ximelagatrandos, öppen för dalteparin, multicenter (41), 1998–2000	DVT, verifierad med flebografi, i frånvaro av symtomgivande LE 43% kvinnor	A Ximelagatran 24 mg po x 2/d (68) B Ximelagatran 36 mg po x 2/d (65) C Ximelagatran 48 mg po x 2/d (73) D Ximelagatran 60 mg po x 2/d (71) E Dalteparin 200 IE/kg sc x 1/d+warfarin → INR 2–3 (73) A–D i 2 v, därefter som E
Eriksson 2001 [6]	RCT, DB, Multicenter (METHRO III)	Elektiv total höft-plastik	A Melagatran 3 mg sc följt av 24 mg po x 2/d B Enoxaparin 40 mg x1 sc Båda startade postop (Totalt 2 788)

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter, med 95% konfidensintervall inom parentes); ARÖ = absolut riskökning

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) symt LE/DVT c) oförändrad eller progress ultraljud eller perfusions-skint d 7 d) allvarlig blödning Uppföljning 12 v	a) 5,8–5,4–2,5–7,6% b) 1,9–1,8–3,3–5% c) 54–52–58–51% d) 3,9–1,8–0,8–2,5%	100 pat per grupp beräknades för att upptäcka en 25%-ig absolut skillnad
a) dödlighet b) symt LE c) progress av DVT flebografi d 14 d) allvarlig blödning Uppföljning 4 v	a) 1,5–0–0–1,4–0% b) 1,5–1,5–1,4–2,8–2,7% c) 2–12–10–8–8% d) 1,5–1,5–0–0–2,7%	Blödningarna var relaterade till cancer
a) asymt proximal DVT/LE b) Total DVT eller LE (Bilat flebografi d 8–11) c) Blödning som krävde blodtransfusion	a) 5,7–6,2% b) 31,0–27,3% c) 61,8–66,1%	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Intervention
Eriksson 2002 [7]	RCT, öppen, feb–juni 1998 (METHRO I)	Elektiv total höft- eller knäplastik 41% kvinnor	A Melagatran 1 mg sc följt av 6 mg po x 2/d (34) B Melagatran 2 mg sc följt av 12 mg po x 2/d (34) C Melagatran 4 mg sc följt av 24 mg po x 2/d (34) D Dalteparin 5 000 IE x 1 sc från kvällen preop 8–11 d (33) A–C Start direkt preop, 2 d sc 6–9 d oralt

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter, med 95% konfidensintervall inom parentes); ARÖ = absolut riskökning

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) asymt DVT (bilat flebografi d 8–11) b) symt LE c) perop blodförlust (mL)	a) 21–25–16–19% b) 0–0–0–0 c) lika i alla grupper	Storleksberäkningen baserad på farmakokinetik

Referenser

1. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: A phase II evaluation. The Rembrandt Investigators. *Circulation* 2000;102:2726-31.
2. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
3. Eriksson BI, Ogren M, Kalebo P, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with melagatran given subcutaneous after total hip or total knee replacement: results from phase II studies. *Thromb Res* 2002; 105:371-8.
4. Eriksson BI, Lindbratt S, Kalebo P, et al. METHRO II: Dose response study of the novel oral, direct thrombin inhibitor, H 376/95 and its subcutaneous formulation melagatran, compared with dalteparin as thromboembolic prophylaxis after total hip or knee replacement. *Haemostasis* 2000;30:20-1.
5. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
6. Eriksson BI, Ogren M, Agnelli G, et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran (pINN, formerly H 376/95) and its subcutaneous form melagatran compared with enoxaparin as thrombo-prophylaxis after total hip or total knee replacement. *Thromb Haemost* 2001;86: Abstract OC 1638.
7. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, et al. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. MELagatran for THROmbin inhibition in Orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2002;87:231-7.
8. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *Thromb Haemost* 2001;86: Abstract.
9. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001;161:2215-21.
10. Lee A, Agnelli G, Buller H, 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.
11. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.