

## Legemidler i praksis

# Er det forskjell på lavmolekylære hepariner?

Lavmolekylære hepariner har i stor grad erstattet ufraksjonert (standard) heparin ved forebygging og behandling av tromboemboliske tilstander. Flere lavmolekylære heparinpreparater er registrert i Norge, med store overlapp for kliniske indikasjoner. Lavmolekylære hepariner har så mange fellestrekk at de ofte omtales som én legemiddelgruppe. Det kan imidlertid påvises klare forskjeller mellom preparatene i biokjemisk sammensetning og antikoagulant egenskaper, bedømt in vitro. Ulike lavmolekylære hepariner er bare i svært begrenset grad sammenliknet direkte med hverandre i kliniske studier.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Jan Eritsland

jan.eritsland@ulleval.no  
Hjertemedisinsk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

Heparin utvinnes av tarmmucosa fra svin. Ufraksjonert heparin består biokjemisk av glykosaminoglykaner som har svært varierende molekylvekt, ca. 5 000 til 30 000 dalton, avhengig av hvor mange monosakkarider kjedene består av. Den antitrombotiske effekten av heparin medieres i hovedsak via binding til antitrombin. Heparin-antitrombin-komplekset hemmer aktivert koagulasjonsfaktor X (faktor Xa) og trombin (faktor IIa). Bindingen til antitrombin er avhengig av en unik pentasakkaridsekvens, som bare er til stede i ca. 1/3 av heparinmolekylene. For å hemme trombin må dessuten heparinmolekylet bestå av minst 18 sakkaridenheter, mens kortere kjeder fortsatt kan hemme faktor Xa (1). Ufraksjonert heparin har en gjennomsnittlig molekylvekt på 15 000 dal-

ton, som svarer til omtrent 50 sakkaridenheter. Heparin kan også hemme koagulasjonsprosessen på andre måter, uavhengig av antitrombin, blant annet ved å frigjøre koagulasjonshemmeren TFPI (tissue-factor pathway inhibitor) fra endotelet (1).

### Lavmolekylært heparin

Lavmolekylære hepariner er fragmenter av ufraksjonert heparin, som ved ulike kjemiske eller enzymatiske prosesser har gitt kjeder med gjennomsnittlig molekylstørrelse 4 000 til 6 000 dalton. Lavmolekylære hepariner bindes i mindre grad enn ufraksjonert heparin til plasmaproteiner, endotelceller og makrofager. Dette gir en mer forutsigbar antikoagulant effekt, økt biotilgjengelighet (85–95 % etter subkutan injeksjon), lengre halveringstid og en doseuavhengig eliminering (1). Disse forhold tillater subkutan dosering 1–2 ganger per døgn, vanligvis uten behov for monitorering av antikoagulant effekt. Behandlingen blir dermed forenklet og kan eventuelt også gjennomføres poliklinisk.

### Forskjeller mellom lavmolekylære hepariner

For tiden er tre lavmolekylære hepariner markedsført i Norge. Disse er fremstilt ved ulike kjemiske/enzymatiske teknikker og resulterer i fragmenter med ulik gjennomsnittlig molekylstørrelse. Som nevnt ovenfor, vil molekylere mindre enn 18 monosakkaridenheter ikke kunne hemme trombin, og alle lavmolekylære hepariner vil derfor relativt sett ha større anti-faktor Xa-effekt enn antitrombineffekt. Men denne ratioen vil variere mellom de forskjellige preparater (tab 1). Biokjemiske karakteristika, in vitro-aktiviteter og farmakodynamikk vil derfor være noe forskjellige for de ulike preparatene (2). Dosen av lavmolekylært heparin angis gjerne i anti-faktor Xa-enheter og da er altså ikke antitrombineffektene direkte angitt og heller ikke andre antikoagulante egenskaper, som varierer mellom preparatene. Det er så langt usikkert om forskjeller i ratioen anti-faktor Xa – antitrombineffekt eller forskjeller i de andre egenskapene har noen klinisk betydning (3), men i sammenliknende studier vil det kunne være vanskelig å definere ekvipotente doser av ulike preparater (4).

### Ved venøs tromboembolisme

Det er gjort en rekke kliniske studier med bruk av lavmolekylære hepariner som trom-

boseprofylakse hos risikopasienter og som behandling av venøse tromboemboliske tilstander. Konklusjonen er at lavmolekylære hepariner har vist seg minst like effektive og trygge som ufraksjonert heparin (1, 5). Generelt er det gjort få direkte sammenliknende studier av ulike lavmolekylære hepariner, men det er rapportert to større randomiserte undersøkelser på pasienter som har fått profylaktisk behandling i forbindelse med hoftekirurgi. Her er effekt og blødningsrisiko med enoksaparin vurdert mot henholdsvis reviparin (foreløpig ikke markedsført i Norge) og tinzaparin, med det som ble ansett som ekvipotente doser. Det ble ikke registrert noen signifikante forskjeller hva angår effekt på venøs tromboembolisme eller forekomst av større blødninger (6, 7). Når det gjelder behandling av venøs tromboembolisk sykdom, er det så langt ikke data som tyder på vesentlige forskjeller i effektivitet eller sikkerhet mellom ulike lavmolekylære hepariner testet mot ufraksjonert heparin (5). Det er imidlertid ikke utført noen direkte sammenliknende studier mellom ulike preparater, og det er heller ikke sannsynlig at det vil bli gjort (1).

### Akutt koronarsyndrom uten ST-hevning

Ved ustabil angina pectoris eller akutt hjerteinfarkt uten ST-hevning har en metaanalyse av flere mindre studier vist at ufraksjonert heparin gitt i tillegg til acetylsalisylsyre som antitrombotisk behandling, grensesignifikant reduserer tidlig forekomst av død eller hjerteinfarkt med vel 30 % sammenliknet med acetylsalisylsyre alene (8). I FRISC-studien ble det i en tilsvarende pasientpopulasjon vist at dalteparin signifikant reduserte forekomsten av disse endepunkter sammen-

### ! Hovedbudskap

- Lavmolekylære hepariner er fremstilt på ulike måter og har ulik biokjemisk sammensetning og noe ulike antikoagulante egenskaper bedømt in vitro
- Det er bare utført noen få kliniske studier som sammenlikner effekt og sikkerhet av ulike lavmolekylære hepariner
- Lavmolekylære hepariner bør brukes på godkjent indikasjon og i doser som er dokumentert i kliniske studier. Skifte mellom ulike preparater bør unngås

liknet med placebo. I to andre undersøkelser der henholdsvis dalteparin og nadroparin (ikke markedsført i Norge) ble sammenliknet med ufraksjonert heparin ved ustabil angina pectoris eller akutt hjerteinfarkt uten ST-hevning, ble det ikke påvist signifikante gruppeforskjeller i forekomst av død eller (nytt) hjerteinfarkt (8). Det er gjennomført to studier med ganske like protokoller, der enoksaparin ble sammenliknet med ufraksjonert heparin ved disse tilstandene. Begge studier viste klart mindre forekomst av død eller (nytt) infarkt i enoksaparingruppene, og i en metaanalyse blir denne forskjellen signifikant (9).

Det kan ikke utelukkes at forskjellige lavmolekylære hepariner kan ha ulik effekt ved ustabil koronarsyndrom, men i slike pasientpopulasjoner er det ikke gjort større studier som direkte sammenlikner ulike preparaters kliniske endepunkter. De studiene som er nevnt her, har ulike protokoller både for pasientkarakteristika, gjennomføring av behandling og endepunksregistrering, og tillater ingen direkte sammenlikninger av effekt og blødningsrisiko (8).

### Fondaparinuks

Fondaparinuks er et syntetisk pentasakkarid med en molekylvekt på 1 728 dalton. Pentasakkaridsekvensen gjør at molekylet kan binde seg til antitrombin med høy affinitet, hvilket resulterer i en betydelig økning av antitrombinets evne til å inaktivere faktor Xa (10). På grunn av den korte kjedelengden av fondaparinuks vil trombin ikke kunne binde seg til fondaparinuks-antitrombinkomplekset og fondaparinuks er derfor en ren faktor Xa-hemmer. Medikamentet absorberes 100 % etter subkutan injeksjon og har lang halveringstid (tab 1).

I kliniske studier er det vist at fondaparinuks gir en bedre beskyttelse mot venøs tromboembolisme enn lavmolekylært heparin, uten noen økning i større blødninger (10). Det pågår studier med fondaparinuks ved ustabil koronarsyndrom. I Norge er medikamentet godkjent på indikasjonen tromboseprofylakse hos pasienter som gjennomgår større ortopedisk-kirurgiske inngrep (tab 2).

### Konklusjon

Lavmolekylære hepariner er en gruppe medikamenter som er innbyrdes heterogene og distinkt forskjellige når det gjelder frem-

**Tabell 1** Noen egenskaper ved heparin, fondaparinuks og lavmolekylære hepariner markedsført i Norge

Virkestoff	Gjennomsnittlig molekylvekt (dalton)	Halveringstid (timer)	Anti Xa : Anti IIa-effekt
Heparin	15 000	1–1,5	1 : 1
Dalteparin	5 000	3–4	2,7 : 1
Enoksaparin	4 500	4–7	3,8 : 1
Tinzaparin	4 500	3,3	1,9 : 1
Fondaparinuks	1 728	17–21	Ren Xa-hemmer

**Tabell 2** Godkjente indikasjoner for fondaparinuks og lavmolekylære hepariner markedsført i Norge

Virkestoff	Tromboseprofylakse	Behandling av tromboembolisk sykdom	Hemodialyse, hemofiltrasjon	Ustabil koronarsyndrom uten ST-hevning
Dalteparin	X	X	X	X
Enoksaparin	X	X	X	X
Tinzaparin	X	X	X	
Fondaparinuks	X			

stillingsmåte, molekylær sammensetning og antikoagulative egenskaper. Mest slående er forskjellene i forholdet anti-faktor Xa – antitrombineffekt, men også andre antikoagulative egenskaper kan være ulike. Den kliniske betydningen av disse forholdene er imidlertid ukjent. Det gjør at det kan være vanskelig å bestemme ekvipotente doser. Det er gjort få sammenliknende studier av ulike lavmolekylære hepariner, men så langt er det ikke påvist sikre forskjeller av klinisk betydning mellom preparatene.

Lavmolekylære hepariner bør brukes på godkjent indikasjon, i doser som er basert på kliniske studier av de enkelte preparater. Man bør prinsipielt unngå å veksle mellom preparater hos samme pasient. Fondaparinuks kan ses på som en ekstremvariant av lavmolekylært heparin og er en ren faktor Xa-hemmer med foreløpig begrenset indikationsområde i forhold til ufraksjonert og lavmolekylært heparin.

*Manuskriptet ble godkjent 14.9. 2005.*

### Litteratur

- Weitz JI. Low molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
- McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalence of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1042–57.

- Bara L, Planes A, Samama M-M. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol* 1999; 104: 230–40.
- White RH. Low-molecular-weight heparins: Are they all the same? *Br J Haematol* 2003; 121: 12–20.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181–8.
- Planès A, Vochelle N, Fagola M et al. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 499–505.
- Planès A, Samama MM, Lensing AWA et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. Comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999; 81: 22–5.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936–42.
- Antman EM, Cohen M, Radley D et al. Assessment of the treatment of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602–8.
- Samama M-M, Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinuks). *Thromb Res* 2003; 109: 1–11.