

## Ticagrelor minskar dödligheten vid akuta koronara syndrom

**AUTOREFERAT.** Vid akuta koronara syndrom (AKS) rekommenderas behandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel under minst sex månader. Klopidogrel har begränsad effekt hos många patienter som har genetiskt ned-satt förmåga att bilda den aktiva metaboliten i levern och på grund av lång halveringstid, vilket ökar blödningsrisken vid olika operativa ingrepp. Ticagrelor är den första tillgängliga reversibla direktverkande blockeraren av trombocyternas sk P2Y12-receptor. Ticagrelor har också snabbare tillslag och kortare halveringstid än klopidogrel.

**Vi designade** den dubbelblindade, randomiserade multinationella studien PLATO med syfte att testa hypotesen att ticagrelor jämfört med klopidogrel kan minska risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke utan att påtagligt öka risken för allvarliga blödningar hos patienter med olika former av AKS – hjärtinfarkt med eller utan ST-höjning eller instabil angina.

18 624 patienter randomiserades till ticagrelor (180 mg laddningsdos följt av 90 mg två gånger dagligen) eller klopidogrel (laddningsdos 300–600 mg följt

av 75 mg dagligen). Efter tolv månaders uppföljning var den primära utfallsvariabeln (kombinerat utfall omfattande kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) 9,8 procent i ticagrelorgruppen jämfört med 11,7 procent i klopidogrelgruppen, vilket var höggradigt signifikant lägre. Även de sekundära utfallsvariablerna minskade signifikant. Sålunda var hjärtinfarktincidensen 5,8 procent mot 6,9 procent och vaskulär död 4,0 procent mot 5,1 procent. Incidensen av stroke var lika: 1,5 procent mot 1,3 procent. Även den totala dödligheten var signifikant lägre, 4,5 procent mot 5,9 procent liksom incidensen av stentrombos. Samtidigt ökade inte incidensen av allvarliga blödningar, framför allt beroende på att antalet blödningar i samband med kirurgi var lägre. Antalet letala blödningar var lägre, medan antalet spontana blödningar var signifikant högre.

**Ticagrelor tolererades väl**, men det var signifikant fler patienter som fick övergående dyspné i början av behandlingen. Det förekom också fler korta hjärt-pausar (<3 s) i början av behandlingen, men de ledde inte till symtom eller ökat

»Studien är unik, eftersom den visar att det är möjligt att öka effektiviteten av ett tromboshämmande läkemedel utan att öka antalet större blödningar.«

behov av pacemaker. Antalet hjärtstillestånd var mindre i ticagrelorgruppen. Behandling av 1000 patienter med ticagrelor jämfört med klopidogrel vid AKS beräknas resultera i 14 färre dödsfall, 11 färre hjärtinfarkter och 6–8 färre fall av stentrombos, medan 8 patienter kan behöva avbryta behandlingen på grund av dyspné.

**Studien är unik**, eftersom den visar att det är möjligt att öka effektiviteten av ett tromboshämmande läkemedel utan att öka antalet större blödningar. Det är också första gången på många år som en studie av denna typ av läkemedel visats minska den totala dödligheten hos patienter med AKS. Ticagrelor har därför stor potential att utgöra ett värdefullt tillskott till nuvarande behandlingsarsenal.

**Stefan James**

överläkare, Thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0904327

## Banbrytande resultat för nytt läkemedel vid förmaksflimmer

**AUTOREFERAT.** Förmaksflimmer är den vanligaste formen av hjärtrytm-rubbning och drabbar ungefär 1 procent av befolkningen, ökande till 10 procent hos personer över 80 år. Sjukdomen kan orsaka blodproppar, vilket ger upp till sju gånger ökad strokerisk, med risk för död eller allvarligt handikapp och stora kostnader för samhället som följd.

**RE-LY-studien**, nyligen förhandspublicerad, omfattade 18 113 patienter från 44 länder, varav 277 patienter i Sverige. Studien jämförde det nya läkemedlet dabigatran (två olika doser) med välkontrollerat öppet warfarin (INR 2,0–3,0) för att förebygga stroke och systemisk embolism under i genomsnitt två års behandling. Studien leddes av bla Lars Wallentin, Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR), och undertecknad var nationell koordinatör och medlem i styrgruppen.

**Resultaten visade** att dabigatran (150 mg · 2) var effektivare än warfarin och

minskade risken för stroke och systemisk embolism med 34 procent ( $P < 0,001$ ), utan ökad förekomst av allvarliga blödningskomplikationer. Den lägre dosen av dabigatran (110 mg · 2) var lika effektiv som warfarin men minskade risken för allvarliga blödningar. Båda doserna av det nya läkemedlet minskade dessutom risken för hjärnblödning med ca 70 procent ( $P < 0,001$ ). Den högre dosen ökade också överlevnaden jämfört med warfarin.

**I mer än 50 år** har K-vitaminhämmare (exempelvis warfarin) varit tillgängliga

»Det finns nu en behandling som är både effektivare och säkrare, och detta utan behov av blodprovskontroller, vilket kan innebära ett paradigmskifte i behandlingen av folksjukdomen förmaksflimmer.«

som blodförtunnande behandling. Välinställd warfarinbehandling minskar kraftfullt strokerisken vid förmaksflimmer. Men den ökade blödningsrisken, multipla läkemedels- och födoämnesinteraktioner och behovet av ständiga blodprovskontroller gör att bara ungefär hälften av patienterna får adekvat behandling. Flera antitrombotiska läkemedel har hittills utan framgång jämförts med warfarin, medan resultaten av RE-LY-studien överträffade alla förhoppningar. Det finns nu en behandling som är både effektivare och säkrare, och detta utan behov av blodprovskontroller, vilket kan innebära ett paradigmskifte i behandlingen av folksjukdomen förmaksflimmer.

**Jonas Oldgren**

överläkare, Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR), Akademiska sjukhuset, Uppsala

Connolly SJ, et al. N Engl J Med. Epub 2009; August 30.