

En blick på Brilique (tikagrelor)

Brilique införs för behandling efter hjärtinfarkt (STEMI och NSTEMI)

Brilique (tikagrelor) har sedan en tid använts i länet för behandling av hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI). Nu har användningsområdet vidgats till att även omfatta hjärtinfarkt utan ST-höjning (NSTEMI). Det har godkänts inom ramen för ”ordnat införande” av nya läkemedel.

Hämmar trombocytterna

Den aktiva substansen i Brilique är tikagrelor. Den hämmar trombocytterna genom att blockera ADP-receptorn P2Y₁₂, och då minskar trombocytternas aggregationsförmåga. Det är samma principiella verkningsmekanism som för klopidogrel, men med två viktiga skillnader:

- Tikagrelor och dess aktiva metabolit binder direkt till receptorn. Klopidogrel måste först metaboliseras till en aktiv metabolit.
- Tikagrelor och dess aktiva metabolit ger en reversibel och koncentrationsberoende antagonism. Klopidogrel binder kovalent till receptorn och har därmed en irreversibel effekt.

Tikagrelor ger större effekt klopidogrel

Tikagrelor 90 mg x 2 ger större hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation än klopidogrel.

I en randomiserad studie av patienter med akut koronart syndrom (PLATO) var tikagrelor 90 mg x 2 bättre än klopidogrel 75 mg x 1 med avseende på det sammanlagda utfallet av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke efter 12 månaders behandling (relativ riskreduktion (RR) 16%, absolut riskreduktion (ARR) 1,9%). För statistiken, se sida 2.

Separata resultat för utfallsmåtten:

- Kardiovaskulär död: ARR 1,1%; Hazard ratio (HR) 0,79 (95% CI 0,69-0,91). Totala antalet dödsfall, oavsett orsak, var också lägre i tikagrelor-gruppen: HR 0,78 (95% CI 0,69-0,89).
- Hjärtinfarkt: ARR 1,1%; HR 0,84 (95% CI 0,75-0,95).
- Stroke: ARR 0,2%, ej statistiskt signifikant. HR 1,17 (95% CI 0,91-1,52)

Subgruppsanalyser visade att tikagrelor var bättre än klopidogrel hos patienter med STEMI och NSTEMI, men inte hos patienter med instabil angina.

Hos rökare sågs större effekt av tikagrelor än av klopidogrel.

Ökad risk för blödningar

Blödningar förekom hos 16,1% i tikagrelor-gruppen, och hos 14,6% i klopidogrelgruppen: HR 1,11 (95% CI 1,03-1,20).

Dyspne och andra biverkningar

Dyspne var nästan dubbelt så vanligt med tikagrelor (tikagrelor 12%, klopidogrel 6,5%). Oklar mekanism, troligen medierat via adenosin.

Njurpåverkan (kreatinin- och uratökning, samt hematuri) var något vanligare i tikagrelorgruppen. Håll extra koll på patienter som har sänkt njurfunktion, använder ARB eller är ≥75 år.

Viss ökad risk för bradykardi.

Kontraindikationer

Tidigare genomgången intrakraniell blödning, aktiv patologisk blödning, måttligt till svårt nedsatt leverfunktion är kontraindikationer (de var också exklusionskriterier i PLATO).

Interaktioner att se upp med

Starka hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan öka effekten av tikagrelor (t ex antimykotika för systemiskt bruk, klaritromycin, cyklosporin). Undvik helst att kombinera!

Grapefruktjuice i liten mängd är troligen inget problem, men storkonsumenter skulle kunna få ökade biverkningar.

Enzyminducerare (t ex karbamazepin, rifampicin) kan minska effekten av tikagrelor. Undvik samtidig behandling!

Tikagrelor ökar plasmanivåerna av digoxin (risk för digoxin-tox), och simvastatin (ökad risk för biverkningar).

Hittills inga kända interaktioner med PPI.

Att tänka på vid uppföljning

P-kreatinin ska tas vid läkarbesök för kontroll av hjärta-kärl, t ex efter 1-2 månader och 12 månader. Oftare vid hög ålder, njursjukdom eller vid annan samtidig behandling som kan påverka njurarna.

P-digoxin bör kollas 1-4 veckor efter insättning av Brilique.

B-cyklosporin bör kollas extra om tikagrelor sätts in.

Forts på nästa sida!

Utsättning eller tillfälligt uppehåll med tikagrelor

Rådgör alltid med kardiolog inför eventuell förtida utsättning eller tillfälligt uppehåll med tikagrelor eller annan trombocythämmare!

Inför elektiv kirurgi där trombocythämmande effekt ej är önskvärd, skall Brilique sättas ut 7 dagar före ingreppet.

Behandlings- och kostnadsansvar

Kardiolog beslutar om behandling med Brilique och fastställer hur länge behandlingen ska pågå (vanligen 12 månader, men inte längre).

Inom Hälsovalet räknas Brilique som klinikläkemedel. HSF har kostnadsansvar.

För Processgrupp Hjärtsjukvård och Läkemedelskommittén

Karl Landergren, kardiolog, Västervik, processledare

Henrik Joborn, kardiolog, Västervik, ordförande i LKs Terapigrupp Hjärta-Kärl, vice ordf i LK

Ellen Vinge, klinisk farmakolog, Kalmar, ordf i LK

Källor:

1. European Medicines Agency: EPAR (European Public Assessment Report) for Brilique, Scientific Discussion. EMA/7143/2011.
2. Cornel JH et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes – Insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Am Heart J 2012;164:334-342
3. Brilique. FASS-text, www.FASS.se, baserat på produktresumé uppdaterad 2013-11-21

Förklaring till statistikmått (se även avsnitt i ”Rekommenderade Läkemedel i Kalmar län”):

- RR** Relativ Risk (eller Risk Ratio). Sannolikheten för en viss händelse med den nya behandlingen dividerat med sannolikheten för samma händelse med kontrollbehandlingen i studien. T ex: om risken är 10% i behandlingsgruppen men 15% kontrollgruppen, så blir den relativa risken $10/15 = 0,67$.
- RRR** Relativ riskreduktion: I exemplet ovan var utfallet i behandlingsgruppen 0,33 (eller 33%) lägre än i kontrollgruppen.
- ARR** Absolut riskreduktion: Värdet för skillnaden i risk/frekvens för ett visst utfall (t ex hjärtinfarkt) i behandlingsgruppen jämfört med i kontrollgruppen. Om risken är 10% i behandlingsgruppen men 15% i kontrollgruppen blir ARR 5%.
- HR** Hazard Ratio: Ett mått för risk som används vid s.k. ”överlevnadsanalys” där utfallet i två grupper följs över tid där man analyserar tid till att händelsen uppstår (”time-to-event”). Man använder en annan statistisk beräkningsmetod än för beräkning av risk, men i dagligt tal ger HR väsentligen samma information som RR.
- CI** Confidence Interval = konfidensintervall: Konfidensintervallet anger graden av säkerhet för att man täcker in det sanna medelvärdet i populationen. Ofta väljs 95% konfidensintervall. Ju fler patienter i studien, desto smalare blir konfidensintervallet. Med högre konfidens blir intervallet vidare. Om konfidensintervallet för en kvot (t ex HR) inte täcker värdet 1,0 så kan man vara ganska säker på att det finns en skillnad mellan patientgrupperna i studien.