

Ufraktioneret og lavmolekylært heparin ved akutte koronare syndromer – en gennemgang af et Cochrane-review

Steen Elkjær Husted¹ & Hans Kræmmer Nielsen²

EVIDENSBASERET MEDICIN

1) Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, og
2) Regionshospitalet Horsens Brædstrup Odde, Medicinsk Afdeling, Trombose-Centret

RESUME

Hos acetylsalicylsyrebehandlede patienter med non-ST-segment-elevations-akutte koronare syndromer reducerer ufraktioneret heparin (UFH) eller lavmolekylært heparin (LMH) risikoen for akut myokardieinfarkt, og LMH reducerer desuden revaskulariseringsbehovet. Sammenlignet med placebo ses derimod ingen mortalitetsreduktion. Der er en insignifikant øget blødningsrisiko. Der kan ikke registreres en nettoeffekt af LMH sammenlignet med UFH, men LMH har farmakokinetiske fordele. Den optimale behandlingsvarighed er fortsat uafklaret.

Akut koronart syndrom (AKS) omfatter ustabil angina pectoris (UAP), non-ST-segment-elevations-myokardieinfarkt (NSTEMI) og ST-segment-elevations-myokardieinfarkt (STEMI). Ruptur af et aterosklerotisk plaque eller endotelcelleerosion bevirker frisætning af blandt andet kollagen og vævsfaktor med aktivering af blodplader og koagulationsfaktorer samt dannelse af helt eller delvist okkluderende trombe i koronarkarrene [1].

Heparin har i mange år spillet en central rolle ved behandling af AKS, men der er fortsat uklarhed om værdien heraf ved især langtidsbehandling samt om optimal dosering og om effekt og bivirkninger ved anvendelse af forskellige præparatyper [2].

Vi vil i denne statusartikel vurdere effekten af ufraktioneret (UFH) og lavmolekylært (LMH) heparin ved UAP og NSTEMI.

UFH er et naturprodukt, der er udvundet af okselunger eller svinetarmmukosa, og består af en heterogen gruppe af sulfaterede mukopolysakkaridkæder med en molekylvægt på fra 3.000 til 30.000 – gennemsnitligt 15.000 daltons, hvilket svarer til omkring 45 sakkarider [1]. Kun en tredjedel af heparinkæderne indeholder den specielle pentasakkaridsekvens, som har høj affinitet til antitrombin (AT). Den antikoagulerende effekt skyldes en katalysering af AT's hæmning af især faktorerne IIa og Xa, men også faktorerne IXa og XIIa. Denne virkning indtræder øjeblikkeligt ved parenteral indgift af UFH.

Mindst 18 sakkaridenheder, hvilket svarer til en molekylvægt på 5.400 daltons, kræves for at binde AT til trombin (faktor IIa), hvorimod fem sakkaridenheder er tilstrækkeligt for at hæmme faktor Xa. Ved kemisk eller enzymatisk spaltning af UFH dannes korte kæder af polysakkarider – også kaldet LMH. På grund af de korte sakkaridkæder har LMH en relativt højere faktor-Xa end IIa-hæmning med en mulig lavere blødningsrisiko [1].

LMH har en række farmakologiske fordele frem for UFH i form af væsentligt større biotilgængelighed efter subkutan administration (ca. 90% versus ca. 30%) samt mindre binding til plasmaproteiner, makrofager og endotelceller med deraf følgende lineær dosis-virknings-kurve, som muliggør vægtbaseret dosering. Desuden er halveringstiden og virkningsvarigheden længere, hvorved 1-2 daglige doser af LMH er tilstrækkelig for terapeutisk effekt. Herudover synes LMH i forhold til UFH at give mindre risiko for trombocytopeni og udvikling af osteoporose [1].

Effekten af heparinbehandling (UFH eller LMH) er undersøgt i en række dobbeltblindede og randomiserede studier, hvor acetylsalicylsyre (ASA) blev anvendt til næsten alle patienter på grund af dens vel-dokumenterede effekt ved iskæmisk hjertelidelse. Vi vil i det følgende gøre rede for status og implikationer af disse studier set i lyset af de to Cochrane-rapporter, der for nylig er publiceret.



FORKORTELSER

ACE = angiotensinkonverterende enzym
AKS = akut koronart syndrom
AMI = akut myokardieinfarkt
ASA = acetylsalicylsyre
AT = antitrombin
EKG = elektrokardiogram
GPIIb/IIIa = glykoprotein IIb/IIIa
LMH = lavmolekylært heparin
NNT = *number needed to treat*
NSTEMI = non-ST-elevations-myokardieinfarkt
PCI/CABG = perkutan koronarintervention/
coronary artery by-pass grafting
STEMI = ST-elevations-myokardieinfarkt
UFH = ufraktioneret heparin

UFRAKTIONERET HEPARIN VERSUS ACETYLSALICYLSYRE ELLER PLACEBO

I et mindre randomiseret og dobbeltblindet studie med 484 patienter med UAP fandtes signifikant færre tilfælde af akut myokardieinfarkt (AMI) ved behandling med UFH i seks dage sammenlignet med ASA, og sammenlignet med placebo kunne man i et studie med 479 patienter registrere en reduktion i AMI-udvikling fra 12% til 0,8% ved seks dages UFH-behandling, uden øget blødningstendens [3]. Der findes ingen langtidsstudier.

UFRAKTIONERET HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER

I en *pooled* analyse af seks små studier, der omfattede 1.353 patienter, fandtes en signifikant 33%-reduceret risiko for AMI eller død efter ca. syv dages behandling med UFH, men samtidig insignifikant øget blødningsrisiko [5]. Den positive effekt skyldtes overvejende færre AMI-tilfælde, og der var ingen effekt på risiko for død, recidivangina eller revaskularisation [5]. Der findes ingen langtidsstudier.

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, KORTTIDSBEHANDLING

I to randomiserede og dobbeltblindede studier med LMH (dalteparin og nadroparin) med i alt 1.639 patienter var risikoen for AMI eller død signifikant reduceret fra 5,2% til 1,6% efter 5-7 dages behandling ($p < 0,001$), og desuden fandtes en 72% reduktion i incidensen af iskæmiske episoder ($p = 0,003$). Blødningsfrekvensen var øget med 48%, men dette var ikke signifikant ($p = 0,51$) [5]. I det ene studie med nadroparin blev der ikke registreret dødstilfælde, ligesom det stoppede præmaturt som følge af en reduktion i risiko for iskæmitilfælde (recidivangina, AMI, revaskularisation) fra 59% til 22%. Studiet var enkeltblindet, og de prædefinerede monitoreringsprocedurer uklare med risiko for bias [5].

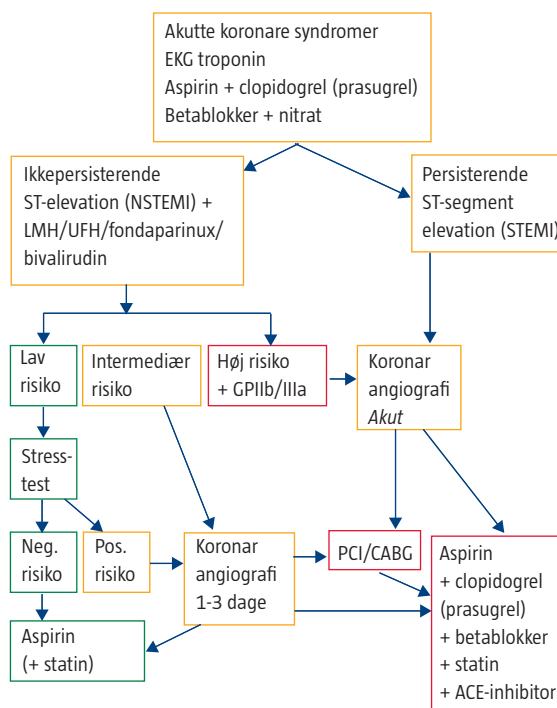
I FRISC-studiet med dalteparin fandtes effekten udelukkende hos patienter med positiv troponin T [6].

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, LANGTIDSBEHANDLING

I en metaanalyse, der omfattede fem større studier med i alt 12.099 patienter, kunne man i en behandlingsperiode på op til tre måneder ikke finde effekt af LMH (dalteparin, enoxaparin eller nadroparin) på risikoen for AMI eller død, recidivangina eller i behovet for revaskularisering, men derimod signifikant flere blødninger svarende til 12 alvorlige blødninger (fatal, intrakranielt eller blodtransfusionskrævende)

FIGUR 1

Behandlingsrekommandationer 2010. Forkortelser se boks.



for hver 1.000 behandlede patienter [5]. I FRISC II-studiet med dalteparin kunne der dog påvises en signifikant mindre risiko for AMI eller død under LMH-behandling i op til 45 dage hos patienter, som blev revaskulariseret i perioden [6].

Generelt kan langtids-LMH eller -UFH (> 7 dage) således ikke anbefales, men reserveres tilfælde, hvor der foreligger plan for revaskularisering.

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS UFRAKTIONERET HEPARIN MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, KORTTIDSBEHANDLING

En lang række studier har sammenlignet LMH med UHF hos patienter med UAP og NSTEMI. Enoxaparin blev anvendt i de fleste af studierne. Nadroparin og dalteparin blev anvendt i tre mindre studier, og der fandtes en tendens til bedre effekt af LMH, men også en øget blødningstendens.

I en nyligt publiceret metaanalyse [2], der omfattede seks randomiserede studier med 21.945 patienter med NSTEMI-AKS, som blev behandlet med enoxaparin eller UFH, fandt man ingen mortalitetsforskæle, men færre AMI-tilfælde i enoxaparingruppen (8,0% versus 9,1%, $p = 0,05$) og reduktion i AMI eller død (10% versus 11%, $p = 0,043$). Der var en insignifikant øget blødningsrisiko ved anvendelse af LMH, således at nettoeffekten ikke var signifikant.



ABSTRACT

Heparin versus placebo for acute coronary syndromes

Magee K, Campbell SG, Moher D, Rowe BH

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2008.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003462.pub2.

Last assessed as up-to-date: 27 January 2008.

This record should be cited as: Magee K, Campbell SG, Moher D, Rowe BH. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD003462. DOI: 10.1002/14651858.CD003462.pub2.

BACKGROUND

Acute coronary syndromes (ACS) represent a spectrum of disease including unstable angina (UA) and non-ST segment myocardial infarction (NSTEMI). Despite treatment with aspirin, beta-blockers and nitroglycerin, UA/NSTEMI is still associated with significant morbidity and mortality. Although emerging evidence suggests that low molecular weight heparin (LMWH) is more efficacious compared to unfractionated heparin (UFH), there is limited data to support the role of heparins as a drug class in the treatment of ACS.

OBJECTIVES

To determine the effect of heparins (UFH and LMWH) compared with placebo for the treatment of patients with ACS.

SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials on The Cochrane Library (issue 4, 2002), MEDLINE (1966 to May 2002), EMBASE (1980 to May 2002) and CINAHL (1982 to May 2002). Authors of included studies and pharmaceutical industry representatives were contacted to determine if unpublished studies which met the inclusion criteria were available.

SELECTION CRITERIA

Randomized controlled trials of parenteral UFH or LMWH versus placebo in people with ACS (UA or NSTEMI).

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two reviewers independently assessed quality of studies. Data were extracted independently by two reviewers. Study authors were contacted to verify and clarify missing data.

MAIN RESULTS

Eight studies (3118 participants) were included in this review. We found no evidence for difference in overall mortality between the groups treated with heparin and placebo (RR = 0.84, 95% CI 0.36 to 1.98). Heparins reduced the occurrence of myocardial infarction (MI) (RR = 0.40, 95% CI 0.25 to 0.63, NNT = 33). An increase in the incidence of minor bleeds (RR = 6.80, 95% CI 1.23 to 37.49, NNH = 17).

AUTHORS' CONCLUSIONS

Compared to placebo, patients treated with heparins had similar risk of mortality, revascularization, recurrent angina, major bleeding and thrombocytopenia. However, those treated with heparins had decreased risk of MI and a higher incidence of minor bleeding.

Især i gruppen af ældre (> 75 år) og hos patienter med nedsat nyrefunktion (*clearance* < 30 ml/min) sås flere blødninger, og her kunne man som hos trombolysede STEMI-patienter [1] overveje en lavere dosis, selv om det ikke specifikt er undersøgt hos UAP- og NSTEMI-patienter.

Det kunne udregnes, at med enoxaparin kan man undgå ni dødsfald eller AMI ved 1.000 behandlede NSTEMI-AKS-patienter med otte flere blødninger sammenlignet med UFH [2].

Det er uafklaret, om det drejer sig om en klasseeffekt af LMH. Kun ét sammenlignende studie er gennemført. I EVET-studiet blev 438 patienter med UAP randomiseret til enoxaparin eller tinzaparin, og efter syv dage fandtes færre iskæmiske tilfælde i enoxaparingruppen. Efter seks måneder kunne der registreres signifikant færre tilfælde med død og AMI i enoxaparingruppen (2,7% versus 6,9%) [8]. I studiet blev enoxaparin administreret to gange og tinzaparin én gang dagligt. Der fandtes ingen forskel i blødningsrisikoen [8].

COCHRANEANALYSER

I to Cochranerapporter har man vurderet effekten af heparin ved AKS [4, 9]. I den senest publicerede

rapport sammenlignes heparin (UFH eller LMH) med placebo, hvor kun randomiserede og klinisk kontrollerede studier med patienter, der var inkluderet inden for 72 timer efter sidste smertetilfælde, blev medtaget. Man registrerede 56 potentielt relevante studier, men kun otte studier, der omfattede 3.118 patienter, opfyldte inklusionkriterierne. FRISC II blev ekskluderet, da alle patienter i studiet fik åben LMH-behandling i mindst fem dage inden randomisering til LMH eller placebo [9].

Der fandtes en signifikant reduktion af død eller AMI (*number needed to treat* (NNT) 33), men der kunne ikke registreres reduceret mortalitet. Som følge af lav dødsrate i studierne (1-2%) kunne det beregnes, at der i hver gruppe skulle være 4.900 patienter for at kunne bedømme mortaliteten. Man fandt, at kun hos subgruppen, som fik LMH, var der en signifikant reduceret risiko for recidiverende angina og revaskularisationsprocedurer [4]. Der fandtes ingen signifikant øget risiko for større blødning [4]. Derimod fandtes i LMH-gruppen mindre risiko for trombocytopeni. Behandlingstiden var kun på en uge, og længerevarende (en måned) behandling blev efterlyst [4]. I den anden Cochranerapport blev LMH sammenlignet med UFH [9]. Der blev inkluderet syv

studier med i alt 11.092 patienter, og her kunne man heller ikke finde nogen reduceret mortalitet, men reduceret AMI og revaskularisation under behandling med LMH (et NNT på henholdsvis 125 og 50) uden nogen signifikant øget blødningsrisiko.

I Cochranerapporterne finder man således stort set de samme resultater som de tidligere metaanalyser. Sammenblandingen af UFH og LMH i rapporten med placebobehandling i kontrolgruppen virker forvirrende, og et af de største studier er udeladt.

LMH er således fortsat hovedmidlet ved AKS, men blødningskomplikationerne i de nyere studier (SYNERGY og OASIS 5) har bevirket, at enoxaparin og de øvrige LMH i de europæiske behandlingsrekommandationer er reduceret til klasse IIa, men stofferne har fortsat i USA klasse Ia. Denne forskel diskuteres nu [10].

KONKLUSION

Såvel UFH som LMH er effektive i behandling op til en uge ved UAP og NSTEMI, men LMH har en række farmakologiske fordele og anvendes derfor mest. Der er ingen mortalitetsreduktion, men færre AMI ved anvendelse af stofferne, og ved LMH fandtes desuden færre revaskulariseringer og mindre risiko for trombocytopeni. Blødningsrisikoen er øget under behandlingen, men dette er dog ikke fundet at være signifikant i de foreliggende studier.

Langtidsbehandlingen (op til tre måneder) har ikke vist effekt, men i FRISC II-studiet med dalteparin fandtes en reduktion i AMI eller død ved behandling i

op til 45 dage hos patienter, som blev revaskulariseret. Efter en revaskulariserende behandling har der ikke kunnet påvises effekt af LMH.

En række nyere og mere specifikke antikoagulantia vil formentlig over de næste 3-5 år afløse heparin, som har været i klinisk brug i op mod 90 år.

KORRESPONDANCE: Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk Afdeling, Århus Sygehus, 8000 Århus C. E-mail: steehust@rm.dk

ANTAGET: 29. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 16. august 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007;28:880-913.
2. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-86.
3. Théroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
4. Magee KD, Campbell SG, Moher D et al. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003462.
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.
6. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
7. Husted SE, Wallentin L, Lagerqvist B et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur Heart J* 2002 23:1213-8.
8. Katsouras C, Michalis LK, Papamichael N et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005;150:385-91.
9. Magee KD, Sevcik W, Moher D et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002132.
10. Eikelboom J, Guyatt G, Hirsh J. Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes. *Lancet* 2008;371:1559-61.

Beskeden risiko for fosfatnefropati ved colonudrensning

Palle Nordblad Schmidt¹ & Jakob W. Hendel¹

Oralt indgivet natriumfosfat (NaP)-opløsning har længe været det foretrukne middel til udrensning forud for koloskopi. Resultater fra mange studier har vist, at NaP bedre tolereres af patienterne og giver en udrensning, der er lige så god som højvolumen-polyætylenglykol (PEG)-opløsninger [1]. Flere meddelelser om hypovolæmi og forstyrrelser i elektrolytbalancen efter NaP-udrensning, specielt hypokalcaemi og hyperfosfatæmi, fik i 2002 *United States Food and Drug Administration* (FDA) og *Health Canada* til at udsende advarsler herom [2-4]. I en canadisk oversigtsartikel gennemgik man sikkerhedsprofilen for oral NaP-udrensning og konkluderede, at NaP kan

anvendes af de fleste raske voksne, men at NaP er forbundet med flere bivirkninger end PEG, især hos patienter som dårligt tåler dehydrering eller stigning i serum (S)-fosfat [5].

Man har i de senere år beskrevet adskillige tilfælde af svær nyreinsufficiens, der er opstået efter NaP-udrensning, og et selvstændigt sygdomsbillede, der betegnes akut fosfatnefropati, er blevet defineret. Denne artikel beskriver tilstanden og baggrunden for dens opståen.

NEFROKALCINOSE OG AKUT FOSFATNEFROPATI

Nefrokalcinose er en kronisk tubulointerstiel

STATUSARTIKEL

1) Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, og
2) Herlev Hospital, Gastroenheden