



Glykoprotein IIb/IIIa-antagonister som trombosehemmere

Trombedanning står sentralt ved utvikling av hjerte- og karsykdommer. Siden blodplater spiller en nøkkelrolle i tromboseprosessen, har det i alle år foregått intensiv forskning med henblikk på å fremskaffe nye medikamenter som gir mer effektiv platehemming. De siste 10–15 årene er det utviklet en ny klasse platehemmere som benevnes glykoprotein IIb/IIIa-hemmere. Disse medikamentene virker ved at de hemmer glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren (fibrinogenreseptoren), som har en helt avgjørende rolle ved plateaggregering.

Åsmund Reikvam

asmund.reikvam@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Steinar Madsen

Medisinsk avdeling
 Statens legemiddelverk
 Sven Oftedals vei 6
 0950 Oslo

En skade i karveggen er den initiale stimulus som setter i gang tromboseprosessen. Sirkulerende blodplater rekrutteres til skadestedet ved at de adhererer til eksponerte glykoproteiner. Deretter vil ulike agonister, som trombin, kollagen, tromboksan A₂, serotonin, adrenalin og adenosindifosfat (ADP), bindes til spesifikke reseptorer på blodplatenes overflate og dermed initiere en aktiveringsprosess (1). En følge av dette er at nøkkelreseptoren på blodplatenes overflate, glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren, som ellers er i hviletilstand, blir aktivert.

Selv om mange agonister kan aktivere blodplatene og de innledende prosessene er ulike, ender de alle med aktivering av glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren. Denne finnes i rikelig mengde på blodplatenes overflate (40 000–80 000 per blodplate). Den aktiverede glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren binder fibrinogen, men også von Willebrands faktor. Dermed kryssbindes blodplatene, og danning av en plateplugg er i gang (fig 1) (2). Virkningssted for glykoprotein IIb/IIIa-hemmere og andre hemmere av tromboseprosessen er skissert i figur 2.

Medikamenter

På det norske marked finnes tre medikamenter av typen glykoprotein IIb/IIIa-hemmere. De kan klassifiseres i to grupper: ikke-kompetitive (monoklonale antistoffer) og kompetitive (peptider og peptidderlikninger).

Til den førstnevnte kategori hører abciximab (ReoPro), som var det første som ble utviklet. Dette er Fab-fragmentet av et kimærisk monoklonalt antistoff, det vil si et antistoff bestående av menneske- og museantistoff som er føyd sammen genteknolo-

gisk. Prinsippet bak dette medikamentet ble beskrevet i 1980-årene (3). Medikamentet binder seg fast til glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren på blodplatene og får dermed lang virketid.

Det neste medikamentet som ble registrert i Norge, var tirofiban (Aggrastat), som er en peptidderlikning (nonpeptid), mens det sist registrerte er peptidet eptifibatid (Integrilin). Disse medikamentene utøver sin platehemming ved at de konkurrerer med fibrinogen om glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren. Mens abciximab har langvarig effekt, har de to øvrige medikamentene kortere virketid (tab 1) (4).

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere finnes bare til intravenøs bruk, og behandlingen er i praksis bare aktuell ved sykehus.

Hovedbudskap

- Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere hemmer plateaggregering ved å interferere med glykoprotein IIb/IIIa-reseptoren (fibrinogenreseptoren)
- Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere brukes som regel i tillegg til acetylsalisylsyre og heparin (ufraksjonert eller lavmolekylært), og med akseptabel risiko for blødninger
- Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere inngår i en del medikamentregimer som brukes ved perkutan koronar intervensjon, og er i økende grad under utprøving også ved akutt koronarsyndrom når invasiv behandling ikke er aktuelt

Kombinasjonsbehandling

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmerne ble ikke introdusert for å erstatte andre medikamenter. De er aktuelle som tilleggsmedikasjon til annen etablert rutinebehandling, det vil i det vesentlige si i tillegg til acetylsalisylsyre og heparin. Acetylsalisylsyre er fortsatt et viktig basismedikament, men har begrensninger som manglende spesifisitet og relativt lav potens. Ut fra teoretiske betraktninger vil det kunne være aktuelt å kombinere acetylsalisylsyre og GP IIb/IIIa-hemmere ved tilstander hvor kraftig platehemming er ønskelig. Kliniske studier og klinisk praksis har vist at kombinasjonen fungerer og gir forsterket antitrombotisk effekt (2, 4)

Indikasjoner

Akutte koronarsyndromer

Ved akutte koronarsyndromer, definert som ustabil angina pectoris og hjerteinfarkt uten ST-heving i EKG, har kliniske studier vist at pasienter som gjennomgår koronar revaskularisering har nytte av behandlingen (2, 4). Dette har resultert i at disse medikamentene har fått en plass i behandlingsanbefalinger. I retningslinjene fra European Society of Cardiology er det anbefalt at den innledende behandling for akutte koronarsyndromer skal være acetylsalisylsyre, heparin og betablokkere (5). I den påfølgende observasjonsperioden over 8–12 timer skal man forsøke å identifisere høyrisikopasienter etter et nærmere beskrevet opplegg. Hos slike pasienter anbefales det å sette inn glykoprotein IIb/IIIa-hemmere, som må gis intravenøst, og så gå videre med utredning med henblikk på å gjennomføre invasive prosedyrer.

Tilleggsbehandling

ved perkutan koronar intervensjon

Både ved perkutan koronar intervensjon i forbindelse med akutte koronarsyndromer og ved elektiv perkutan koronar intervensjon ved stabil angina pectoris er det i en del situasjoner aktuelt å sette inn en glykoprotein IIb/IIIa-hemmer i kombinasjon med heparin og acetylsalisylsyre, og i noen tilfeller også i tillegg til en kombinasjon av heparin, acetylsalisylsyre og en annen platehemmer, ADP-hemmeren klopidogrel (6, 7). Abciximab er den glykoprotein IIb/IIIa-hemmeren som er best dokumentert ved disse tilstandene.

Noen ganger, særlig ved akutte koronarsyndromer, kan den langvarige effekten være en ulempe, og det kan være hensikts-

messig å bruke en annen glykoprotein IIb/IIIa-hemmer. Behandlingen er aktuell i opptil et par døgn. Peroral behandling med klopidogrel eller tiklopidin brukes alltid etter innsetting av stent, vanligvis i 30 dager, og acetylsalisylsyre gis som permanent behandling.

Akutt hjerteinfarkt

Ved hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG er rekanalisering av det okkluderte koronar kar det primære og umiddelbare mål. Med fibrinolytisk behandling kan det oppnås adekvat reperfusjon hos i beste fall 60–70% av pasientene. Det har derfor vært et siktemål å forbedre den medikamentelle behandlingen slik at reperfusjon kan oppnås hos flere, og forhåpentligvis gi resultater som kunne nærme seg dem som er dokumentert for perkutan koronar intervensjon.

Det har vært knyttet forhåpninger til kombinasjon av et fibrinolytikum (i redusert dose) og glykoprotein IIb/IIIa-hemmere. De første studiene som hadde som mål å undersøke i hvilken grad reperfusjon ble oppnådd, var lovende (6). Resultatene fra de første kliniske studiene med harde endepunkter er blitt presentert (ennå ikke publisert), men disse har ikke gitt overbevisende støtte for kombinasjonsbehandlingen.

Potensielle komplikasjoner

Pasienter som behandles med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere, må nøye overvåkes med henblikk på blødning, ikke minst fordi medikasjonen kommer i tillegg til heparin og acetylsalisylsyre og eventuelt en ADP-hemmer. Behandlingen kan representere en vanskelig balansegang.

For hvert av medikamentene som inngår i kombinasjonen, kreves et nøyaktig og veldefinert doseringsregime. Blødningsrisikoen har dog vært innen akseptable grenser i kliniske studier. Eksempelvis viste en meta-analyse av pasienter som hadde akutt koronarsyndrom, men som det ikke var planlagt tidlig invasiv behandling for, at 2,4% av dem som ble behandlet med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere fikk større blødninger, mens tilsvarende andel i placebogruppen var 1,4% (8). Frekvensen av intrakranial blødning var ikke signifikant økt (0,9% mot 0,6%).

Alle medikamentene kan indusere trombocytopeni, men insidensen av denne bivirkningen er lav, og det har vært oppnådd full remisjon etter seponering.

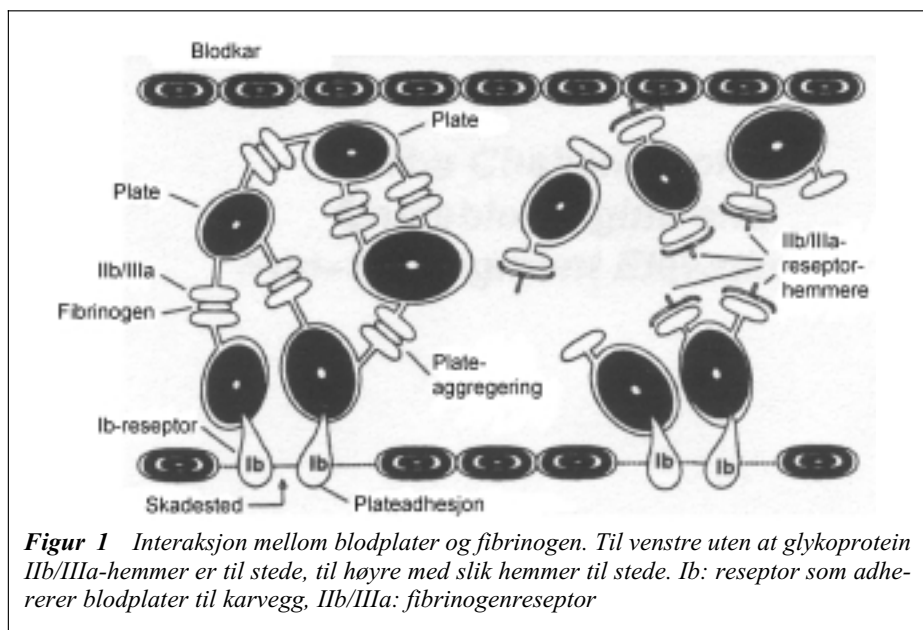
Antistoffrespons har bare vært observert for abciximab, gjennomgående hos om lag 6% av pasientene, men hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner har sjelden vært sett etter bruk av medikamentet.

Problemstillinger i kommende år

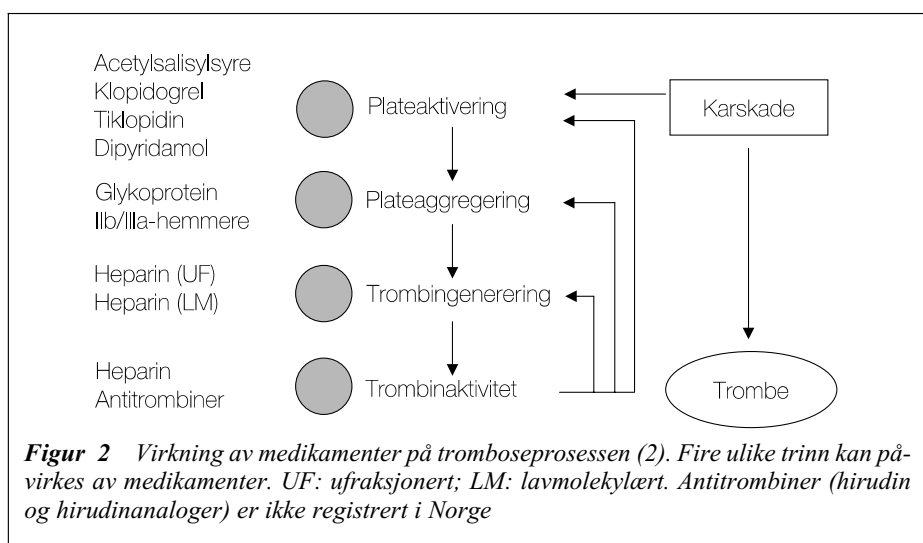
Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere har fått en viktig plass som medikasjon ved perkutan koronar intervensjon, et inngrep som i sterk grad aktiverer tromboseprosesser. I hvilken

Tabell 1 Farmakologiske egenskaper ved glykoprotein IIb-IIIa-hemmere

	Abciximab (ReoPro)	Tirofiban (Aggrastat)	Eptifibatid (Integrilin)
Farmakologi	Fab-fragment	Syntetisk nonpeptid	Syntetisk heptapeptid
Halveringstid	30 min	2,5 t	2 t
Eliminasjon	Enzymatisk	Renal, enzymatisk	Renal
Dosering	Intravenøs bolus og infusjon i opptil 12 timer	Intravenøs bolus og infusjon i opptil 72 timer	Intravenøs bolus og infusjon i opptil 72 timer
Dosejustering	Basert på vekt	Basert på vekt og nyrefunksjon	Basert på vekt og nyrefunksjon
Reseptoraffinitet	Høy	Moderat	Moderat
Varighet av effekt på blodplate	Opptil 15 dager	4–6 t	4–8 t
Antigenisitet	Ja	Nei	Nei
Potensiell trombocytopeni	Ja	Ja	Ja



Figur 1 Interaksjon mellom blodplater og fibrinogen. Til venstre uten at glykoprotein IIb/IIIa-hemmer er til stede, til høyre med slik hemmer til stede. Ib: reseptor som adherer blodplater til karvegg, IIb/IIIa: fibrinogenreseptor



Figur 2 Virkning av medikamenter på tromboseprosessen (2). Fire ulike trinn kan påvirkes av medikamenter. UF: ufraksjonert; LM: lavmolekylært. Antitrombiner (hirudin og hirudinanaloger) er ikke registrert i Norge

utstrekning de skal brukes ved akutte tilstander, inklusive hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG, når perkutan koronar intervensjon ikke er aktuelt, er ennå ikke avklart. Den uavklarte situasjonen skyldes også det forhold at andre medikamenter er i ferd med å finne sin plass som effektive antitrombotika.

Lavmolekylært heparin er etter grundig testing i kliniske studier blitt tatt i bruk i mange rutineopplegg. Fordi glykoprotein IIb/IIIa-hemmere i det vesentlige har vært utprøvd sammen med ufraksjonert heparin, finnes det begrenset erfaring fra kliniske studier med kombinasjonen lavmolekylært heparin og glykoprotein IIb/IIIa-hemmere. Resultatene peker i retning av at dette er en lovende medikamentkombinasjon.

Platehemmere av type ADP-antagonister (klopidogrel, tiklopidin) har også vist seg å være effektive ved akutte koronarsyndromer og er blitt rutinebehandling ved perkutan koronar intervensjon hvor det settes inn stent. Kombinasjon av tre platehemmere (acetylsalisylsyre, glykoprotein IIb/IIIa-hemmer og ADP-hemmer) er teoretisk mulig, men effekt og sikkerhet for slike behandlingsregimer må avklares i kliniske studier før de kan være aktuelle for klinisk praksis. Ved denne type kombinasjon antas blødningsrisikoen å øke markant.

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere kunne potensielt være aktuelle ved perifer karsykdom og cerebrovaskulær sykdom, men så langt har de ikke vært utprøvd ved disse tilstandene.

Det har vært drevet utstrakt forskning for å utvikle glykoprotein IIb/IIIa-hemmere som kan administreres per os. Slike medikamenter vil kunne brukes over lengre tid og få videre indikasjoner enn den intravenøse medikasjon. Perorale medikamenter innen denne klassen har nådd frem til klinisk utprøving, men det har vært vanskelig å oppnå stabil og riktig blodkonsentrasjon for slike medikamenter. Resultatene fra kliniske studier har vært skuffende. Introduksjon av perorale medikamenter i klinisk praksis synes derfor ikke å være nær forestående.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 1999; 281: 1407–14.
2. Ferguson JJ, Zaqa M. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: current concepts and future directions. *Drugs* 1999; 58: 965–82.
3. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983; 72: 325–38.
4. Wiggins BS, Wittkowsky AK, Nappi JM. Clinical use of new antithrombotic therapies for medical management of acute coronary syndromes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 320–37.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406–32.
6. Manoharan G, Adgey AA. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and acute coronary syndromes: summary report of the full submission to NICE, and beyond. *Heart* 2001; 86: 259–61.
7. Verheugt FW. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet* 1999; 353 (suppl 2): 20–3.
8. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérout P, Van de Werf F et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189–98.

○