

# Bivalirudin: en direkte trombinhæmmer ved perkutan koronarintervention

Overlæge Peter Riis Hansen

Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P

## Resume

Bivalirudin er en direkte trombinhæmmer, som har farmakologiske fordele i forhold til heparin, bl.a. pga. stabil farmakodynamik og -kinetik samt en kort halveringstid. Ved subakut og elektiv perkutan koronarangioplastik er bivalirudin lige så effektiv som kombinationen af ufraktioneret heparin og glykoprotein IIb/IIIa-hæmmer, men associeret med færre blødninger. Afklaring af bivalirudins potentiale ved perkutan koronarintervention hos højrisikopatienter afventer yderligere undersøgelser.

Akut koronarsyndrom (AKS) og perkutan koronarintervention (PCI) medfører brud på stabiliteten af de involverede aterosklerotiske koronarlesioner med lokal trombocytaktivering og aktivering af koagulationssystemet, bl.a. ved binding af faktor VIIa til vævsfaktor udtrykt på aktiverede celler i karvæggen. De antændte koagulationskaskader kan producere store mængder trombin (faktor IIa), som kløver fibrinogen til uopløseligt fibrin og samtidig er en potent trombocytaktivator. Foruden trombocytthæmning med lavdosis acetylsalicylsyre har trombinhæmning med heparin derfor været et traditionelt terapeutisk middel ved AKS og PCI. Ufraktioneret heparin (UFH) er en indirekte trombinhæmmer, hvis effekt er afhængig af binding af heparin til antitrombin. Klinisk anvendelse af UFH rummer en række problemer, bl.a. som følge af en variabel farmakokinetik pga. uspecifik binding til plasma proteiner, risiko for heparininduceret trombocytopeni, UFH's trombocytstimulerende effekt og ikke mindst UFH's ringe virkning over for fibrinbundet trombin. Lavmolekylære hepariner (LMH) er også indirekte hæmmere af trombin, og skønt de har fordele frem for UFH, er LMH heller ikke effektive hæmmere af fibrinbundet trombin. Disse problemer har ført til udvikling af direkte trombininhibitorer, som hæmmer både frit og fibrinbundet trombin uden behov for kofaktorer. Ved AKS og PCI er bivalirudin (tidligere kaldt hirudogrel) den bedst undersøgte direkte trombinhæmmer, og i takt med at behandlingen ved non-ST-elevations-AKS (ustabil angina pectoris) og non-ST-elevations-akut myokardieinfarkt (AMI) er konvergeret imod tidlig koronarangiografi og revaskularisering, har bivalirudin fundet plads ved PCI [1].

## Farmakodynamik

Bivalirudin er et semisyntetisk peptid på 20 aminosyrer, mo-

delleret efter strukturen af hirudin, som er det potente naturlige antikoagulans i lægeglens (*Hirudo medicinalis*) spytskret. Bivalirudin er en bivalent direkte trombininhibitor, som binder sig med høj affinitet til både trombins substratgenkendelsessted og til det aktive *site*, men bivalirudin kan displacere fibrin fra førstnævnte og er derfor effektivt over for fibrinbundet trombin [1]. Efter bindingen kløver trombin langsomt bivalirudin, hvorved bindingen svækkes, og trombin genvinder sin funktion, hvilket betyder, at bivalirudin initialt optræder som en nonkompetitiv hæmmer og derpå som en kompetitiv hæmmer af trombin. Intravenøs indgift af bivalirudin medfører dosisafhængig stigning i antikoagulansaktiviteten, dvs. stigning i aktiveret størkningstid (*activated clotting time*, ACT) og aktiveret partiel tromboplastintid samt fald i trombinaktiviteten, f.eks. målt ved plasmakoncentration af fibrinopeptid A. Bivalirudin hæmmer trombinmedieret trombocytaktivering, men er uden selvstændig effekt på trombocytter. Der kendes ingen direkte farmakodynamisk interaktion mellem bivalirudin og acetylsalicylsyre, thienopyridiner (f.eks. clopidogrel) og glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hæmmere, men blødningsrisikoen øges naturligvis altid ved kombineret indgift af flere antitrombotiske midler [1].

## Farmakokinetik

Bivalirudin bindes ikke til andre plasmaproteiner end trombin, og antikoagulanseffekten er derfor langt mere forudsigelig end for UFH. Eliminationen sker via cellulær proteolyse og i mindre grad ved renale mekanismer med en plasmahalveringstid på ca. 25 min ved normal nyrefunktion. Halveringstiden stiger ved svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) [1]. Der kendes ingen antidot imod bivalirudin (jf. at UFH's effekt ophæves af protaminsulfat), hvilket kun sjældent har klinisk betydning pga. bivalirudins korte halveringstid.

## Kliniske forsøg

I 1999 viste man i en metaanalyse af fire randomiserede undersøgelser (n = 4.973) af bivalirudin over for UFH hos patienter med AKS og/eller PCI, at bivalirudin medførte signifikant reduktion af et kombineret endepunkt (død + AMI inden for 30 dage; 14 færre endepunkter pr. 1.000 patienter) og nedsat antal store blødninger under indlæggelsen (58 færre blødninger pr. 1.000 patienter) [2]. Analysens tyngde lå i data fra Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT; n = 4.098, publiceret i 1995), hvor bivalirudin ved PCI med ballonangioplastik uden stent hos patienter med ustabil angina pectoris var lige så effektivt som højdosis UFH, men associeret med færre blødninger [3].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

I den oprindelige BAT-analyse anvendte man ikke *intention to treat*-princip og havde forældede kliniske endepunkter, men ved post hoc-analyse fandt man signifikant reduktion af et kurant kombineret endepunkt (død + AMI + ny koronar revaskularisering efter syv dage; 6,2% vs. 7,9%,  $p < 0,05$ ) og færre store blødninger efter 90 dage (3,5% vs. 9,3%,  $p < 0,001$ ) med bivalirudin [4]. Der var ingen effekt på restenosraten efter PCI uden stent. I et mindre pilotforsøg (CACHET;  $n = 268$ ) fandtes bivalirudin kombineret med GP IIb/IIIa-hæmmer at være mindst lige så effektivt og sikkert som UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer ved elektiv PCI med stent [5]. Sidstnævnte blev bekræftet af Randomised Evaluation of PCI linking Angiomax to Reduce Clinical Events (REPLACE)-1-undersøgelsen ( $n = 1.056$ ), hvor bivalirudin ved PCI med stent var lige så effektivt og sikkert som UFH i et forsøgsdesign, hvor ca. 75% af patienterne i begge grupper i henhold til PCI-operatørens valgte behandlingsstrategi (bestemt før randomisering) fik GPIIb/IIIa-hæmmer, ligesom 55% var forbehandlet med clopidogrel [6].

Den afgørende dokumentation for værdien af bivalirudin ved subakut eller elektiv PCI med stent kom med REPLACE-2-undersøgelsen ( $n = 6.010$ ), hvor bivalirudin plus provisorisk GPIIb/IIIa-hæmmer (abciximab eller eptifibatid) var lige så effektivt som UFH + GP IIb/IIIa-hæmmer, men associeret med færre blødninger [7]. I ca. halvdelen af tilfældene var der tale om elektiv PCI (dvs. lavrisikopatienter), og eksklusionskriterier var bl.a. ST-elevations-AMI, nylig indgift af LMH eller GPIIb/IIIa-hæmmer, samt serum (S)-kreatinin  $> 354 \mu\text{M}$ . I bivalirudingruppen endte 7,2% med at få tillagt GPIIb/IIIa-hæmmer, typisk pga. PCI-komplikationer, dvs. dårligt kontrastfløb, synlig trombe, distal embolisering mv. Det primære endepunkt (død + AMI + ny revaskularisering inden for 30 dage + større blødning under indlæggelsen) indtrådte hos 9,2%, der blev behandlet med bivalirudin, vs. 10,0%, der blev behandlet med UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer, hvilket opfyldte de prædefinerede kriterier for statistisk noninferioritet. Antallet af større blødninger var signifikant reduceret med bivalirudin (2,4% vs. 4,1%,  $p < 0,001$ ). På baggrund af den foreliggende evidens for GPIIb/IIIa-hæmmer ved PCI blev randomisering til UFH-monoterapi anset for at være uetisk, men ved indirekte sammenligning med data fra tidligere undersøgelser blev det påvist, at bivalirudin var signifikant bedre end UFH (odds-ratio (OR) 0,62; 95% konfidensinterval 0,47-0,82). Ca. 85% af patienterne i begge grupper blev forbehandlet med clopidogrel, hvilket ikke ændrede på bivalirudins effektivitet [7]. REPLACE-2's forsøgsdesign (noninferioritet, medtagelse af både effekt- og sikkerhedsmål i det kombinerede endepunkt) og fremkomsten af et nonsignifikant negativt signal mht. non-Q-taks AMI inden for 30 dage (5,8% med bivalirudin vs. 6,6% med UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer) medførte diskussion. Bekymringen faldt dog til ro, da 12-måneders opfølgning viste en nonsignifikant tendens til reduceret mortalitet med bivalirudinbehandling (1,89% vs. 2,46%;  $p = 0,16$ ),

most udtalt hos patienter med høj risiko, dvs. kendt hjertesvigt, forhøjet S-kreatinin, diabetes mellitus mv. [8]. Ved en økonomisk analyse af REPLACE-2-data med amerikanske tal påviste man desuden, at anvendelse af bivalirudin var mere omkostningseffektivt end anvendelse af UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer [1].

De favorable resultater fra REPLACE-2 er foreløbig blevet bekræftet i et stort register med PCI-patienter fra et enkelt dedikeret center [9], ligesom der foreligger lovende præliminære data med bivalirudin ved primær PCI (dvs. patienter med ST-elevations-AMI), PCI med medicinfrigørende (*drug eluting*) stent, PCI på bypassvenegrafter hos patienter, der tidligere har fået foretaget bypassoperation med eller uden ekstrakorporal cirkulationspumpe mv. Bivalirudin krydsreagerer ikke med heparininducerede antistoffer hos patienter med heparininduceret trombocytopeni og har været anvendt uden problemer hos disse patienter, herunder ved PCI [1].

#### Indikationer og kontraindikationer

Bivalirudin er indiceret som antikoagulant ved PCI samt ved heparininduceret trombocytopeni [10]. Bivalirudin er kontraindiceret ved aktiv blødning, væsentlig øget blødningsrisiko, overfølsomhed over for bivalirudin eller hirudin, svær ukontrolleret hypertension, subakut bakteriel endokarditis, svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate  $< 30 \text{ ml/min}$ ) og hos dialysepatienter.

#### Dosering og monitorering

Bivalirudin gives som intravenøs bolus på 0,75 mg pr. kg legemsvægt ved start af PCI, efterfulgt af intravenøs infusion på 1,75 mg pr. kg legemsvægt pr. time til PCI-proceduren er slut [1, 7]. Infusionen kan forlænges i op til fire timer efter PCI, f.eks. ved betydelig intrakoronar trombebyrde, hvor der også kan tillægges GPIIb/IIIa-hæmmer. Ved normal eller let nedsat nyrefunktion er det ikke nødvendigt med monitorering af blodstørkningstiden. Ved moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 30-59 ml/min) er bolusdosis uændret, men infusionshastigheden mindskes til 1,4 mg pr. kg legemsvægt pr. time, og ACT måles 5 min efter bolusindgift [1]. Ved  $\text{ACT} < 225 \text{ s}$  gives yderligere en bolusdosis på 0,3 mg pr. kg legemsvægt, og ACT måles igen efter 5 min. Efter PCI kan indførings-*sheath* fjernes umiddelbart, hvis der bruges en arteriel lukkeanordning, ellers bør man vente ca. to timer og/eller til  $\text{ACT} < 175 \text{ s}$ .

#### Diskussion

Mens værdien af tidlig koronarangiografi og invasiv revaskularisering er veletableret for de fleste patienter med AKS, er der ikke klarhed over den optimale adjuverende antitrombotiske behandling. Effekt, blødningsrisiko og økonomi er i fokus og non-ST-elevations-AKS behandles i dag straks med acetylsalicylsyre, clopidogrel og LMH, mens UFH er basisbehandling ved PCI, og GPIIb/IIIa-hæmmer anbefales som

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

led i den invasive strategi hos højrisikopatienter, ikke mindst diabetikere, og ved primær PCI hos patienter med ST-elevations-AMI [10]. Ved non-ST-elevations- AKS er LMH bedre end UFH i fravær af invasiv behandling, mens værdien af LMH ved PCI ikke er helt afklaret. Den kliniske udvikling af bivalirudin i USA er sket på baggrund af en udbredt lokal anvendelse af GPIIb/IIIa-hæmmer, så ligeværdig effektivitet, nedsat blødningsrisiko og reducerede omkostninger i forhold til UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer har her givet bivalirudin en betydelig gennemslagskraft. I Danmark har brugen af GPIIb/IIIa-hæmmer været mindre konsekvent, og nyere data tyder på, at AKS-patienter med lav-moderat risikoprofil ikke har gavn af GPIIb/IIIa-hæmmer, hvis de straks ved modtagelsen behandles med en høj dosis clopidogrel. Skønt der indgik højrisikopatienter i REPLACE-2, var risikoprofilen for de fleste patienter lav-moderat. Bivalirudins plads i den moderne, tidligt invasive behandlingsstrategi er derfor fortsat til debat, og der kommer hele tiden nye antitrombotiske spillere på AKS-banen, f.eks. fondaparinux. Vurderet på det foreliggende grundlag er bivalirudin et attraktivt alternativ til UFH + GPIIb/IIIa-hæmmer ved elektiv eller subakut PCI. Igangværende undersøgelser vil i løbet af kort tid give mere klarhed over bivalirudins fulde potentiale inden for hele spekret af patienter med AKS.

Korrespondance: Peter Riis Hansen, Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 19. december 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

**Litteratur**

1. Moen MD, Keating GM, Wellington. Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005;65:1869-91.
2. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation* 1999;100:2049-53.
3. Bittl JS, Storny J, Brinker JA et al. Treatment with bivalirudin (hirolog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable angina or postinfarction angina. *New Engl J Med* 1995;333:764-9.
4. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable angina or postinfarction angina: final report re-analysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-9.
5. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottche-Marchant K et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the comparison of abciximab complications with hirolog for ischemic events trial (CACHET). *Am Heart J* 2002;143:847-53.
6. Lincoff MA, Bittl JA, Kleiman NS et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the randomised evaluation of PCI linking Angiomax to reduced clinical events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93:1092-6.
7. Lincoff MA, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIa/IIIb blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomised trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
8. Lincoff MA, Kleiman NS, Kereiakes DJ et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIa/IIIb blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomised trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
9. Gurm HS, Rajagopal V, Fathi R et al. Effectiveness and safety of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in a single medical center. *Am J Cardiol* 2005;95:716-21.
10. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.

## Blødningskomplikationer ved behandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre efter akut koronart syndrom

Læge Janus Kjær, læge Christian Hastrup Larsen, læge Tina Svenstrup Poulsen, læge Jacob E. Møller & overlæge Hans Mickley

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B

**Resume**

**Introduktion:** I CURE-studiet har man påvist, at patienter med non-ST-elevations-myokardieinfarkt (NSTEMI) og ustabil angina pectoris (UAP) har prognostisk gevinst af kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel. Klinisk randomiserede undersøgelser inkluderer oftest udvalgte patienter. I dette studie

undersøges det, om forekomsten af blødningskomplikationer øges ved anvendelse af CURE-kriterierne i en uselekeret population af danske patienter med NSTEMI eller UAP.

**Materiale og metoder:** CURE-kriterierne blev indført på Kardiologisk Afdeling B, Odense Universitetshospital, pr. december 2001. Denne opgørelse strækker sig over to konsekutive år: Periode 1 gik fra december 2000 til november 2001, og periode 2 gik fra december 2001 til november 2002. Relevante journaler blev retrospektivt gennemgået med henblik på registrering af major blødninger (livstruende eller store) og det primære endepunkt (nonfatalt myokardieinfarkt, apopleksi eller død). Opfølgningen var et år.