

Abciximab vid behandling av kranskärslssjukdom

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-11-28
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Monoklonala antikroppar (Abciximab) används som tilläggsbehandling till heparin och acetylsalicylsyra (ASA) för att motverka blodproppsbildning vid olika kranskärslsingrepp via kateter (Percutaneous intervention; PCI). PCI innefattar idag ett flertal olika tekniker såsom t ex ballongvidgning (PTCA) och inplacering av stent. Den primära målgruppen beräknas till cirka 3 500 patienter per år.

Patientnytta: I flera stora randomiserade studier har tilläggsbehandling med abciximab i samband med kranskärslsingrepp via kateter inneburit minskade komplikationer och bättre långtidsresultat. Patienter med pågående blodproppsbildning i kranskärsln, eller med komplicerade och svårbehandlade förträngningar tycks ha störst nytta av denna behandling i samband med PCI. Resultaten har visat sig särskilt goda för patienter som även har diabetes.

Ekonomiska aspekter: Amerikanska data visar att totalkostnaderna för kranskärslsingrepp i tidsperspektivet 6–12 månader blir något högre med abciximab. Med en utbredd användning av abciximab som tilläggsbehandling vid PCI förväntas läkemedelskostnaderna i Sverige att öka med 30–40 miljoner kronor per år.

Kunskapsläge: Alert bedömer att det finns god* vetenskaplig dokumentation om nyttan av abciximab vid kranskärslsingrepp med kateter för definierade grupper. Det finns viss* dokumentation om långtidsresultat men ringa* dokumentation om kostnadseffektivitet.

Abciximab har även prövats som tilläggsbehandling till PCI vid akut hjärtinfarkt och vid primär behandling av instabil kranskärslssjukdom. Det är ännu inte vetenskapligt säkerställt att abciximab gör nytta vid dessa indikationer. Preliminära data talar snarare för att abciximab vid instabil kranskärslssjukdom inte ger några önskvärda effekter. Användningen bör begränsas till evidensbaserade indikationer eller följas upp så att bättre kunskap om läkemedlets effekter erhålls. Kostnadseffektiviteten hos abciximab bör belysas för svenska förhållanden med hjälp av data från pågående studier.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Abciximab är en humaniserad mus-antikropp riktad mot mänskliga trombocyters (blodplättars) fibrinogenreceptorer (glykoprotein IIb/IIIa= GP IIb/IIIa receptorer). Antikroppen har modifierats genom att dess antigena delar avlägsnats.

En blockering av fibrinogenreceptorn hämmar trombocyternas förmåga att aggregera och starta bildande av blodproppar.

Abciximab ges i form av en bolus (snabbinjektion) följt av 12 timmars infusion. Därefter avtar effekten gradvis under ytterligare 12 timmar, men kvarstår delvis i flera veckor efter behandling. För närvarande finns det ett läkemedel av denna typ godkänt i Sverige (Reopro).

Målgrupp

Målgrupp för behandling med abciximab är patienter som skall genomgå kateterburna kranskärls-ingrepp (PCI). År 1998 genomfördes drygt 6 600 sådana ingrepp i Sverige. Av större patientmaterial framgår att blodproppsbildning i samband med ingreppet leder till akuta komplikationer i 5–10 procent av behandlingarna och bidrar till en ny förträngning (restenos) i cirka 30 procent av fallen. En översiktlig beräkning av målgruppen visar att 3 000–4 000 av alla patienter som årligen genomgår PCI i Sverige, skulle kunna komma ifråga.

Andra patientgrupper som diskuterats som lämpliga för behandling med abciximab är de med akut hjärtinfarkt och som lämpar sig för PCI-behandling (cirka 700 per år) respektive patienter med instabil kranskärlssjukdom eller komplicerad kranskärlsanatomi (1 000–2 500 per år).

Relation till andra metoder

I samband med kateterburna kranskärls-ingrepp har åtgärder för att förebygga blodpropp hittills bestått av blodförtunning med heparin i kombination med trombocythämning med hjälp av acetylsalicylsyra (ASA). Många ingrepp avslutas med att man lägger in en tunn metallprotes, formad som ett tubformat nät, en stent, för att uppnå ett bättre omedelbart resultat och minska risken för återfall. Detta främmande material innebär dock en ökad risk för blodlevring i kärlet. Därför brukar behandlingen kompletteras med trombocythämmande läkemedel.

Abciximab ges i huvudsak som tilläggsbehandling till etablerade metoder för att ytterligare minska komplikationsriskerna och förbättra långtidsresultaten.

Två andra GP IIb/IIIa receptorhämmare, som inte är antikroppar, har prövats i samband med PCI, icke-peptiden Tirofiban och peptiden Eptifibatide [7,2]. Ingen studie har hittills jämfört de olika GP IIb/IIIa receptorhämmarna mot varandra.

Patientnytta

Den första studien som värderade abciximab i samband med PTCA (EPIC) publicerades 1994 [4]. Denna omfattade 2 099 patienter som genomgick PTCA, och som var bedömda att löpa stor risk att utveckla komplikationer med blodproppsbildning i kranskärlen i samband med ingreppet. Dessa randomiserades mellan placebo bolus (snabbinjektion) följt av placebo infusion i 12 timmar, abciximab bolus följt av placeboinfusion eller abciximab bolus och abciximabinfusion. Samtliga patienter fick ASA och relativt höga doser heparin, 10 000–12 000 enheter, samt efterföljande heparininfusion under 12 timmar. Det viktigaste medicinska effektmåttet var en sammanläggning av död, hjärtinfarkt, ny akut revaskularisering antingen med bypass-operation, inläggande av stent eller användande av aortaballongpump 30 dagar efter ingreppet. Man uppnådde en signifikant reduktion i andelen sådana händelser på 12,8 procent i placebogruppen till 8,3 procent i gruppen som fått abciximab bolus och infusion. Efter tre år kvarstod en positiv effekt av behandlingen [3].

I den randomiserade CAPTURE-studien, testades abciximab som 24 timmars infusion före en planerad PTCA för svårbehandlad instabil kärlkramp (n=1266) [1]. Även i denna studie gavs höga heparindoser.

När infusion av abciximab gavs före PTCA uppkom färre infarkter i behandlingsgruppen än i placebogruppen. Antal komplikationer relaterade till PTCA-proceduren var också färre. Till skillnad från resultatet i EPIC-studien tenderade överlevnadskurvorna att närma sig varandra under de följande sex månaderna.

I EPILOG-studien randomiserades 2 792 patienter till placebo och högdos heparin respektive abciximab och heparin i samband med PTCA. Abciximab gavs tillsammans med lägre heparindoser än de som gavs i EPIC studien [5]. Patienterna bedömdes inte ha lika hög risk som patienterna som ingick i EPIC, men en betydande andel hade instabil kranskärslsjukdom. På såväl kort som lång sikt var de positiva behandlingseffekterna i samma storleksordning som i EPIC-studien. Efter 30 dagar sågs en reduktion av andelen som drabbades av komplikationer från 11,7 procent i gruppen som behandlades med placebo och högdos heparin, till 5,2 procent i den grupp som fick abciximab och lågdos heparin. Motsvarande siffror efter ett år var 16,1 procent i placebogruppen jämfört med 9,6 procent i gruppen som behandlades med abciximab och lågdos heparin [10].

PTCA vid hjärtinfarkt är riskfyllt pga försvagning i kärlväggen och färsk blodproppsbildning i kranskärlet. Analys av data från EPIC-studien och RAPPORT-studien talar för att GP IIb/IIIa hämmare kan vara värdefulla i denna situation men att resultaten är osäkra [8].

I EPISTENT-studien visades att inläggning av stent i kombination med abciximab förbättrar akut- och långtidsresultat jämfört med enbart inläggning av stent [6]. EPISTENT-studien är även den första som påvisat mortalitetsvinster av understödjande medicinsk behandling i samband med PCI. Ett år efter inklusion i studien sågs en absolut riskreduktion av abciximab-behandling på 1,4 procent [13]. Resultaten visade sig vara särskilt goda för diabetiker [12].

Resultaten från CAPTURE-studien har väckt tanken att behandla patienter med instabil kranskärslsjukdom med abciximab som primär behandling i tillägg till ASA och heparin/lågmolekylärt heparin. Preliminära resultat (presenterade vid Europeiska Cardiologkongressen i Amsterdam september 2000) från den nyligen avslutade GUSTO IV ACS-studien talar emellertid för att man med tillägg av abciximab inte reducerar komplikationsrisken hos denna patientgrupp, om man inte rutinmässigt genomför PCI-behandling.

Komplikationer och biverkningar

I EPIC-studien fann man en kraftigt ökad frekvens av allvarliga blödningar, 14 procent jämfört med 7 procent i kontrollgruppen. Dessa blödningar var huvudsakligen relaterade till heparinbehandling. Vid användning av lägre heparindoser som i EPILOG-studien minskade frekvensen allvarliga blödningar till 2 procent i gruppen som fick abciximab och lågdos heparin. Antal hjärnblödningar tycks dock inte öka vid abciximab-behandling.

Enstaka patienter kan få ett mycket lågt antal trombocyter (blodplättar) i blodet efter abciximab-behandling. Detta kan leda till risk för blödningar och kan kräva ersättning med trombocytkoncentrat. Den exakta mekanismen bakom detta är okänd, men det rör sig om någon form av allergisk reaktion. Denna risk kräver att blodprover tas vid upprepade tillfällen under och efter behandlingen.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Läkemedelskostnaden för en behandling med abciximab är cirka 10 000 kronor. Under 1998 var försäljningen av Reopro 12 miljoner kronor och 1999 nära 20 miljoner kronor vilket motsvarar 2 461 dygnsdoser. Det tyder på att cirka 2 500 patienter årligen är föremål för behandling. Om alla patienter som ingår i den primära målgruppen skulle behandlas kommer kostnaden att öka till 30–40 miljoner kronor per år. En minskning av antalet komplikationer och ett minskat behov av nybehandling innebär vissa kostnadsminskningar för annan vård. I EPIC-studien beräknades användning av abciximab efter sex månader öka sjukvårdskostnaderna med 1 600 kronor per patient [9]. När data från EPIC och EPILOG läggs samman beräknas kostnadsökningen till 2 320–4 800 kronor [11]. I EPISTENT-studien beräknades merkostnaden till knappt 4 800 kronor under det första året [13]. Med tanke på de skillnader som finns i sjukvårdssystemen mellan Sverige och USA är det angeläget med ekonomiska analyser baserade på svenska förhållanden.

Sjukvårdens struktur och organisation

Kranskärtsingrepp via kateter utförs för närvarande vid 14 sjukhus i Sverige, huvudsakligen på universitets- och regionsjukhus samt vid länssjukhusen Falun, Karlskrona och Skövde. Ingreppen görs på angiografilaboratorium där även abciximab-behandlingen initieras. Abciximab ges sedan som dropp under 12 timmar varunder patienten vårdas på hjärtmedicinsk avdelning. Patienten brukar kunna lämna sjukhuset dagen efter behandling, med undantag för hjärtinfarktpatienter som i regel kräver en längre vårdtid. Införande av metoden får inga betydande effekter på sjukvårdens struktur eller organisation.

Etiska aspekter

Då det finns risk för blödningar och trombocytminskning utgör behandling med abciximab en viss risk för patienten. Denna risk skall vägas mot den förväntade nyttan för patienten. Både risker och nytta varierar i olika patientgrupper. Med nuvarande kunskap tycks nyttan vara störst för patienter med diabetes och patienter med pågående blodproppsbildning i kranskärlen. Eftersom behandlingen kan utgöra en risk för patienten skall denne, om det är möjligt, involveras i beslut om behandling.

Utbredning i Sverige

Vid en rundfrågning till svenska sjukhus som utför PCI framgår att abciximab används vid alla centra. Antalet försålda definierade dygnsdoser i Sverige under 1999 tyder på att cirka 40 procent av patienterna som genomgår ett kranskärtsingrepp med kateter redan får denna tilläggsbehandling.

Användningen är under ökande och torde inom något år innebära att cirka hälften av alla PCI-behandlade patienter får abciximab-behandling.

Pågående forskning

Patientnyttan vid rutinmässig användning av abciximab i samband med PCI för akut hjärtinfarkt, särskilt i relation till stentinfästning, är inte helt klarlagd. En stor multicenterstudie – CADILLAC, har avslutats under år 2000, vilken genomförts för att belysa värdet av användning i denna situation. Resultat från studien beräknas publiceras inom den närmaste framtiden.

Hittills har abciximab huvudsakligen använts i samband med kranskärtsingrepp. För närvarande pågår studier av att kombinera abciximab med trombolys vid behandling av akut hjärtinfarkt. Dessa användningsområden är fortfarande experimentella.

Sakkunnig

Lars Grip, docent, Kardiologi, Division B, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Granskare

Kurt Boman, docent, Medicinkliniken, Skellefteå Lasarett, Skellefteå

Kommenterat av

Representant för Eli Lilly Sweden AB

Referenser

1. The Capture investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *The Lancet* 1997;349:1429-35.
2. The Impact II investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
3. The EPIC investigator group. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-84.
4. The EPIC investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
5. The Epiolog Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
6. The EpiStent Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *The Lancet* 1998;352:87-92.
7. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
8. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:734-41.
9. Goklaney AK, Murphy JD, Hillegass WBJr. Abciximab therapy in percutaneous intervention: Economic issues in the United States. *Am Heart J* 1998; 135: 590-97.
10. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: One-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999;99:1951-1958.
11. Mark DB, Simons TA. Use of abciximab: Comparative economic data. *Am Heart J* 1999;137:S123-S125.
12. Marso SP, Lincoff M, Ellis SG et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: Results of the EPISTENT diabetic substudy. *Circulation* 1999;100:2477.
13. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT investigators. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet* 1999;354:2019-2024.