

# BLODPLATEHEMMENDE BEHANDLING VED AKUTT KORONARSYNDROM

## NYE RETNINGSLINJER VED OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS (OUS)

*Jan Eritsland, Kardiologisk avdeling, OUS, Ullevål,  
og Bjørn Bendz, Kardiologisk avdeling, OUS, Rikshospitalet*

I flere år har tidlig oppstart av blodplatehemmende behandling med klopidogrel i tillegg til acetylsalisylsyre (ASA) vært rutine hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS). I vår region er også Luftambulansen og ambulanser utstyrt med klopidogrel, slik at behandlingen kan startes prehospitalt etter avtale med lege. Logistikken rundt dette har fungert godt.

### Begrensninger ved klopidogrel

Nytten av klopidogrel er godt dokumentert i store kliniske studier, både ved ACS og ved elektiv PCI-behandling. De senere år er det imidlertid blitt klart at enkelte pasienter responderer mindre enn forventet hva angår blodplatehemmingen, med økt gjenværende plateraktivitet. Disse pasientene har en økt risiko for iskemiske hendelser under pågående behandling med klopidogrel. Klopidogrel er et "pro-drug", som krever omdanning i flere metabolske trinn for å danne det aktivt virkende prinsipp. Flere av disse trinnene er knyttet til CYP-systemene i lever, og her er det kartlagt visse genetiske varianter som fører til redusert dannelse av aktivt metabolitt. Det er vist at dette i noen grad kan forklare variasjonen i individuell respons på klopidogrel.

### Nye platehemmere

Farmasøytisk industri har utviklet nyere hemmere av blodplatenes ADP-reseptorer, som både har mindre variasjon i individuell respons på behandling og har en kraftigere og raskere inntredende platehemmende

effekt enn klopidogrel etter peroral metningsdose. I to store randomiserte kliniske studier på pasienter med ACS er det vist bedre effekt på iskemiske endepunkter av slike nye platehemmere i sammenligning med klopidogrel.

I *TRITON-TIMI 38* (1) ble prasugrel sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med ACS over en periode på 6-15 måneder (n=13.608). Primært effekt-endepunkt, kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt slag, forekom hos hhv. 9,9 % og 12,1 % (HR 0,81, p < 0,001). Større blødninger ble registrert hos hhv. 2,4 % og 1,8 % (HR 1,32, p=0,03). I retrospekt ble det funnet at pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg), alder > 75 år eller tidligere gjennomgått cerebralt insult hadde overvekt av alvorlige blødninger, og i felleskatalogtekst er slike pasienter frarådet behandling med prasugrel 10 mg x 1. Som et alternativ til de 2 første gruppene er det anført en redusert dose på 5 mg x 1, men pasienter med tidligere cerebralt insult frarådes bruk av prasugrel. Dosen 5 mg x 1 er foreløpig ikke undersøkt i noen tilsvarende studie mot klopidogrel, men en slik studie på lavvektige og/eller eldre pasienter er i gang (*TRILOGY ACS*).

I *PLATO* (2) ble ticagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med ACS (n=18.624). Primært endepunkt, vaskulær død, hjerteinfarkt eller slag, forekom etter 12 måneder hos hhv. 9,8 % og 11,7 % (HR 0,84, p < 0,001). Av interesse er det at endepunktet vaskulær død ble signifikant redusert fra 5,1 % med klopidogrel til 4,0 % med ticagrelor (HR 0,79, p < 0,001). Større blødninger ble registrert hos hhv. 11,6 % og

11,2 % ( $p=0,43$ ), men blødninger som ikke var relatert til bypass-grafting, var økt i ticagrelorgruppen (4,5 % vs. 3,8 %,  $p=0,03$ ).

Resultatene av disse studiene har hatt betydning for anbefalinger om platehemmende behandling ved NSTEMI-ACS i de seneste retningslinjene fra ESC (3). Her anbefales nå prasugrel eller ticagrelor fremfor klopido-grel. I lys av at studiene inkluderte pasienter med STEMI, er det grunn til å anta at lignende vurderinger også vil bli gjort når nye STEMI-retningslinjer kommer. På denne bakgrunn endrer vi ved OUS våre rutiner for platehemmende behandling hos pasienter med ACS.

## Ulike preparater

Prasugrel er, i likhet med klopido-grel (og ASA) en irreversibel platehemmer, dvs. at blodplatene er hemmet hele levetiden på ca. 10 dager. Prasugrel må også metaboliseres til aktivt metabolitt, men til forskjell fra klopido-grel synes det ikke å være individuelle, begrensede trinn i denne omdanningen. Ticagrelor er en direkte virkende og reversibel platehemmer, hvilket kan være en fordel dersom alvorlige blødninger skulle inntre eller haste-kirurgiske inngrep bli indisert. Likevel har seponering 5-7 dager i forkant av et planlagt kirurgisk inngrep vært anbefalt. I motsetning til klopido-grel og prasugrel, som gis som vedlikeholdsdose 1 gang i døgnet, doseres ticagrelor 2 ganger pr. dogn.

## Ulikheter og begrensninger ved studiene

Felles for begge studiene er at pasienter som hadde vært behandlet med trombololyse siste 24 timer eller pasienter som sto på peroral antikoagulasjonsbehandling, ikke ble inkludert. *TRITON-TIMI 38* var designet slik at pasientene ikke ble randomisert før det var kartlagt at det skulle gjøres PCI, dvs. at koronar anatomi var kjent. PCI ble da også utført hos 99 % av de inkluderte. I *PLATO* kunne pasientene randomiseres allerede ved innleggelse for ACS, og det viste seg at vel 64 % fikk utført PCI og vel 10 % ble bypass-operert. Totalmortalitet i *PLATO*-studien klopido-grelgruppe var 5,9 % og tilsvarende i *TRITON-TIMI 38* 3,2 %. Studiepopulasjonene i *TRITON-TIMI 38* og *PLATO* er

derfor ulike, og noen direkte sammenligning mellom prasugrel og ticagrelor kan ikke gjøres uten disse forbehold. En "head-to-head" sammenlignende studie av de to nye prinsippene vil vi nok ikke få. Rasjonell bruk av de 3 aktuelle ADP-reseptorhemmerne ved ACS bygger på klinisk skjønn og tolkning av data fra de foreliggende kliniske studiene. Det er viktig at mulige bivirkninger, spesielt av de nye platehemmerne, blir rapportert.

## Blødningskomplikasjoner

Risikoen for alvorlige blødninger øker under enhver bruk av antitrombotisk behandling. Ved utprøving av nye og mer potente antitrombotiske prinsipper er det derfor knyttet stor oppmerksomhet til forekomst av blødninger i utprøvningsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Ulike studier har ofte sine egne definisjoner på "større" eller "alvorlige" blødninger, men ofte angis også blødninger etter TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)-gradering, som er relativt grovmasket, men robust. "Større blødning" etter TIMI-gradering defineres som intrakraniell blødning eller tegn til blødning forbundet med fall i hemoglobin  $> 5g/dl$ , eller, eventuelt, et absolutt fall i hematokrit  $> 15\%$ . I studier med ACS-pasienter er det også blitt vanlig å skille ut blødninger assosiert med bypasskirurgi fra andre typer blødninger.

Etter 15 måneders oppfølging i *TRITON-TIMI 38* var forekomsten av større blødninger som ikke var assosiert med bypass-kirurgi, etter TIMI-gradering: 2,4 % i prasugrelgruppen og 1,8 % i klopido-grelgruppen ( $p < 0,001$ ). Tilsvarende tall etter 12 måneders oppfølging i *PLATO* var 2,8 % med ticagrelor sammenlignet med 2,2 % med klopido-grel ( $p=0,03$ ).

## Fortsatt plass for klopido-grel

Som tilleggbehandling ved trombololysebehandlet STEMI bør klopido-grel foretrekkes i akuttbehandlingen. Senere i forløpet, dvs. etter minst 24 timer, kan bytte til prasugrel eller evt. ticagrelor vurderes. ACS-pasienter med behov for oral antikoagulasjon (5-10 % av ACS-pasientene) bør fortsatt behandles med klopido-grel. Vi mener også at pasienter med antatt økt blødningsrisiko bør vurde-

res for behandling med klopidogrel, idet behandling med prasugrel eller ticagrelor innebærer en økt risiko for alvorlige blødninger. Fortsatt vil klopidogrel være førstevalg ved elektiv PCI.

## NSTE-ACS

Diagnosen stilles vanligvis ved henvisende sykehus. Behandling med ADP-reseptorantagonist bør starte på tidlig tidspunkt og vi anbefaler derfor primært ticagrelor, bolus 180 mg, senere 90 mg x 2.

## STEMI

I TRITON-TIMI 38 hadde 26 % av pasientene STEMI ved inklusjon og 18 % gjennomgikk primær PCI. Tilsvarende tall i PLATO var hhv. 40 % og 29 %. Primært endepunkt (se ovenfor) i disse prespesifiserte gruppene ble redusert, i TRITON-TIMI 38 med 32 % ( $p=0,0017$ ) (4) og i PLATO med 13 % ( $p=0,07$ ) (5).

PCI blir utført hos 90-95 % av våre pasienter med akutt STEMI som henvises til primær PCI. Vi vil til denne pasientgruppen derfor primært anbefale prasugrel, 60 mg bolus og deretter 10 mg x 1. Fortrinnsvis bør dette gis prehospitalt eller ved henvisende sykehus, straks diagnosen er klar. Ved en konservativ strategi for STEMI-behandling

### Antitrombotisk behandling ved koronarsykdom

| TILSTAND  | MEDIKAMENT + DOSERING + KOMMENTAR  |
|---|--|
| Før angiografi eller elektiv PCI                | ASA 300 mg x 1. Samme dag eller dagen før, selv om de står på ASA fra tidligere. ASA 75 mg dersom ASA 300 mg ble gitt dagen før.<br>Elektiv PCI: Tillegg med klopidogrel (Plavix®/Clopidogrel) 300-600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 (600 mg dersom < 6t til PCI).  |
| Stabil angina pectoris                          | ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.   |
| Stabil angina pectoris etter PCI                | ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.<br>Klopidogrel 75 mg x 1 i 3-12 mnd*.   |
| Ustabil angina pectoris og NSTEMI               | ASA 300 mg x 1, deretter ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.<br>Brilique® 180 mg x 1, deretter 90 mg x 2 i (3)-12 mnd*.<br>(Evt. klopidogrel 300-600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 i 3-12 mnd*. Ved økt blødningsfare og konservativ strategi uten PCI – spesielt hos eldre.)<br>Klexane® 1 mg/kg x 2 eller Fragmin® 120 IE/kg x 2 sc. Evt. Arixtra® 2,5 mg x 1 sc. Inntil angiografisk avklaring evt. utskrivelse. Arixtra® ved økt blødningsfare og konservativ strategi.<br>Evt. GPIIb/IIIa hemmer/direkte trombinhemmer (konferer med PCI-teamet). |
| STEMI og akutt PCI                              | ASA 300 mg x 1, deretter ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.<br>Efient® 60 mg x 1, deretter (5)-10 mg x 1 i (3)-12 mnd* (redusert vedlikeholdsdose ved > 75 år og < 60 kg, cave; cerebralt insult).<br>(Evt. Brilique® 180 mg x 1, deretter 90 mg x 2 i (3)-12 mnd*.)<br>(Evt. klopidogrel 600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 i (3)-12 mnd* ved økt blødningsfare.)<br>Ufraksjonert heparin 5000 IE x 1 iv. Kvinner > 70 år; ½ dose.  |
| STEMI og trombolyse                             | ASA 300 mg x 1, deretter ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.<br>På hjemstedssykehus eller PCI-senter gis klopidogrel 300 mg x 1 (> 75 år; 75 mg x 1), deretter 75 mg x 1, Etter angiografi/PCI kontinueres klopidogrel, Efient® eller Brilique® etter individuell vurdering (se doser over).<br>Klexane® vektjustert iv og sc.  |
| Etter PCI og samtidig behov for antikoagulasjon | ASA 75 mg x 1 på ubestemt tid.<br>klopidogrel 75 mg x 1. Brukes 1 mnd (stålstent) eller 6 mnd (medikamentavgivende stent).<br>Marevan®, INR 2,3 (2,0-2,5). Ved mekanisk mitralventil INR 2,7 (2,5-3,0).<br>Varighet avhengig av årsak til antikoagulasjon.   |

\*Koronar anatomi, stenttype (stålstent/medikamentavgivende stent) og komorbiditet avgjør varigheten av behandlingen. I spesielle tilfeller må behandlingen individualiseres (høy alder, blødningsrisiko, nyresvikt, legemiddelreaksjoner, compliance, resistens mm).

kan klopidogrel eller ticagrelor anbefales, avhengig av risikovurdering med tanke på blødning.

## Prehospital behandling

Ambulansetjenesten og Luftambulansen er klare på at de bare kan utstyres med én platehemmer i tillegg til ASA. Behandlingen må i slike akutsituasjoner følge enkle algoritmer. Hvis det ikke foreligger STEMI, kan medisinerings med ADP-reseptorhemmer vente til pasienten er vurdert på lokalt sykehus. Planlegges primær PCI, kan pasienten få prasugrel 60 mg prehospitalt. Pasienter (i vår region et mindretall) som har fått trombolyse eller som står på peroral antikoagulasjon, kan vente og så få klopidogrel ved ankomst PCI-senter. Dette innebærer at vi anbefaler at ambulanser i vårt nærrområde utstyres med prasugrel fremfor klopidogrel. Vi har forståelse for at man i områder med lengre transporttid (og dermed økt bruk av trombolyse) vil vurdere dette annerledes og fortsatt ønske klopidogrel prehospitalt.

Overhyppighet av større blødninger ved prasugrelbehandling sammenlignet med klopidogrelbehandling inntrådte i TRITON-TIMI 38 først utover de første 3 dager etter randomisering (6). Det vil si at pasienter som ikke bør få langtidsbehandling med prasugrel 10 mg x 1 (se ovenfor), kan man senere sette på alternativ behandling under sykehusoppholdet.

Hos pasienter som initialt har fått laddningsdose med klopidogrel og hvor vi for eksempel dagen etter ønsker å skifte til prasugrel eller ticagrelor, har vi, dersom pasienten ikke også får GPIIb/IIIa-hemmer,

anbefalt ny laddningsdose av aktuelle preparat.

Våre anbefalinger er oppsummert i tabellform, som en veiledning for antitrombotisk behandling ved koronarsykdom.

*Hos pasienter som har fått laddningsdose med klopidogrel hvor man dagen etter ønsker å skifte til Efixent® / Brilique® anbefales ny laddningsdose av det aktuelle preparatet dersom pasienten ikke har fått GPIIb/IIIa hemmer.*

## Referanser

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
3. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
4. Montalescot G, Braunwald E, Murphy SA et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
5. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010;122:2131-41.
6. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-33.