



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Läkemedel som förebygger och behandlar trombos hos hund och katt

Caroline Leijonmarck

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 54

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Läkemedel som förebygger och behandlar trombos hos hund och katt

Pharmacological treatment and prevention of thrombosis in dogs and cats

Caroline Leijonmarck

Handledare:

Carina Ingvast-Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Helena Öhrvik, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 54
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: hund, katt, streptokinas, rekombinant *tissue plasminogen activator*, lågmolekylärt heparin, warfarin, acetylsalicylsyra, klopidogrel, trombos, tromboemboli

Key words: dogs, cats, streptokinase, recombinant tissue plasminogen activator, low molecular weight heparin, warfarin, acetylsalicylic acid, clopidogrel, thrombosis, thromboemboli

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Trombos	3
Läkemedel som löser upp tromber: Trombolytika	4
Streptokinas.....	4
Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA).....	5
Läkemedel som förebygger trombos: Antikoagulantia.....	8
Lågmolekylärt heparin (LMWH).....	8
Warfarin	9
Läkemedel som förebygger trombos: trombocytaggregationshämmare	10
Acetylsalicylsyra.....	10
Klopidogrel.....	11
Diskussion	13
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Flera olika sjukdomar hos hund och katt ökar risken för att tromber ska uppstå i cirkulationen, ofta med fatal utgång. I dagsläget finns inga fastställda behandlingsrekommendationer inom veterinärmedicinen för läkemedel som förebygger uppkomsten av tromber och som löser upp tromber akut. Det finns inga läkemedel godkända till djur utan humanläkemedel används försöksvis. I den här litteraturstudien undersöktes vad som är känt om läkemedlens effekt och säkerhet när de används till hund och katt. Streptokinas och rekombinant *tissue plasminogen activator* (rtPA) som används försöksvis för att lösa upp tromber akut har god trombolytisk effekt hos hund men varierande effekt hos katt som också drabbades av biverkningar i stor utsträckning. Lågmolekylärt heparin, warfarin, acetylsalicylsyra och klopidogrel som används för att förebygga trombos gav överlag få biverkningar. Warfarin orsakade dock allvarliga biverkningar hos katt. Tester *in vitro* på blodprov från behandlade djur indikerade att samtliga läkemedel kan ha förebyggande effekt mot trombos. Dock fanns en individuell variation i hur hundar svarade på behandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel och hur katter påverkades av warfarin. Dessutom fanns få studier som bekräftade att läkemedlen verkligen minskade prevalensen av trombos hos predisponerade djur och överlag var antalet djur i studierna litet. Därav är det tveksamt om behandling av hund och katt med dessa typer av läkemedel kan motiveras i dagsläget.

SUMMARY

Several diseases increase the risk of thrombosis in dogs and cats, often with a fatal outcome. Currently there are no definite treatment guidelines for the use of thrombolytic and thromboprophylactic agents in veterinary medicine. None of these drugs are approved for dogs and cats in Sweden. Medicines aimed for humans have been used tentatively. This literature study is an investigation of what is currently known about the effects and safety of these pharmacological agents when used for dogs and cats. Streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) are used when clots need to be dissolved emergently. They have significant thrombolytic effects in dogs however in cats the results are varied and multiple adverse effects have been seen. Among the drugs used to prevent thrombosis adverse effects were minimal for low molecular weight heparins, acetylsalicylic acid and clopidogrel. Warfarin on the other hand was associated with severe adverse effects in cats. In vitro testing of blood samples from treated animals indicated that prophylactic effects could be achieved by all of the drugs. However, there was an individual variety in the response to acetylsalicylic acid and clopidogrel in dogs and to warfarin in cats. There are also few studies to confirm a decreased prevalence of thrombosis in predisposed animals and in general the numbers of animals included in the studies are small. At this point it is doubtful if treatment of dogs and cats with these drugs can be motivated.

INLEDNING

Flera olika sjukdomar hos hund och katt ökar risken för att tromber ska uppstå i cirkulationen, ofta med fatal utgång. Olika typer av kardiomyopati, immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA), hyperthyroidism, förmaksflimmer, klaffinsufficienser och neoplasier är associerade med trombos (Brainard *et al.*, 2010). Risken kan även öka i samband med omfattande trauma och kirurgi (Lunsford & Mackin, 2009). Även djur som inte har någon ökad trombosrisk kan drabbas av tromber som behöver behandlas akut, till exempel tromber orsakade av en permanentkanyl (Bliss *et al.*, 2002). I dagsläget finns inga fastställda behandlingsrekommendationer inom veterinärmedicinen för läkemedel som förebygger uppkomsten av tromber och som löser upp tromber akut. Inget av läkemedlen finns godkänt till djur utan humanläkemedel används försöksvis. Den här uppsatsen syftar till att undersöka vad som är känt om dessa läkemedels effekt och säkerhet vid behandling av hund och katt.

MATERIAL OCH METODER

Databasen Web of Knowledge användes för att hitta relevanta vetenskapliga artiklar. Följande sökord användes:

- thrombosis AND (dog* OR canine* OR cat OR cats OR feline*) NOT model i "title"
- thrombosis AND (aspirin OR trombyl OR acetylsalicylic acid OR asa) i "topic" och (veterinar* OR feline* OR canine*) i "publication name"
- streptokinase AND (dog* OR canine* OR cat OR cats OR feline*) i "title"
- clopidogrel AND (canine* OR dog* OR feline* OR cat OR cats) i "title"
- ((tissue AND plasminogen AND activator) OR tPA OR rtPA)) AND (cat OR cats OR feline* OR dog* OR canine*) i "title"

Ytterligare artiklar hittades utifrån källhänvisningar i relevanta publikationer. Dessutom konsulterades en farmakologibok av Rang *et al.* (2007).

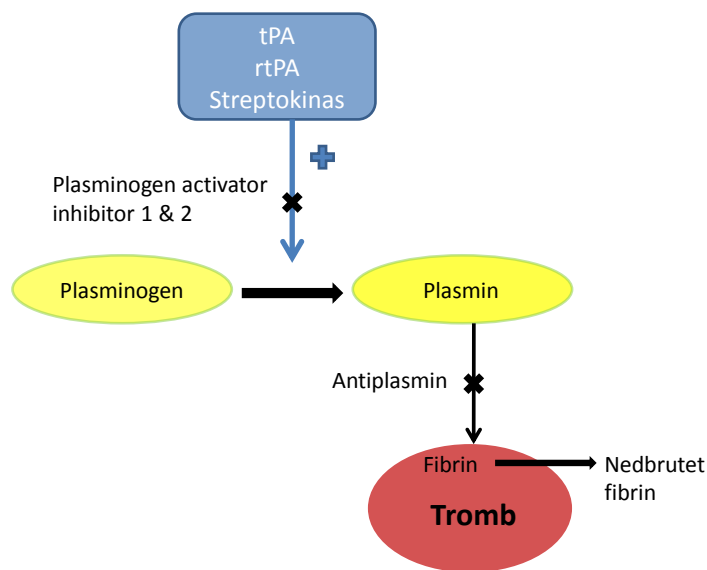
LITTERATURÖVERSIKT

Trombos

Tromber bildas genom att trombocyter aktiveras och aggregerar genom att korslänka fibrin. Fibrinogen omvandlas till fibrin och bildar ett stabilt nätverk genom inverkan av olika koagulationsfaktorer som aktiveras enligt en kaskadprincip. Läkemedel som förebygger uppkomsten av tromber kan antingen verka på trombocyterna (trombocyttaggregationshämmare) eller på koagulationsfaktorerna (antikoagulantia). Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmare kan också användas mot redan bildade tromber genom att de förhindrar att tromben byggs på ytterligare medan kroppsegna enzym försöker bryta ner den (Ramsey *et al.*, 1996). Trombolytika bryter ned redan bildade tromber och används framförallt när antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmare inte är tillräckliga för att tromben ska

kunna lösas upp eller vid livshotande tromboser då tromben måste lösas upp så snabbt som möjligt. (Lunsford & Mackin, 2007) De verkar oftast genom att accelerera effekten av det kroppsegna enzymet plasmin som bryter ner fibrin (Rang *et al.*, 2007). Plasmin bryter även ner obundet fibrinogen samt koagulationsfaktorerna II, V och VIII (Whelan och O’Toole, 2007).

Läkemedel som löser upp tromber: Trombolytika



Figur 1. Schematisk bild av verkningsmekanismen hos streptokinas och rekombinant tissue plasminogen activator.

Streptokinas

Streptokinas binder icke-kovalent till plasminogen och bildar ett komplex som ökar omvandlingen av andra plasminogenmolekyler till plasmin (figur 1) (Rang *et al.*, 2007)). Läkemedlet består av renat protein från β -hemolyserande streptokocker som tillhör Lancefieldgrupp C (Whelan och O’Toole, 2007). Behandling med streptokinas ger upphov till en immunologisk reaktion med antikroppar som neutraliserar läkemedlet (Whelan och O’Toole, 2007). Antikropparna uppstår cirka fyra dagar efter administrering av den första dosen hos människa, därefter kan streptokinas inte användas igen på upp till ett år (Whelan och O’Toole, 2007). Om patienten nyligen genomgått en infektion med β -hemolyserande streptokocker av Lancefieldgrupp C kan antikroppar finnas redan innan behandling (Ramsey *et al.*, 1996). Vid misstanke om tidigare streptokockinfektion kan en startdos ges för att binda upp preformerade antikroppar (Ramsey *et al.*, 1996, Lunsford & Mackin, 2007). Streptokinas kan även ge upphov till en allergisk reaktion genom sin antigenicitet (Rang *et al.*, 2007).

Streptokinas gav fullständig trombolys hos tre av fyra hundar och förbättrat blodflöde förbi tromben hos den fjärde hunden i en retrospektiv studie. Dock drabbades även tre av fyra hundar av mindre blödningar i form av petekier, ekymoser, epistaxis samt blödningar vid insertionsplatsen för en permanentkanyl till följd av behandlingen. Tre av hundarna hade arteriell tromboembolism (ATE) i distala aorta medan tromben var lokaliserad i proximala vena cava hos den fjärde hunden. Dosen som användes framgick endast för två av hundarna och skiljde sig då åt mycket. En studos gavs intravenöst (i.v.) över 30 minuter på 5203 U/kg för den ena hunden och 15000 U/kg för den andra. Därefter fick hundarna underhållsdoser på 2083U/kg och timme respektive 7500 U/kg och timme under en till tio timmar per dag i tre dagar. Infusionerna fick avbrytas efter olika lång tid beroende på blödningarna som uppstod. (Ramsey *et al.*, 1996)

En retrospektiv studie av Moore *et al.* (2000) jämförde överlevnaden för katter med ATE som behandlats med streptokinas med överlevnaden för obehandlade katter i en annan studie (Smith *et al.*, 2003). Slutsatsen var att ingen skillnad i överlevnad fanns mellan att behandla och att inte behandla. Endast 54% av katterna återfick femoralpuls efter behandling med streptokinas. Katterna drabbades i hög grad av biverkningar i form av blödningar och livshotande hyperkalemi, troligen på grund av de reperfusionsskador som uppstår när blodflödet återvänder till ischemisk vävnad. Risken för hyperkalemi verkade öka med längden på streptokinasinfusionen ($p=0,05$) medan den totala dosen streptokinas inte hade någon betydelse. Dessutom förvärrades hjärtsvikten hos 7% av katterna efter streptokinas-behandlingen vilket gjorde att de drabbades av dyspné.

Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)

Plasminogen aktiveras till plasmin av glykoproteinet *tissue plasminogen activator* (tPA) som finns inuti endotelceller (Whelan & O'Toole, 2007). *Recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) är ett läkemedel som består av humant tPA som framställts med hjälp av rekombinant genteknik (Whelan & O'Toole, 2007). Rekombinant tPA har samma effekt som streptokinas men ger inte upphov till någon immunologisk reaktion vilket gör att det kan användas till patienter som nyligen behandlats med streptokinas eller haft infektion med β -hemolyserande streptokocker av Lancefieldgrupp C (Rang *et al.*, 2007). Det finns olika typer av rtPA varav de flesta har kort halveringstid och därför måste ges som intravenösa infusioner eller som multipla bolusdoser (Rang *et al.*, 2007).

Två fallrapporter beskriver behandling av hund med rtPA (Bliss *et al.*, 2002; Clare & Kraje, 1998). Hundarna var kraftigt allmänpåverkade till följd av trombos i kraniala vena cava respektive distala aorta. De behandlades med fyra till tio bolusdoser på 0,2-1,0 mg/kg i.v. med ett doseringsintervall (q) på 1h. Den ena hunden drabbades av blödningar vid insertionsplatsen för permanentkanylen (Bliss *et al.*, 2002). Efter två dagars behandling hade hundens hematokrit minskat med cirka 50% vilket gjorde att inget mer rtPA gavs. Den andra hunden fick ekymoser till följd av behandlingen (Clare & Kraje, 1998). Hos båda hundarna

minskade trombens storlek efter behandling med rtPA. Båda hundarna behandlades fortsättningsvis med trombocyttaggregationshämmare och tillfrisknade helt.

Eftersom rtPA är fibrinspecifikt aktiverar det cirkulerande plasminogen i mindre utsträckning än plasminogen som är bundet till fibrin i en tromb (Whelan & O'Toole, 2007). Risken för blödningar borde teoretiskt vara mindre vid behandling med rtPA jämfört med streptokinas som aktiverar cirkulerande plasminogen i större utsträckning. Dock var andelen katter som drabbats av blödningar ungefär lika stor vid behandling med rtPA som vid behandling med streptokinas (tabell 1) (Welch *et al.*, 2010). Däremot fann Welch *et al.* (2010) en antydning på att rtPA snabbare löser upp arteriella tromber hos katt. Behandling med totalt 5 mg rtPA gjorde att 67% av behandlade katter återfick en palperbar puls distalt om tromben inom fyra timmar (Welch *et al.*, 2010), medan 46% av de katter som behandlats med streptokinas fortfarande inte hade någon palperbar puls 24 timmar efter att behandlingen inletts (Moore *et al.*, 2000). Trots det var överlevnaden för katter med ATE som behandlats med rtPA lägre än för streptokinasbehandlade katter (tabell 1). Katterna drabbades i hög grad av biverkningar (tabell 1) vilket gjorde att studien avbröts i förtid (Welch *et al.*, 2010).

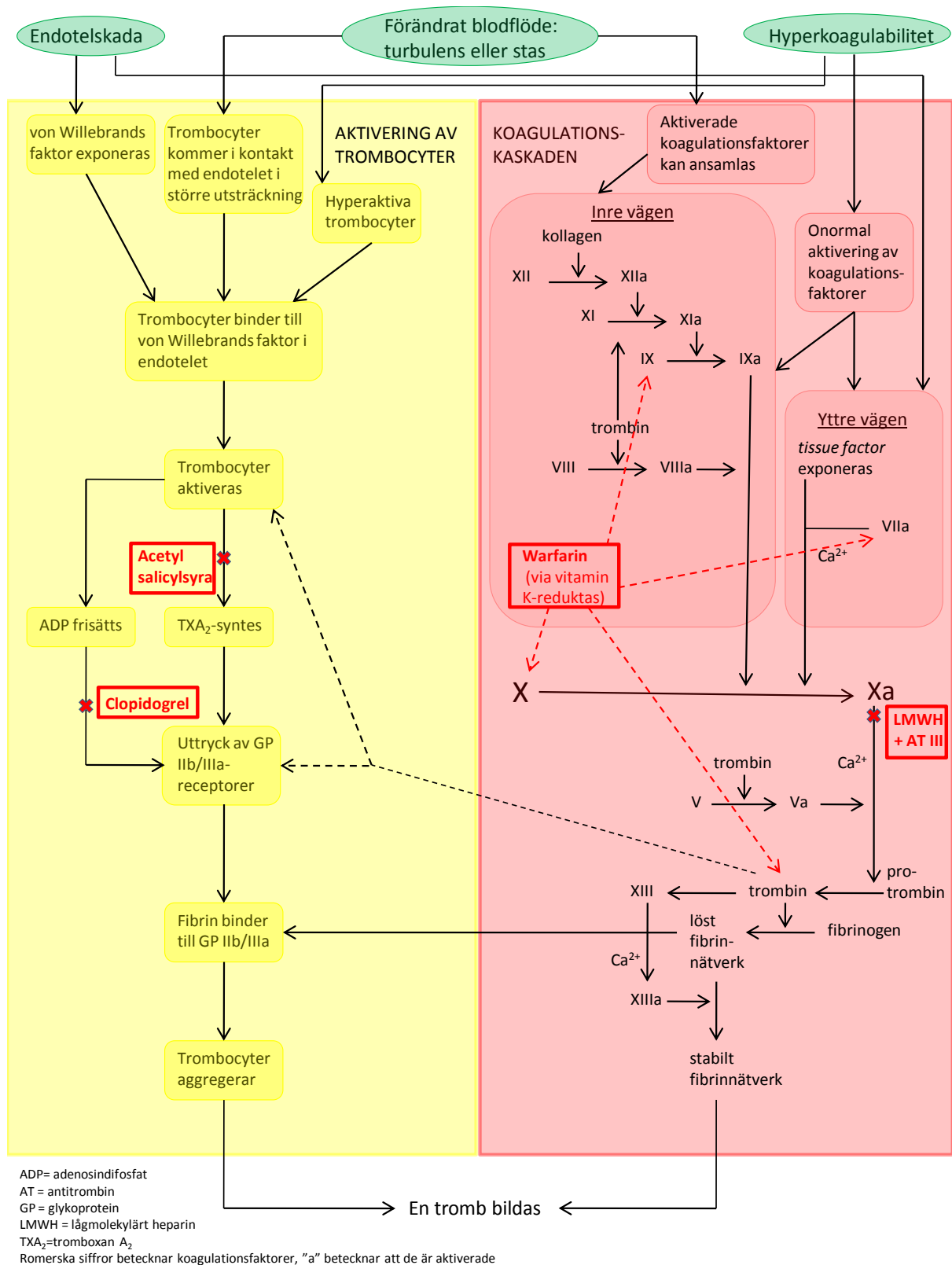
Tabell 1. Retrospektiva studier över behandling av hund och katt med trombolitika.

Djurslag	Preparat	Antal djur	Överlevnad*	Biverkningar	Källa
Katt	Streptokinas	46	33%	Blödningar 24% Hyperkalemi 35% Dyspné 7%	Moore <i>et al.</i> (2000)
	rtPA**	11	27%	Blödningar 27% Hyperkalemi 45% Pigmenturia 36% Akuta neurologiska symptom 45%	Welch <i>et al.</i> (2010)
	Ingen behandling***	83	42%	-	Smith <i>et al.</i> (2003)
Hund	Streptokinas	4	100%	Blödningar 75%	Ramsey <i>et al.</i> (1996)
	rtPA	2	100%	Blödningar 100%	Bliss <i>et al.</i> (2002) Clare & Kraje (1998)

*Samtliga djur hade drabbats av arteriell tromboembolism förutom en hund som behandlats med streptokinas och en hund som behandlats med rtPA. Dessa hundar hade tromber i vena cava.

**Rekombinant *tissue plasminogen activator*

***Avser trombolitikabehandling



Figur 2. Översikt över verkningsmekanismerna hos läkemedel som förebygger trombos; antikoagulantia och trombocyttagregationshämmare.

Läkemedel som förebygger trombos: Antikoagulantia

Lågmolekylärt heparin (LMWH)

Heparin motverkar blodets koagulation genom att bilda komplex med och förstärka effekten av antitrombin III som motverkar aktiveringen av trombin (Rang *et al.*, 2007). Ofraktionerat heparin (UFH) och antitrombin III verkar direkt på trombin medan lågmolekylärt heparin (LMWH) och antitrombin III hämmar trombin indirekt via koagulationsfaktor X (figur 2) (Rang *et al.*, 2007). Effekten av LMWH mäts som antifaktor Xa-aktivitet i plasma (Scott *et al.*, 2009). Inom humanmedicinen har LMWH visat sig ha flera fördelar jämfört med ofraktionerat heparin (UFH). Jämfört med UFH har LMWH inte lika hög affinitet för andra proteiner och celler än målmolekylerna vilket gör att de inte har en lika oförutsägbar farmakokinetik och farmakodynamik (Lunsford *et al.*, 2009). Även hos hund verkar UFH ha oförutsägbar effekt med mer komplikationer (Scott *et al.*, 2009). Heparin absorberas inte från magtarmkanalen på grund av sin storlek och laddning utan måste administreras parenteralt (Rang *et al.*, 2007). Inga av djurägarna i en studie av Smith *et al.* (2004) rapporterade dock några svårigheter med att injicera LMWH subkutant.

En studie av Lunsford *et al.* (2009) fann indikationer på att biotillgängligheten hos hund för subkutan injektion av LMWH (dalteparin) är ännu högre än hos människa, närmare 100%. Trots det krävdes ett kortare doseringsintervall och en högre dygnsdos (0,8 mg/kg subkutant (s.c.) q 6 h) hos hund än hos människa för att nå det intervall av antifaktor Xa-aktivitet i plasma som anses optimalt hos människor. Det är dock okänt om samma förhållande mellan antifaktor Xa-aktivitet och behandlingseffektivitet föreligger hos hund som hos människa (Lunsford *et al.*, 2009).

Även Mischke *et al.* (2001) kom fram till att en högre dos LMWH krävs hos hund jämfört med människa för att komma upp i samma plasmaaktivitet av antifaktor Xa. Dessutom upptäcktes att trombininaktiveringen faktiskt minskade efter upprepad dosering av LMWH. Som en möjlig förklaring till detta angavs att mononukleära fagocytotiska celler eliminerar komplexen av antitrombin och aktiverade koagulationsfaktorer med en högre hastighet än leverns antitrombinsyntes. Därför är det motiverat att kontrollera antitrombinaktiviteten i plasma vid behandling med LMWH. Eventuellt kan hunden behöva plasmainfusion under heparinbehandlingen för att ersätta eliminerat antitrombin. (Mischke *et al.*, 2001)

Både Lunsford *et al.* (2009) och Mischke *et al.* (2001) utförde studier på kliniskt friska hundar medan en prospektiv studie av Scott *et al.* (2009) behandlade hundar med ökad risk för trombos. I studien vågade man inte överskrida den rekommenderade dosen för människa (1,0 mg/kg s.c. q 12h) av rädsla för bieffekter då hundarna var svårt sjuka och privatägda. Ingen ökning av antifaktor Xa-aktivitet sågs hos någon av de tio hundarna efter tre doser med LMWH (dalteparin) på 100 U/kg s.c. q 12h. Ingen av hundarna i studien drabbades av trombos men det är osannolikt att detta kan härröras till LMWH-behandlingen eftersom den inte hade någon mätbar effekt på hundarna. Biverkningar till följd av behandling med LMWH förekom inte i någon av de tre studierna ovan.

En retrospektiv studie från 2004 undersökte behandling med LMWH hos katter som drabbats av ATE eller hade ökad risk för att utveckla detta. Dokumenterad ATE uppstod hos 14 % av katterna under behandling med dalteparin, för katter som drabbats tidigare var andelen 25% (tabell 2). Under behandlingen rapporterades blödningar hos fyra katter, som endast i ett av fallen kunde härröras från dalteparinbehandlingen. Författarna ansåg därför att dalteparin kan anses säkert att administrera till katt i en dos på 100 U/kg s.c. q 24h men att det är osäkert om det har någon förebyggande effekt på ATE. (Smith *et al.*, 2004)

Tabell 2. Profylaktisk behandling av katter som drabbats av arteriell tromboembolism (ATE)

Preparat	Antal djur	Dos	Återfall ATE	Biverkningar	Källa
Lågmolekylärt heparin	57	98,8 U/kg (47-220 U/kg) s.c. q 12-24h	25%	Blödningar 7%	Smith <i>et al.</i> (2004)
Warfarin	12	Framgår ej	45%	Fatala blödningar 17%	Moore <i>et al.</i> (2000)
Acetylsalicylsyra					
Låg dos	24	5 mg/kg p.o. q 72h	25%	Gastrointestinala symptom 4%	Smith <i>et al.</i> (2003)
Hög dos	34	≥40 mg/kg p.o. q 24-72h	27%	Gastrointestinala symptom 18%	Smith <i>et al.</i> (2003)
Ingen behandling*	5	-	40%	-	Schoeman (1999)

*Avser behandling med antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmare

Warfarin

Warfarin hämmar koagulationsfaktorerna II (trombin), VII, IX och X genom att hämma vitamin K-reduktas. Reducerat vitamin K används som co-faktor i γ -karboxyleringen av koagulationsfaktorerna som krävs för att dessa ska bli aktiva. Vitamin K-reduktas reducerar tillbaka vitamin K, som oxideras i processen, så att det kan användas igen. Warfarin binder kompetitivt med vitamin K till vitamin K-reduktas vilket gör att vitamin K-nivåerna i blodet påverkar warfarinets effekt. Det är därför viktigt att patientens intag av vitamin K hålls konstant under behandlingsperioden. (Rang *et al.*, 2007)

Warfarin har ingen effekt på de koagulationsfaktorer som redan är γ -karboxylerade. Effekten inträder därför först när koagulationsfaktorerna börjar elimineras från cirkulationen. Maximal effekt efter dosering nås först efter cirka 48 timmar hos människa (Rang *et al.*, 2007). Warfarin hämmar även protein C och protein S som motverkar koagulation (Lunsford & Mackin, 2007). Den effekten uppkommer innan faktor IX, X och II blivit påverkade vilket gör att warfarin kan ge upphov till hyperkoagulabilitet under de första 48 timmarna (Lunsford & Mackin, 2007). Därför brukar heparin ges samtidigt som warfarin under denna period (Lunsford & Mackin, 2007).

Halveringstiden för warfarin ligger i genomsnitt på 28 timmar hos katt men varierar mycket mellan olika individer (Smith *et al.* 2000a). Även clearance uppvisar stor variation hos katt (Smith *et al.* 2000b). Eftersom även kostens vitamin K-innehåll, ett flertal olika läkemedel och olika sjukdomar påverkar effekten är warfarin svår-doserat och doseringen behöver övervakas genom koagulationstest (Rang *et al.*, 2007). Resultatet av koagulationstestet anges i INR, *international normalized ratio*, som hos människor bör ligga mellan 2-3 under warfarinbehandling för de flesta indikationer (Monnet & Morgan, 2000).

I en studie på katt undersöktes vilka doser som krävdes för att nå INR 2 respektive 3 hos tio katter (Smith *et al.*, 2000b). För att nå INR 2 krävdes doser mellan 0,02 och 0,10 mg/kg (median 0,06 mg/kg) q 24h, för INR 3 krävdes 0,04 till 0,15 mg/kg (median 0,08 mg/kg) i.v q 24h. Spridningen är så stor att en dos som inte ger tillräcklig effekt hos en katt (under INR 2) kan ge en ökad blödningsrisk hos en annan katt (över INR 3). I en retrospektiv studie drabbades flera av katterna som behandlats med warfarin av fatala blödningar (tabell 2) (Moore *et al.*, 2000). Trots behandlingen fick nästan hälften av katterna återfall av ATE.

Eftersom warfarin har en lång halveringstid tar det lång tid att nå steady state. Därför är det lämpligt att ge en startdos men höga doser warfarin ökar risken för att blödningar ska uppstå. Hos hund har två startdoser på 0,2 mg/kg per oralt (p.o.) q 24 visat sig ge en INR inom det önskade intervallet 2,0–3,0 efter två dagars behandling utan att blödningar iakttagits hos någon av de 18 hundar som ingick i studien (Monnet & Morgan, 2000). Hundarna behandlades samtidigt med heparin (100 U/ kg kroppsvikt) under de första två dagarna för att motverka warfarins övergående hyperkoagulativa effekter. Det är möjligt att detta kan ha påverkat INR (Monnet & Morgan, 2000). Författarna rekommenderar en underhållsdos på 0,1 mg/kg p.o. q 24 h som övervakas dagligen med INR-mätning. Om hunden långtidsbehandlas hemma skulle det innebära dagliga besök på klinik för blodprovstagning.

Läkemedel som förebygger trombos: trombocytaggregationshämmare

Acetylsalicylsyra

Acetylsalicylsyra är en *non-steroid antiinflammatorisk drog* (NSAID) som irreversibelt hämmar enzymen cyklooxygenas-1 (COX-1) och cyklooxygenas-2 (COX-2) som stimulerar produktionen av olika metaboliter ifrån arakidonsyra (Rang *et al.*, 2007). COX-1 stimulerar bland annat produktionen av tromboxan A₂ (TXA₂) i aktiverade trombocyter som leder till att dessa uttrycker receptorn glykoprotein IIb/IIIa som binder fibrin och gör att trombocytorna kan korslänkas till varandra (figur 2) (Rang *et al.*, 2007). Genom att irreversibelt hämma COX-1 motverkar acetylsalicylsyra trombocytaggregationen (Rang *et al.*, 2007). Eftersom trombocytorna inte har någon cellkärna kan de inte syntetisera nytt COX-1 utan förblir inaktiverade tills de elimineras efter cirka sju till tio dagar hos människor (Rang *et al.*, 2007) Det finns tecken på att förhållandena är desamma hos hund och katt (Sharpe *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2003).

Inhibering av COX-1 och COX-2 leder också till en minskad produktion i endotelcellerna av prostaglandin I₂ (PGI₂) som verkar vasodilaterande och som motverkar trombocyt-aggregationen (Brainard *et al.*, 2007). Det krävs högre doser av acetylsalicylsyra för att hämma COX-2 än COX-1 (Brainard *et al.*, 2007). Endotelcellerna kan syntetisera nytt COX och producera PGI₂ både via COX-1 och COX-2 så de påverkas inte lika mycket som trombocytterna av låga doser med acetylsalicylsyra (Rang *et al.*, 2007). Ytterligare en anledning till att behandla med så låg dos som möjligt är att risken för biverkningar minskar på grund av att acetylsalicylsyra dosberoende hämmar även andra prostaglandiner som deltar i flera olika system i olika organ (Sharpe *et al.*, 2010).

Hundar som behandlades med en väldigt låg dos acetylsalicylsyra (0,5 mg/kg p.o. q 24 h) hade en signifikant skillnad i trombocyttaggregationen *in vitro* (Sharpe *et al.*, 2010) utan att några av hundarna drabbades av biverkningar. Dock drabbades endast en av åtta hundar som behandlats med en hög dos (5 mg/kg p.o. q 12 h) av biverkningar i en annan studie (Brainard *et al.*, 2007). Hos dessa hundar sågs inte heller någon förändring i plasmakoncentrationen av PGI₂ eller PGE₂ vilket tyder på att produktionen av prostaglandiner påverkades minimalt. Både lågdos- och högdosbehandling med acetylsalicylsyra verkar kunna motverka trombocyttaggregation hos hund med liten risk för biverkningar. Dock var det några av hundarna som fick den lägre dosen acetylsalicylsyra som inte hade någon förändring av trombocyttaggregationen alls (Sharpe *et al.*, 2010). Studier har funnit att upp till 70 % av alla hundar har en medfödd okänslighet hos trombocytterna för TXA₂ på grund av en dysfunktion i G-proteinsignaleringen hos tromboxanreceptorn (Sharpe *et al.*, 2010). Eftersom det i dagsläget är osäkert hur vanlig defekten är så bör acetylsalicylsyrabehandling hos hund övervakas för att kontrollera att den har någon effekt på trombocyttaggregationen. Dessutom är det möjligt att behandlingsresultatet skiljer sig hos hundar med ökad trombosrisk jämfört med de kliniskt friska hundar som användes i studierna. Till exempel kan hundar med IMHA ha en ökad omsättning av trombocyter vilket gör att doseringsintervallet kan behöva kortas eftersom inhiberade trombocyter ersätts snabbare (Sharpe *et al.*, 2010).

Även hos katt har effekten av acetylsalicylsyra i låg dos utvärderats. En studie från 2003 jämförde överlevnaden och återfallen hos katter med ATE som behandlades med en låg dos acetylsalicylsyra med retrospektiva data över katter behandlade med högre doser. Den låga dosen extrapolerades från humanstudier men dosintervallet förlängdes till 72 timmar eftersom katter har en långsammare metabolism av salicylsyra, acetylsalicylsyrans aktiva metabolit, än människor. Ingen signifikant skillnad i överlevnad sågs mellan katter som fick en hög dos acetylsalicylsyra och katter som fick en låg dos. Ungefär samma andel drabbades av återfall av ATE. Dock drabbades katterna som stod på hög dos i större utsträckning av gastrointestinala biverkningar. (Smith *et al.* 2003)

Klopidogrel

Klopidogrel verkar liksom acetylsalicylsyra genom att förhindra att trombocytterna uttrycker glykoprotein IIb/IIIa-receptorn på ytan, men genom att hämma en annan aktiveringsväg (figur

2) (Rang *et al.*, 2007). Genom att blockera P_{2Y12}-receptorn på trombocyten yta kan adenosindifosfat (ADP) inte binda in och stimulera uttryck av GP IIb/IIIa (Rang *et al.*, 2007). Eftersom klopidogrel är en prodrug är det överksamt innan det metaboliseras till sin aktiva form av CYP450-systemet i levern (Hogan *et al.*, 2004). Metaboliseringen sker via två vägar där den ena leder till bildandet av den aktiva metaboliten, R-130964, och den andra till en inaktiv metabolit, SR 26334 (Brainard *et al.*, 2010). Både klopidogrel och dess aktiva metabolit går normalt inte att detektera i plasma (Brainard *et al.*, 2010). Prodrug-formen bryts troligen ner i magtarmkanalen eller vid första passage-effekten och den aktiva metaboliten är instabil (Brainard *et al.*, 2010). Däremot kan koncentrationen av SR 26334 mätas och användas som en markör för koncentrationen av den aktiva metaboliten (Brainard *et al.*, 2010).

Brainard *et al.* (2010) mätte plasmakoncentrationen av SR 26334 hos hund. Extrapolering av humandosen på 1 mg/kg p.o. q 24h till hund gav betydligt lägre plasmakoncentrationer av SR 26334 än vad som uppmätts hos människa för samma dos. Dock hade klopidogrel god farmakodynamisk effekt hos hundarna vilket tyder på att den aktiva metaboliten bildas i högre koncentrationer i relation till den inaktiva än vad som är fallet hos människor, alternativt att SR 26334 elimineras snabbare hos hund. Inga biverkningar sågs hos hundarna i studien. Det är möjligt att klopidogrel skulle kunna administreras varannan dag till hund (Brainard *et al.*, 2010). Precis som acetylsalicylsyra verkar klopidogrel hämma trombocyterna irreversibelt, trombocyttaggregationen i tester *in vivo* var minimal upp till tre dagar efter den sista dosen i studien. Även då antalet djur i studien var litet sågs en betydande variation i effekten mellan de olika hundarna. Hos människor med en polymorfism i P_{2Y1}-receptorn är effekten av klopidogrel minskad eller uteblir helt. Även hundar kan troligen ha variationer i P_{2Y1}-receptorn och det är därför att rekommendera att övervaka att behandlingen har effekt. (Brainard *et al.*, 2010)

En studie från 2004 undersökte hur klopidogrel påverkade koagulationen hos katt samt om preparatet hade någon inverkan på trombocyternas serotoninutsöndring. Serotonin utsöndras från aktiverade trombocyter vilket gör att serotoninkoncentrationen kring en tromb ökar. Eftersom serotonin har en vasokonstriktiv effekt minskar det kollaterala blodflödet kring tromben vilket förvärrar ischemin i de drabbade kroppsdelarna. Klopidogrel hade god trombocyttaggregationshämmande effekt på katt även i den lägsta dosen som testades (18,75 mg q 24 h eller 4,4±1,3 mg/kg p.o. q 24h). Inga biverkningar observerades. Serotoninutsöndringen från trombocyterna minskade signifikant vid behandling med klopidogrel. Därför skulle klopidogrel kunna vara indikerat vid akut behandling av trombos. (Hogan *et al.*, 2004)

Dessutom har studier på humansidan visat att behandling med vissa trombocyttaggregationshämmare kan underlätta trombolys av bildade tromber på grund av att trombernas struktur förändras. Aktiverade trombocyter utsöndrar dessutom ämnen som förhindrar trombolys, t.ex. plasminogen activator inhibitor-1 som hämmar tPA. Hogan och Ward (2004) undersökte om katter behandlade med klopidogrel (75 mg/kg, p.o. q 24h) under tre dagar fick en snabbare

trombolys vid rtPA-behandling av tromber formerade *in vitro*. Inga signifikanta skillnader sågs hos någon av de nio katterna som användes i studien. (Hogan och Ward, 2004)

DISKUSSION

De flesta studier på läkemedel mot trombos till katt riktar in sig på ATE till följd av hypertrofisk kardiomyopati (HCM). Trombosrisken hos katter med HCM är stor och konsekvenserna kan bli fatala (Smith *et al.*, 2003). Möjligheterna att behandla dessa katter begränsas av att den bakomliggande sjukdomen ofta upptäcks först i samband med att katten visar symptom på ATE (Schoeman, 1999). Katter som överlever det akuta stadiet kan behandlas profylaktiskt för att förhindra återfall. Acetylsalicylsyra och LMWH sänkte andelen återfall jämfört med att inte behandla alls (Smith *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2003; Schoeman, 1999). Dock är risken för återfall fortfarande stor. För att inte utsätta katten för det lidande som en ny ATE-episod innebär kan avlivning vara ett alternativ. Dessutom är underlaget i Schoemans (1999) studie litet och katterna i de olika studierna troligtvis inte jämförbara eftersom flera faktorer påverkar risken att drabbas av återfall. Både acetylsalicylsyra och LMWH hade effekt på koagulationen hos katt *in vitro*. Warfarin hade också effekt *in vitro* men visade sig vara mycket svår doserat, risken för återfall minskade inte heller. Bland katter med HCM som inte tidigare haft ATE drabbades 14% av detta under behandling med LMWH (Smith *et al.*, 2004). Jag har inte hittat några studier som undersöker incidensen hos obehandlade katter som inte tidigare drabbats av ATE och kan därför inte dra några slutsatser om behandling minskar risken att drabbas. I studien om acetylsalicylsyra ingick inga katter som inte tidigare drabbats av ATE vilket gör att behandlingsalternativet inte kan jämföras med LMWH på den punkten.

Klopidogrel hade god effekt på koagulationen hos katt *in vitro* (Brainard *et al.*, 2010) men studier *in vivo* på sjuka katter skulle behövas för att kunna motivera behandling. Effekten av klopidogrel på den kollaterala cirkulationen vid trombos skulle också behöva utvärderas *in vivo*. Det är troligt att även acetylsalicylsyra påverkar serotoninivåerna vid trombos eftersom de har samma effekt på trombocyterna som klopidogrel. Båda läkemedlen skulle därför kunna vara indikerade till katt med ATE för att upprätthålla den kollaterala cirkulationen kring tromben.

Vad gäller hund fokuserar flera artiklar på området på immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) och då framförallt om trombocyttaggregationshämmare kan minska risken för trombos hos dessa hundar. Dock var resultaten av behandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel hos hund varierande. De hade god effekt hos de flesta av hundarna i studierna men ingen effekt alls på vissa. Hur stor andel av hundarna som inte hade någon påverkan på trombocytaktiviteten gick inte att utläsa. Möjligtvis har dessa hundar en defekt i tromboxanreceptorn respektive polymorfa P_{2Y12}-receptorer. Tills den exakta mekanismen och prevalensen för detta är klarlagd bör effekten på koagulationen övervakas vid behandling av hund med acetylsalicylsyra eller klopidogrel. Dessutom behöver studier göras på hundar som

har IMHA eftersom deras trombocytomsättning kan skilja sig ifrån friska hundars. Heparin är ett annat alternativ som profylax till hund. Dock skulle ytterligare studier behöva göras för att bekräfta om det intervall för antifaktor Xa-aktivitet som anses ge optimal effekt hos människor även är optimalt till hund.

Heparin, acetylsalicylsyra och klopidogrel hade få biverkningar hos hund och katt i de doser som undersöktes. Däremot var warfarinbehandling hos katt associerat med en hög prevalens av fatala blödningar (Moore *et al.*, 2000). Eftersom warfarin inte heller verkade förbättra prognosen hos katt med ATE är det svårt att motivera behandling med warfarin till dessa katter utifrån vad som iakttagits i ovanstående studier. Hos hund sågs inga blödningar vid behandling med warfarin (Monnet & Morgan, 2000) men eftersom studien bara pågick under två dagar är det svårt att dra några slutsatser om långtidsbehandling med warfarin. Dessutom är daglig kontroll av dosen genom blodprovtagning på klinik inte rimlig.

Behandling med trombolytika gav varierande resultat hos hund och katt. Framförallt streptokinas tycktes ha god trombolytisk effekt hos hund men underlaget i studierna var väldigt litet. Det är mycket förvånande att det var så stor variation i vilken dos streptokinas som användes och att resultatet trots det inte skilde så mycket i avseende på trombolys och biverkningar. Hos katt hade rtPA bäst trombolytisk effekt men biverkningarna var omfattande. Förutom blödningar sågs hyperkalemi på grund av reperfusionsskador (Welch *et al.*, 2010). Det är möjligt att behandling mot dessa biverkningar skulle kunna öka överlevnaden hos katterna. Tre av hundarna i studien av Ramsey *et al.* (1996) behandlades med xantinoxidashämmaren allopurinol under trombolysen för att motverka uppkomsten av reperfusionsskador.

Slutsatsen är att det krävs ett större underlag för att kunna motivera behandling av hund och katt med läkemedel som påverkar koagulationen. De mekanismer som reglerar blodets koagulation är komplexa och påverkas av flera olika faktorer vilket gör att tester *in vitro* på blodprov från kliniskt friska djur inte ger tillräcklig indikation på att läkemedlet har önskad effekt hos ett sjukt djur. Behandlingsrekommendationerna kan dessutom behöva utformas olika för olika sjukdomar beroende på hur dessa påverkar koagulationen. Komplementerande behandling för att förbättra den kollaterala cirkulationen runt en tromb samt för att motverka uppkomsten av reperfusionsskador verkar vara en viktig del av behandlingen av akut trombos och vore intressant att undersöka närmare.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bliss, S.P., Bliss, S.K. & Harvey, H.J. (2002). Use of recombinant tissue-plasminogen activator in a dog with chylothorax secondary to catheter-associated thrombosis of the cranial vena cava. *Journal of the American Animal Hospital Association* 38(5), 431-435.
- Brainard, B.M., Kleine, S.A., Papich, M.G. & Budsberg, S.C. (2010). Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of clopidogrel and the carboxylic acid metabolite SR 26334 in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71(7), 822-830.
- Brainard, B.M., Meredith, C.P., Callan, M.B., Budsberg, S.C., Shofer, F.S., Driessen, B. & Otto, C.M. (2007). Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68(3), 251-257.
- Clare, A.C., Kraje, B.J. (1998). Use of recombinant tissue-plasminogen activator for aortic thrombolysis in a hypoproteinemic dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212(4), 539-543.
- Hogan, D.F., Andrews, D.A., Green, H.W., Talbott, K.K., Ward, M.P. & Calloway, B.M. (2004). Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225(9), 1406-1411.
- Hogan, D.F. & Ward, M.P. (2004). Effect of clopidogrel on tissue-plasminogen activator-induced in vitro thrombolysis of feline whole blood thrombi. *American Journal of Veterinary Research* 65(6), 715-719.
- Lunsford, K.V. & Mackin, A.J. (2007). Thromboembolic therapies in dogs and cats: An evidence-based approach. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 37(3), 579-609.
- Lunsford, K.V., Mackin, A.J., Langston, V.C. & Brooks, M. (2009). Pharmacokinetics of Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 45(6), 261-267.
- Mischke, R., Grebe, S., Jacobs, C. & Kietzmann, M. (2001). Amidolytic heparin activity and values for several hemostatic variables after repeated subcutaneous administration of high doses of a low molecular weight heparin in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 62(4), 595-598.
- Monnet, E. & Morgan, M.R. (2000). Effect of three loading doses of warfarin on the international normalized ratio for dogs. *American Journal of Veterinary Research* 61(1), 48-50.
- Moore, K.E., Morris, N., Dhupa, N., Murtaugh, R.J., Rush, J.E. (2000). Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 10(4), 245-257.
- Ramsey, C.C., Burney, D.P., Macintire, D.K. & FinnBodner, S. (1996). Use of streptokinase in four dogs with thrombosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209(4), 780-785.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. (2007) *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. uppl. Philadelphia. Elsevier
- Schoeman, J.P. (1999) Feline distal aortic thromboembolism: A review of 44 cases (1990-1998). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1(4), 221-231.
- Scott, K.C., Hansen, B.D. & DeFrancesco, T.C. (2009). Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*

- 19(1), 74-80.
- Sharpe, K.S., Center, S.A., Randolph, J.F., Brooks, M.B., Warner, K.L., Stokol, T., Barr, S.C. & Felipe, M.J. (2010). Influence of treatment with ultralow-dose aspirin on platelet aggregation as measured by whole blood impedance aggregometry and platelet P-selectin expression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71(11), 1294-1304.
- Smith, C.E., Rozanski, E.A., Freeman, L.M., Brown, D.J., Goodman, J.S. & Rush, J.E. (2004). Use of low molecular weight heparin in cats: 57 cases (1999-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225(8), 1237-1241.
- Smith, S.A., Kraft, S.L., Lewis, D.C. & Freeman, L.C. (2000a). Plasma pharmacokinetics of warfarin enantiomers in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23(6), 329-337.
- Smith, S.A., Kraft, S.L., Lewis, D.C., Melethil, S. & Freeman, L.C. (2000b). Pharmacodynamics of warfarin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23(6), 339-344.
- Smith, S.A., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M. & Grumbles, P.L. (2003). Arterial thromboembolism in cats: Acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(1), 73-83.
- Welch, K.M., Rozanski, E.A., Freeman, L.M. & Rush, J.E. (2010). Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12(2), 122-128.
- Whelan, M.F. & O'Toole, T.E. (2007). The use of thrombolytic agents. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 29(8), 476-482.