



Kam nás posúvajú nové metodiky hodnotenia účinnosti protidoštičkovej liečby pri arteriálnych intervenciách?

Viliam Lauko

OLM-PHT NÚSCH, a.s. Bratislava

IX. angiologický deň NÚSCH, a.s.

Protidoštičkové lieky aktuálne dostupné v SR

Názov	Mechanizmus účinku	Účinok	Spôsob podávania
Kys. acetylsalicylová (Anopyrin, Aspirin Protect, Preventax, ...)	inhibícia COX-1	ireverzibilný	p.o.
Tiklopidín (Ticlopidin- Ratiopharm, Aclotin)	inhibícia recept. P2Y12 pre ADP - nepriamo	ireverzibilný	p.o.
Klopidogrel Trombex, Zylt, Egitromb,...)	inhibícia recept. P2Y12 pre ADP - nepriamo	ireverzibilný	p.o.
Prasugrel (Efient)	inhibícia recept. P2Y12 pre ADP - nepriamo	ireverzibilný	p.o.
Tikagrelor (Brilique)	inhibícia recept. P2Y12 pre ADP - priamo	reverzibilný	p.o.
Dipyridamol (Aggrenox)	inhibícia fosfodiesterázy	reverzibilný	p.o.
Cilostazol (Cilostazol Stada)	inhibícia fosfodiesterázy	reverzibilný	p.o.
Eptifibatid (Integrilin)	Inhibícia recept. GP IIb/IIIa pre fibrinogén	reverzibilný	i.v.

Dôvody stanovenia účinnosti PL

- interindividuálna variabilita účinku PL:
 1. nedostatočný účinok PL
 - rezistencia na liečbu
 - high residual platelet reactivity on treatment
 - **high on-treatment platelet reactivity – HPR**
 2. nadmerný účinok PL
 - **low platelet reactivity – LPR**
- viaceré klinické štúdie preukázali v súvislosti s PKI a liečbou thienopyridínmi:
 - asociáciu **HPR** so signif. vyšším rizikom **trombózy stentu a mortalitou**
 - asociáciu **LPR** s rizikom **závažných krvácajúcich komplikácií**
- prevalencia HPR:
 - pri liečbe ASA: 10 – 25%
 - pri liečbe klopidogrelom: 4 - 30%
 - prasugrel, tikagrelor: ???

Mechanizmy „rezistencie“ (HPR)

Table 1: Main mechanisms of aspirin and clopidogrel "resistances".

Aspirin "resistance"	Clopidogrel "resistance"
Extrinsic mechanisms	
<ul style="list-style-type: none"> • Non-compliance to treatment • Under/inappropriate dosing of aspirin • Drug interactions: NSAIDs (ibuprofen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-compliance to treatment • Under/inappropriate dosing of clopidogrel • Drug interactions: i. e. statins (HMG COA reductase inhibitors), calcium-channel blocker, omeprazole
Intrinsic mechanisms	
<ul style="list-style-type: none"> • Genetic variables <ul style="list-style-type: none"> – COX 1 A842>G polymorphism (21) – Polymorphism on the gene encoding the αIIbβIII P1 A1/A2 • Increased release of ADP • Alternate pathways of platelet activation: <ul style="list-style-type: none"> – Failure to inhibit catecholamine-mediated platelet activation (epinephrine) – Up-regulation of COX-independent pathways (thrombin, TXA2, collagen) • High platelet turn-over: surgery, trauma, myeloproliferative syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetic variables <ul style="list-style-type: none"> – Polymorphisms of P2Y12 receptor: i. e. H2 haplotype – CYP2C19*2 polymorphism (3) • Increased release of ADP • Alternate pathways of platelet activation: <ul style="list-style-type: none"> – Failure to inhibit catecholamine-mediated platelet activation (epinephrine) – Greater extent of P2Y1-dependent platelet activation – Up-regulation of P2Y12-independent pathways (thrombin, TXA2, collagen)

Prehľad laboratórnych metód na stanovenie účinnosti PL

Názov metódy	Princíp	Monitorovanie liečby		Dostupnosť
		ASA	Antag. P2Y12	
Svetelná agregometria (LTA)	turbidimetria	+	+	laboratórium
Impedančná agregometria (Multiplate)	impedancia	+	+	laboratórium
VerifyNow System	turbidimetria	+	+	POCT
Innovance PFA-200	rýchlosť tvorby doštičk. trombu	+	+	laboratórium
VASP fosforylácia	prietoková cytometria	-	+	laboratórium
Trombelastografia	tvorba krvnej zrazeniny	+	+	POCT
Vyšetrenie P-selektínu, GPIIb/IIIa	prietoková cytometria	+	+	laboratórium
Vyš. tromboxánu B₂ v sére	imunol. metódy	+	-	laboratórium
Vyš. 11-dehydrotrombox. v moči	imunol. metódy	+	-	laboratórium

Praktické problémy stanovenia účinnosti PL

Metódy stanovenia účinnosti PL:

- rôzne spôsoby merania aktivácie doštičiek
⇒ nízka vzájomná miera korelácie (rozdielne výsledky) ⇒ **nie sú vzájomne zastupiteľné**
- sú **nedostatočne štandardizované** (najmä LTA)
- nie sú jednoznačne stanovené **cut-off hodnoty** (vlastné? všeobecne platné?
porovnanie východiskových hodnôt PR a PR po liečbe?)

Praktické problémy stanovenia účinnosti PL

- preanalytická fáza (správna odberová skúmavka, správna technika odberu, transport vzorky, čas od odberu vzorky do vyšetrenia,...)
- načasovanie odberu vzorky vo vzťahu k dĺžke užívania lieku a užitiu poslednej dávky

Odporúčané časy na vyšetrenie účinnosti protidoštičkových liekov

Test	Liečba	Dávka	Odporúčaný čas na vyšetrenie účinnosti
1.	Clopidogrel (Trombex)	75 mg	7 dní na udržiavacej dávke
		300 mg	8 hodín po podaní bolusu
		600 mg	6 hodín po podaní bolusu
	Ticagrelor (Brilique)	90 mg (2xdenne)	1 deň na udržiavacej dávke (maxim. účinok v priebehu 8 hodín po podaní poslednej dávky)
		180 mg	2 hodiny po podaní bolusu (maxim. účinok v priebehu 8 hodín po podaní poslednej dávky)
	Prasugrel (Effient)	5 mg	5 dní na udržiavacej dávke
		10 mg	5 dní na udržiavacej dávke
60 mg		45 minút po podaní bolusu	
2.	ASA (Anopyrin)	81 - 325 mg	2 hodiny po podaní

V súčasnosti najpoužívanejšie metódy na stanovenie účinnosti PL klopidogrelom

Table 1: Comparison between the most widely applied platelet function assays.

	VerifyNow P2Y12	Multiplate ADP test	VASP P2Y12 kit
Assessment principle	Turbidimetric	Impedance	Fluorescent intensity
Medium for assessment	Whole blood	Whole blood	Whole blood
Anticoagulant in collection tube*	Sodium citrate 3.2%	Hirudin > 15 µg/ml	Sodium citrate 0.109 M or 0.129 M
Agonist	ADP 20 µM	ADP 6.4 µM	ADP 20 µM
Addition of PGE1	+	- (only in case of ADP-test HS)	+
Timeframe for sample processing*	10 min – 4 hours	30 min – 4 hours	Within 48 hours
Total measurement time	< 10 min	< 10 min	2–3 h
Reported value	Platelet reactivity unit (PRU)	Unit (U)	Platelet reactivity index (PRI, %)
Value range	0–400 PRU	0–200 U	0–100 %
Point-of-care	+++	+	-
Standard process	+	+	+
P2Y ₁₂ -specificity	++	+	+++
Manufacturer	Accriva Diagnostics, San Diego, CA, USA	Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzer- land	Diagnostica Stago, Asnieres Sur Seine, France

*: Recommended by the manufacturer.

Publikované cut-off hodnoty pri liečbe klopido-grelom u pacientov s PKI

Table 4: Best validated cut-offs of platelet reactivity to predict stent thrombosis and bleeding.

	Stent thrombosis			Bleeding		
	Cut-off	n	references	Cut-off	n	references
VerifyNow	>208 PRU	11,245	(15,43)	<95 PRU	8,449	(57)
Multiplate	>46 U	1,608	(70)	<19 U	2533	(50)
VASP-P	>50% PRI	640	(47,53,71)	<10% PRI	1,542	(52)

PRU: platelet reactivity unit, U: aggregation unit, PRI: platelet reactivity index.

Thromb Haemost 2015; 113: 221–230

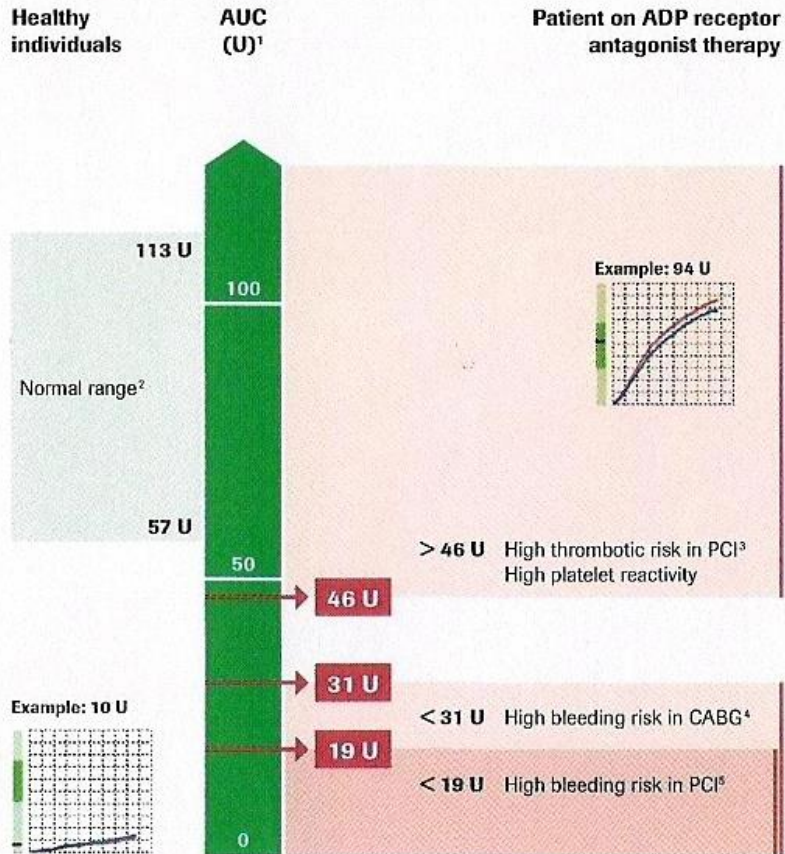
➤ terapeutické okno:

Metóda	Optimal platelet reactivity (OPR)
VerifyNow	208 – 95 PRU
MULTIPLATE	46 – 19 U
VASP-P	50 – 10 PRI

Cut-off hodnoty pre MULTIPLATE od výrobcu Roche

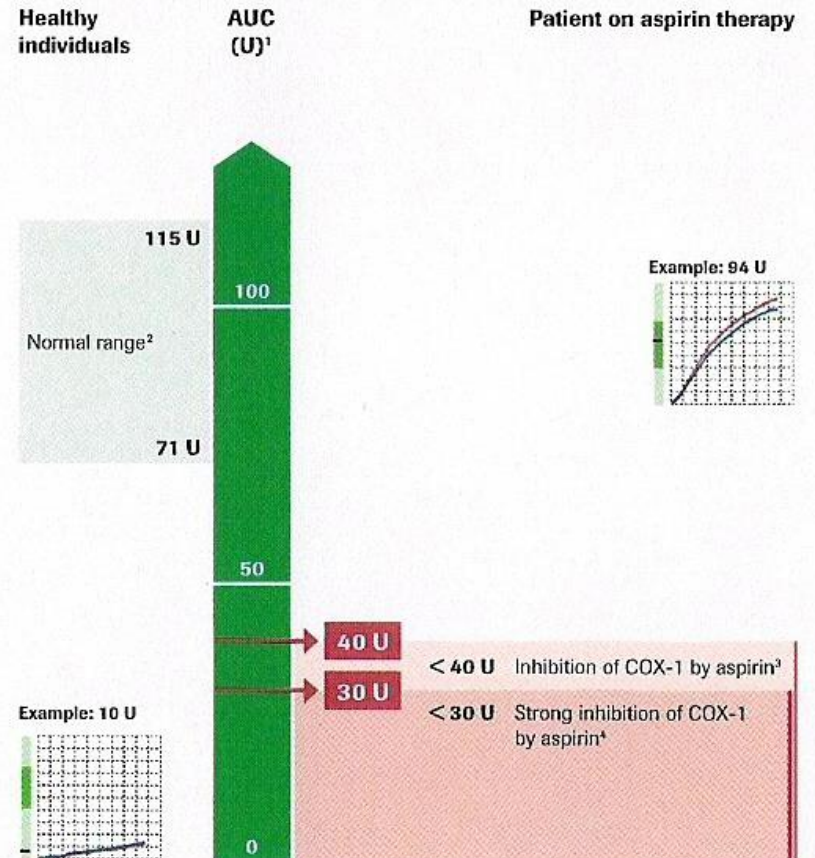
Cut-off values ADPtest

The cut-off values were established in hirudin blood samples.



Cut-off values ASPItest

The cut-off values were established in hirudin blood samples.



Personalizovaná PL

- **personalizovaná PL** = individuálna úprava PL (druh lieku, dávka) v závislosti od výsledkov laborat. testov funkcií krvných doštičiek
 - nevýhody:
 - zvýšenie finančných nárokov
 - zvýšenie zaťaženia personálu laboratória
 - diskomfort pacienta (opakované návštevy)
 - podmienky plošného zavedenia:
 1. identifikácia testu s najvyššou senzitivitou a špecificitou
 2. štandardizácia preanalytických a analytických podmienok laborat. testu
 3. určenie jednoznačných cut-off hodnôt, resp. terapeutického okna
 4. **overenie pozitívneho klinického dopadu v randomizovaných klinických štúdiách!**

Pozitívny klinický efekt personalizovanej PL nebol v dosiaľ realizovaných štúdiách jednoznačne preukázaný!

(veľké random. štúdie GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC nepotvrdili klin. benefit)

→ zlý dizajn štúdií?

→ pridružené klin. faktory ovplyvňujúce východiskovú aktivitu doštičiek: vek, BMI, DM, renálna insuficiencia,... ?

Klinické využitie stanovenia účinnosti PL - odporúčania

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e89S–e119S

CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antiplatelet Drugs

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

- žiadna zmienka o stanovení účinnosti PL

Klinické využitie stanovenia účinnosti PL - odporúčania



European Heart Journal (2011) 32, 2851–2906

doi:10.1093/eurheartj/ehr211

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries

- **žadna zmienka o stanovení účinnosti PL**

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia končatín

Vypracovali: Slovenská angiologická spoločnosť, Slovenská spoločnosť pre cievnu chirurgiu, Slovenská kardiologická spoločnosť, Slovenská internistická spoločnosť, Slovenská rádiologická spoločnosť

- **žadna zmienka o stanovení účinnosti PL**

Klinické využitie stanovenia účinnosti PL - odporúčania



European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003
doi:10.1093/eurheartj/eh296

ESC GUIDELINES

2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease

The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology

Table 30 Stenting and peri-procedural antiplatelet strategies in stable coronary artery disease patients

Routine platelet function testing (clopidogrel and aspirin) to adjust antiplatelet therapy before or after elective stenting is not recommended.	III	A	347,398
--	-----	---	---------

Klinické využitie stanovenia účinnosti PL - odporúčania



European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

ESC/EACTS GUIDELINES



2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Platelet function testing or genetic testing may be considered in specific high-risk situations (e.g. history of stent thrombosis; compliance issue; suspicion of resistance; high bleeding risk).	IIb	C	
Routine platelet function testing or genetic testing (clopidogrel and ASA) to adjust antiplatelet therapy before or after elective stenting is not recommended.	III	A	778,892
Platelet function testing should be used to guide antiplatelet therapy interruption rather than arbitrary use of a specified period of delay in patients undergoing CABG surgery.	IIa	C	

Súbor pacientov testovaných na účinnosť liečby klopido­gre­lom (OLM-PHT NÚSCH, a.s.)

P.č.	Pacient	Klopido­gre­l 75 mg	MLP ADP test (U)	VASP-P %
1.	K.L.	1 tbl	57	55,3
2.	M.M.	1 tbl	46	83,6
3.	V.I.	1 tbl	18	35,9
4.	D.L.	1 tbl	26	63,4
5.	J.V.	1 tbl	38	28,8
6.	G.M.	1 tbl	76	83,0
7.	Ď.V.	1 tbl	26	52,5
8.	V.P.	1 tbl	18	22,6
9.	K.T.	1 tbl	21	53,4
10.	S.J.	1 tbl	11	54,5
11.	D.I.	1 tbl	57	41,3
12.	B.G..	1 tbl	14	48,2
13.	D.L.	1 tbl	51	73,5
14.	B.R.	1 tbl	9	30,5
15.	Ž.E.	1 tbl	35	14,4
16.	Š.R.	1 tbl	31	50,1
17.	K.O.	1 tbl	27	45,9
18.	D.J.	1 tbl	14	46,3
19.	N.M.	1 tbl	29	58,8
20.	Š.D.	1 tbl	83	70,7

n = 20	
Priemerný vek	66±9,33
Ženské pohlavie (%)	20,00
Mužské pohlavie (%)	80,00
HPR klopido­gre­l (MULTIPLATE) %	25,00
HPR klopido­gre­l (VASP-P) %	55,00
Rozdielny výsledok MULTIPLATE a VASP-P (%)	40,00

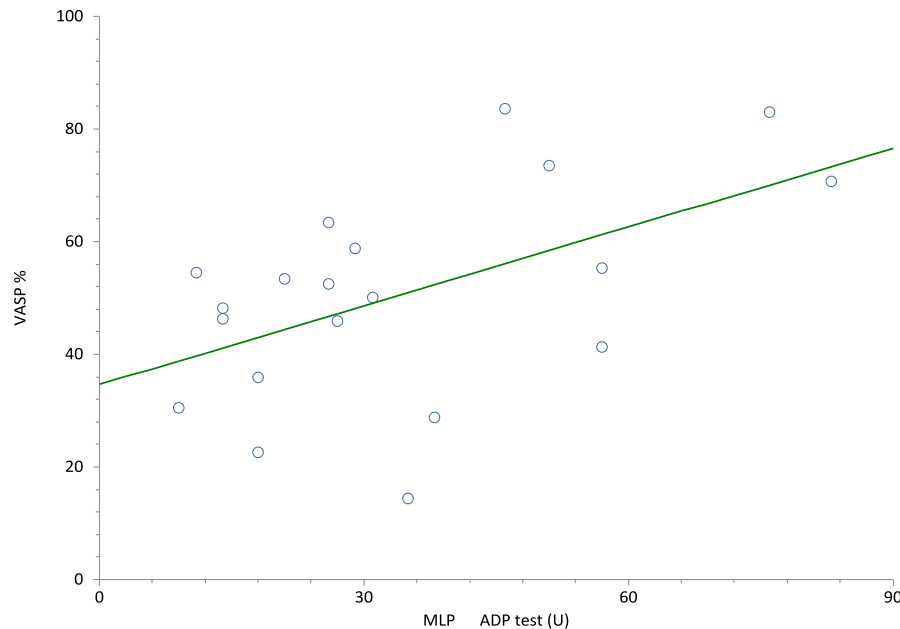
Cut-off hodnoty pre účinnosť liečby antagonistami P2Y12 receptorov:

MULTIPLATE - ADP test: ≤ 46 U (účinná liečba)

VASP: < 50 % (účinná liečba)

Súbor pacientov testovaných na účinnosť liečby klopido-grelom – korelácia MULTIPLATE a VASP-P

Korelačný koeficient (r) = 0,52
 $p = 0,017$



Záver: štatisticky významná stredne silná korelácia

Záver (1)

Stanovenie účinnosti PL:

- **rutinné vykonávanie sa v súčasnosti neodporúča**
- **možno zvážiť: u pacientov s vysokým rizikom trombotických alebo krvácavých komplikácií najmä v súvislosti s invazívnymi výkonmi alebo pri podozrení na HPR (napr. trombóza stentu)**
- **pred vyšetrením preveriť:**
 - **compliance pacienta**
 - **možné liekové interakcie (SPC lieku):**
 - pri ASA: ibuprofen, metamizol?
 - pri klopidoogreli: omeprazol, ezomeprazol, niektoré statíny, blokátory kalciového kanála

Záver (2)

Stanovenie účinnosti PL:

- použiť niektorú z trojice najviac odporúčaných metód: **MULTIPLATE, VASP-P, VerifyNow**
- použiť v súčasnosti najviac **akceptované cut-off hodnoty** pre vyššie uvedené metódy (CAVE! platné pre pacientov s PKI liečených klopidogrelom)
- vykonávať **v správnom časovom odstupe od začatia liečby**
- v prípade **opakovaného vyšetrenia** u toho istého pacienta používať podľa možnosti **rovnakú metódu v rovnakom laboratóriu**
- dodržať všetky **preanalytické podmienky** pre danú metódu
- výsledky vyšetrenia interpretovať **v spojitosti s klinickým stavom pacienta** (krvácavé a trombotické komplikácie)

**Kam nás posúvajú nové metodiky hodnotenia účinnosti protidoštičkovej
liečby pri arteriálnych intervenciách?**



Ďakujem za pozornosť.