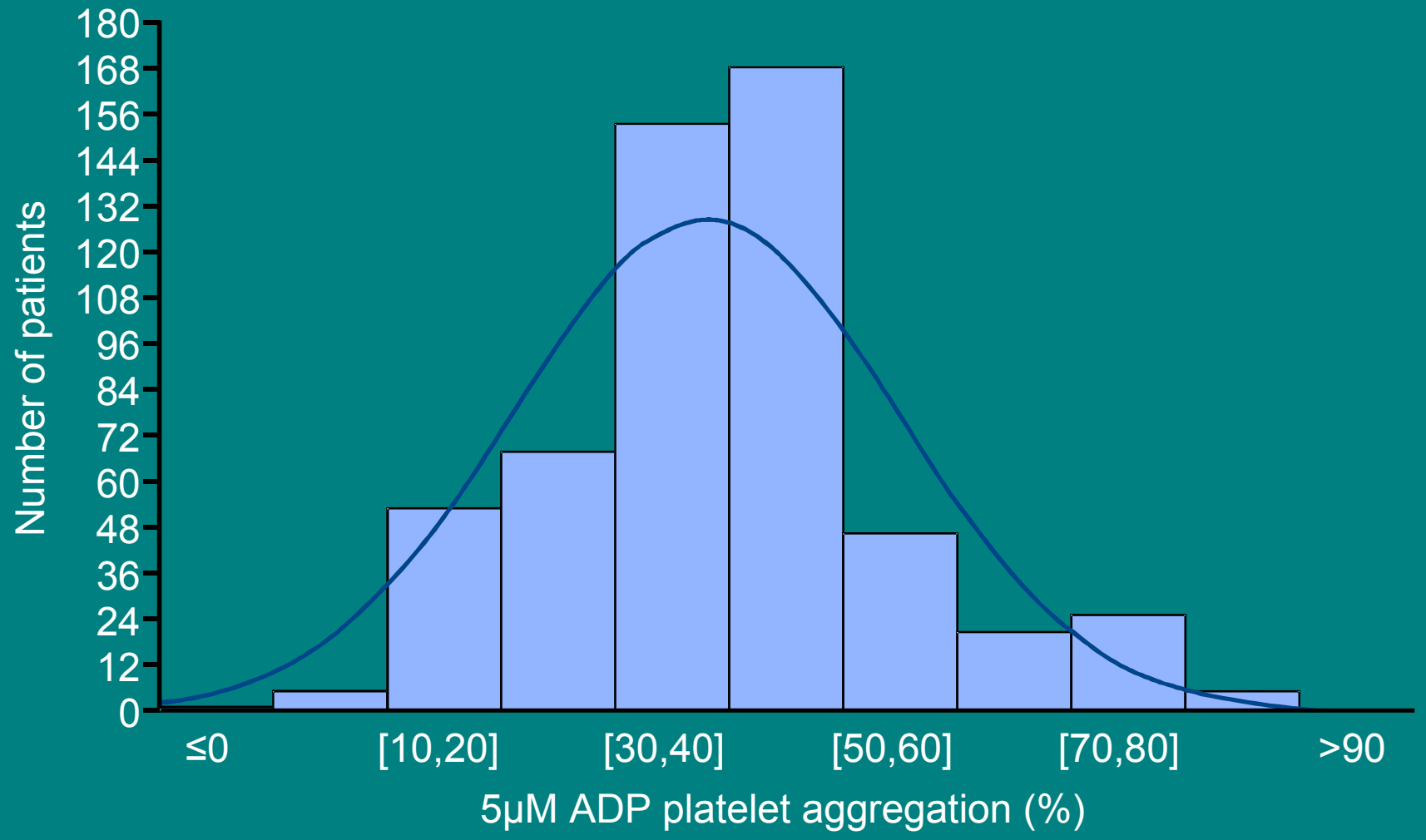
Тромбоцитна реактивност, генетика и отговор към антиагреганти теоретично и практическо значение

Д-р Добри Хазърбасанов
Клиника по Кардиология
МБАЛ Софиямед

Симпозиум Новости в антикоагулантната и антиагрегантна терапия - 11-12 май, София, парк-хотел Москва

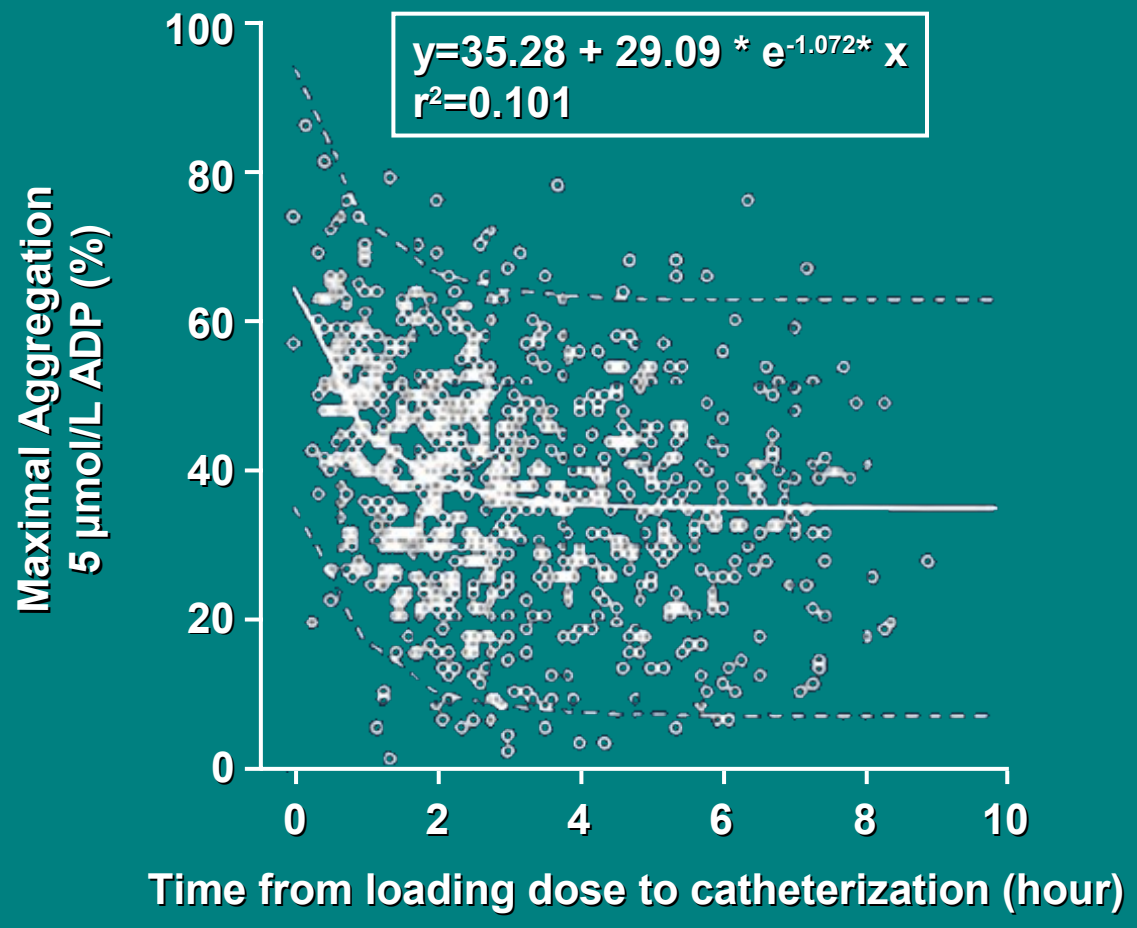
Имат ли роля в клиничната практика ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ТРОМБОЦИТНА АКТИВНОСТ или ГЕНИТИЧНОТО ТЕСТУВАНЕ за оптимизиране на антиагрегатната терапия?

Вариабилен отговор на тромбоцитното подтискане с Clopidogrel



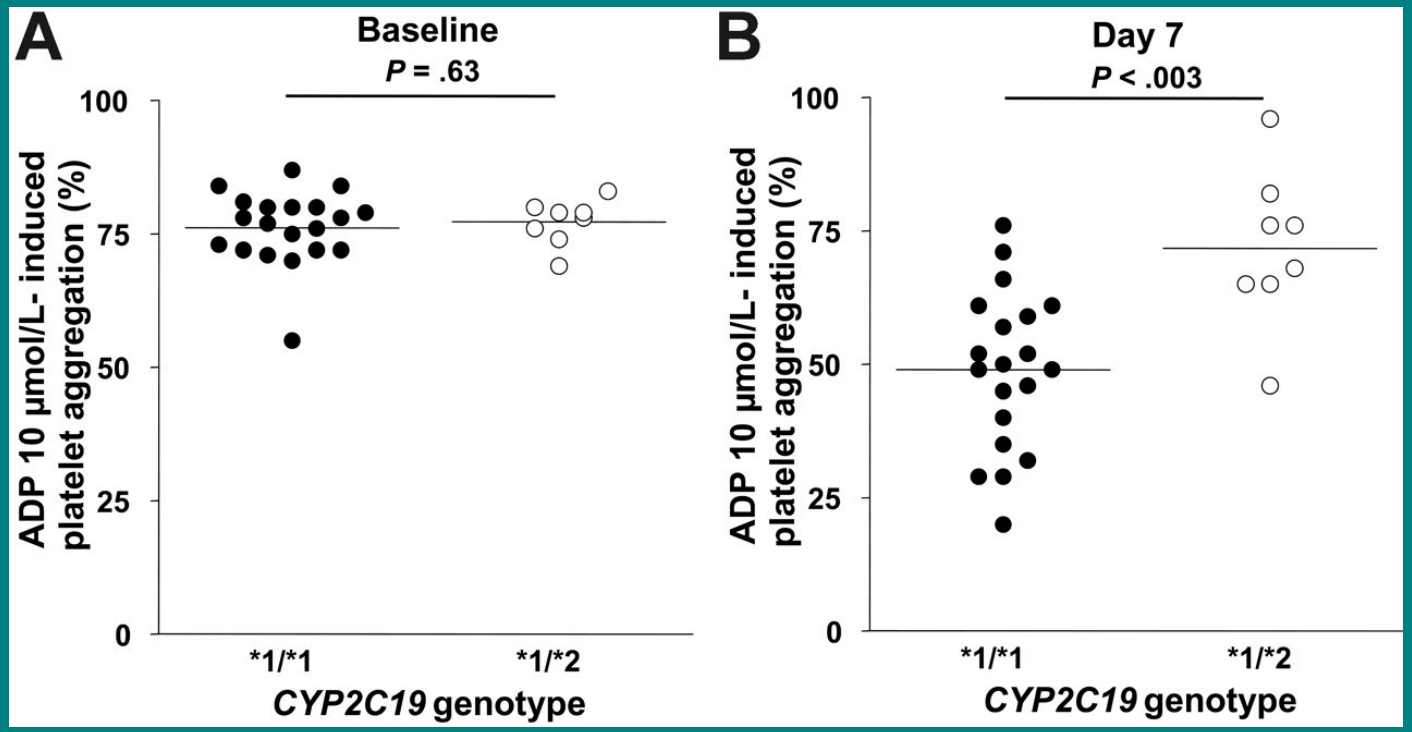
Serebruany et al. JACC 20

Индивидуална вариабилност: Clopidogrel 600 mg



Hochholzer W et al. *Circulation.* **2005;111:2560-4**.

CYP2C19*2 е свързан с дефектният отговор към Clopidogrel



Hulot et al. Blood 2006

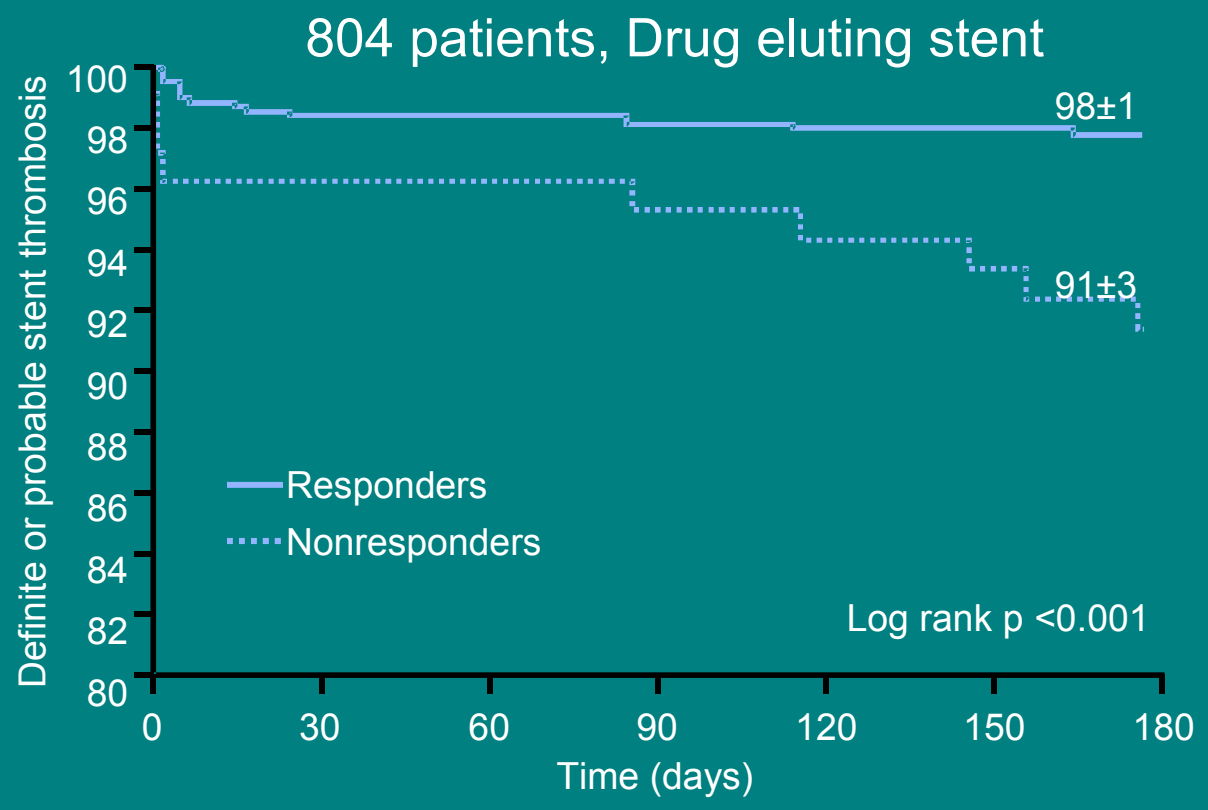
Тромбоцитни тестове / генотипизиране

- Позволяват ли достоверно предсказване на клиничния отговор?
- Каква е ефективността на индивидуализирана терапия базирана на тези тестове?

Тромбоцитни тестове / генотипизиране

- Позволяват ли достоверно предсказване на клиничния отговор?
- Каква е ефективността на индивидуализирана терапия базирана на тези тестове?

Тромбоцитна реактивност и стент тромбоза



Clop non response: ADP-Ag>70%

= 90th percentile of controls

ADP 10 μmol/L, LTA

Poor Clopidogrel Response → Higher Risk of Stent thrombosis

HR 3.08, 95% CI 1.32 to 7.16; p<0.01

Buonamici et al. JACC 2007

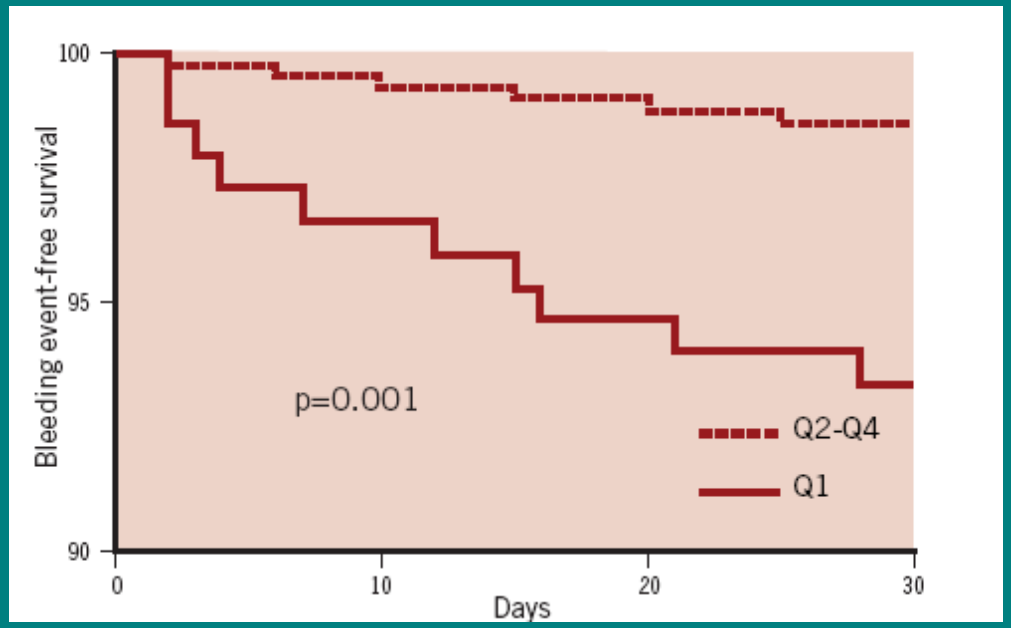
Тромбоцитна рективност и бъдещи исхемични компликации

Studies Linking High On-Treatment Platelet Reactivity to Ischemic Events Based on ROC Curve With a Specific Cutoff Value

Study (Ref. #)	Assay	Cutoff Value	End Point	AUC	Odds Ratio
Price et al. (68)	VerifyNow P2Y12 assay	>235 PRU	6-month post-PCI CVD + MI + ST	0.71	NA
Gurbel et al. (69)	LTA	>46% 5-μmol/l ADP >59% 20-μmol/l ADP	2-year post-PCI MACE	0.77 0.78	3.9 3.8
Blindt et al. (62)	VASP-PRI	>48% PRI	6-month ST	0.79	1.16
Frere et al. (64)	LTA VASP-PRI	>70% 10-μmol/l ADP >53% PRI	1-month post-PCI MACE + stroke	0.74 0.73	NA
Bonello et al. (72)	VASP-PRI	>50% PRI	6-month post-PCI MACE	0.55	NA
Marcucci et al. (75)	VerifyNow P2Y12 assay	≥240	1-yr CV death and nonfatal MI	0.66	2.38 CV death 2.76 nonfatal MI
Sibbing et al. (80)	Multiplate analyzer-ADP	>468 AU/min 6.4-μmol/l ADP	30-day ST	0.78	12.0
Cuisset et al. (81)	LTA	>67% 10-μmol/l ADP	1-month ST	0.69	5.8
Breet et al. (82)	LTA VerifyNow P2Y12 assay Plateletworks	>42.9% 5-μmol/l ADP >64.5% 20-μmol/l ADP >236 PRU >80.5% 20-μmol/l ADP	1-yr death, MI, ST, and stroke	0.63 0.62 0.62 0.61	2.09 2.05 2.53 2.22

Тромбоцитна реактивност и кървене

597 NSTE ACS patients, clopidogrel 600 mg, Post discharge bleeding



Q1: Hyperresponders, ADP-Ag<40%

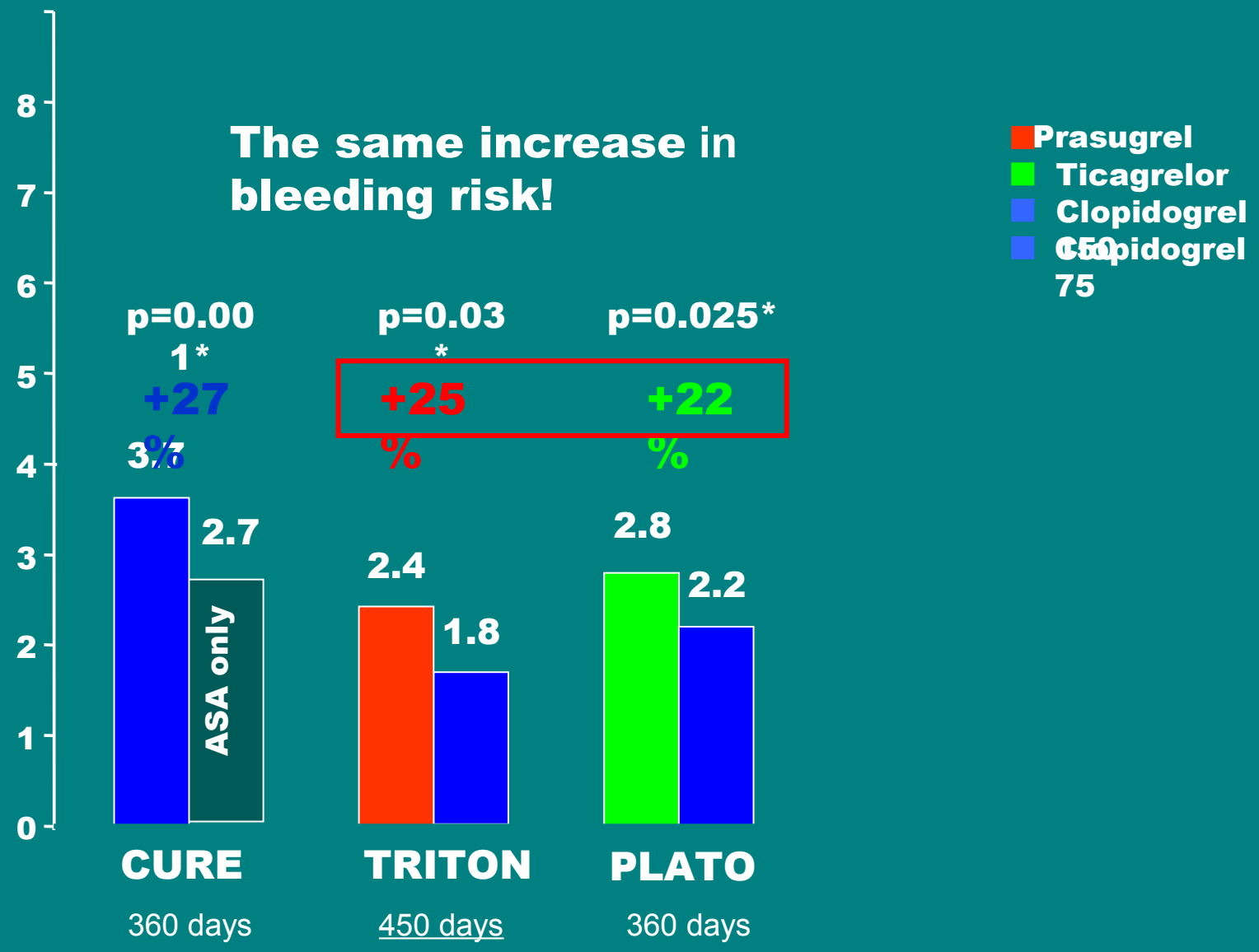
ADP 10 µmol/L, LTA

Higher Clopidogrel Response → Higher Risk of Bleeding

HR 5.3, 95% CI 1.9 to 14.9; p<0.01

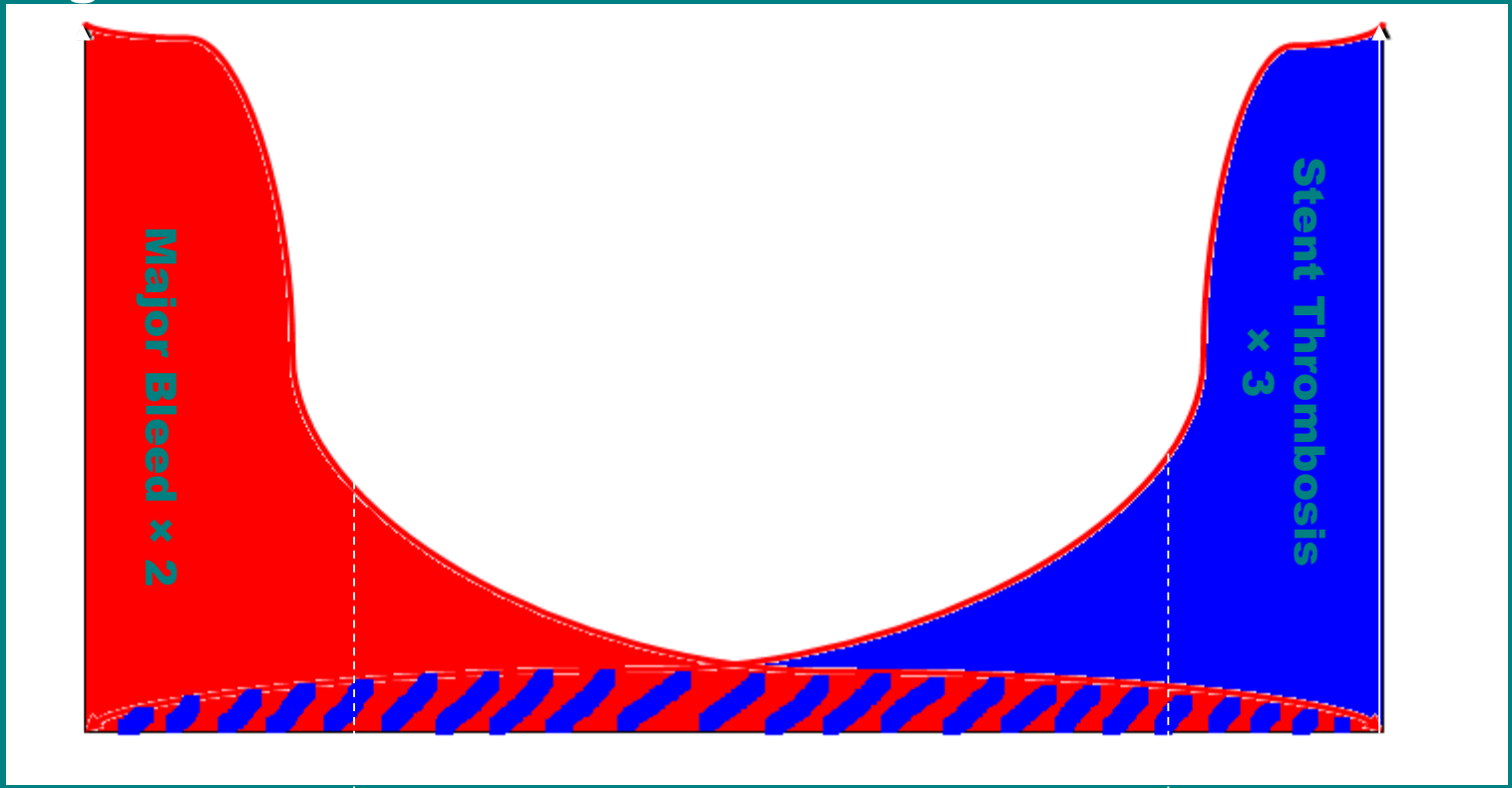
Cuisset et al. Eurointervention 2009

TIMI Major Non-CABG Кървене



Оптималния терапевтичен прозорец ?

Bleeding Events **Ischemic Events**



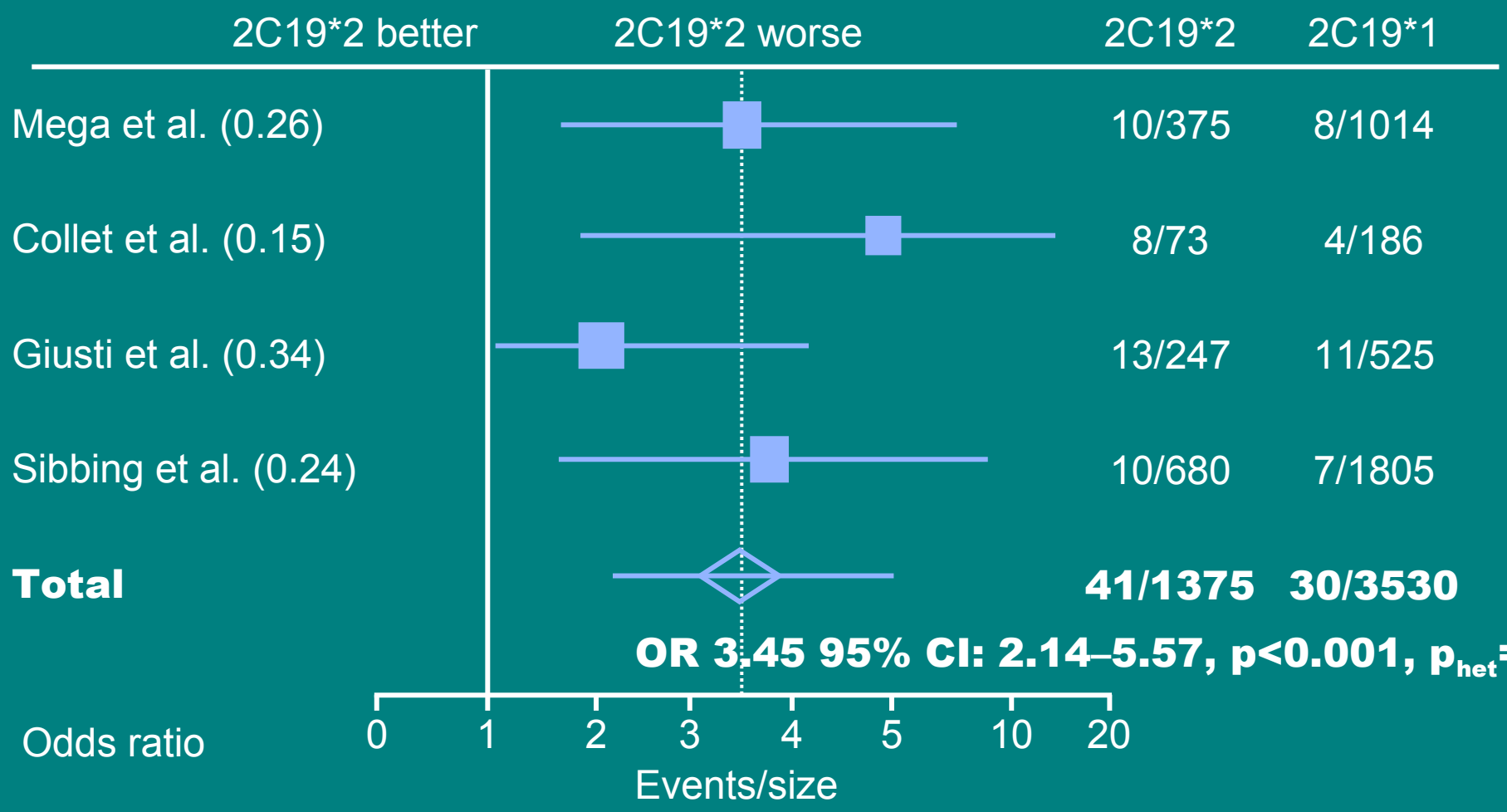
Higher Platelet Inhibition

(HPI)

Higher Platelet Reactivity

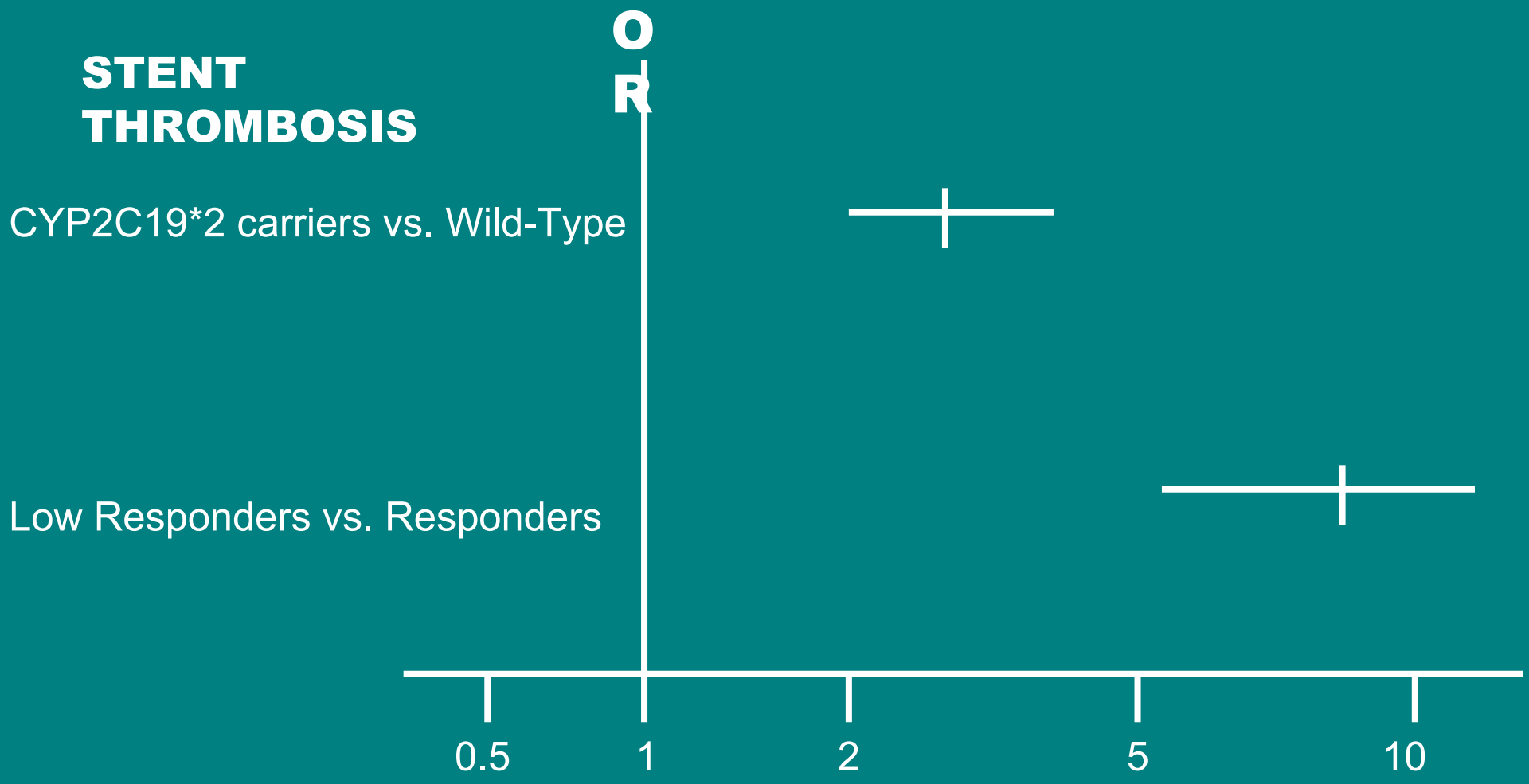
(HPR)

CYP2C19*2 е риск фактор за стент тромбоза



Hulot et al. JACC 2010

Фенотипното тестуване е по-добро от генотипното за предсказване на стент тромбоза



Hulot JS et al. JACC 2010, Sibbing et al. JACC 2009

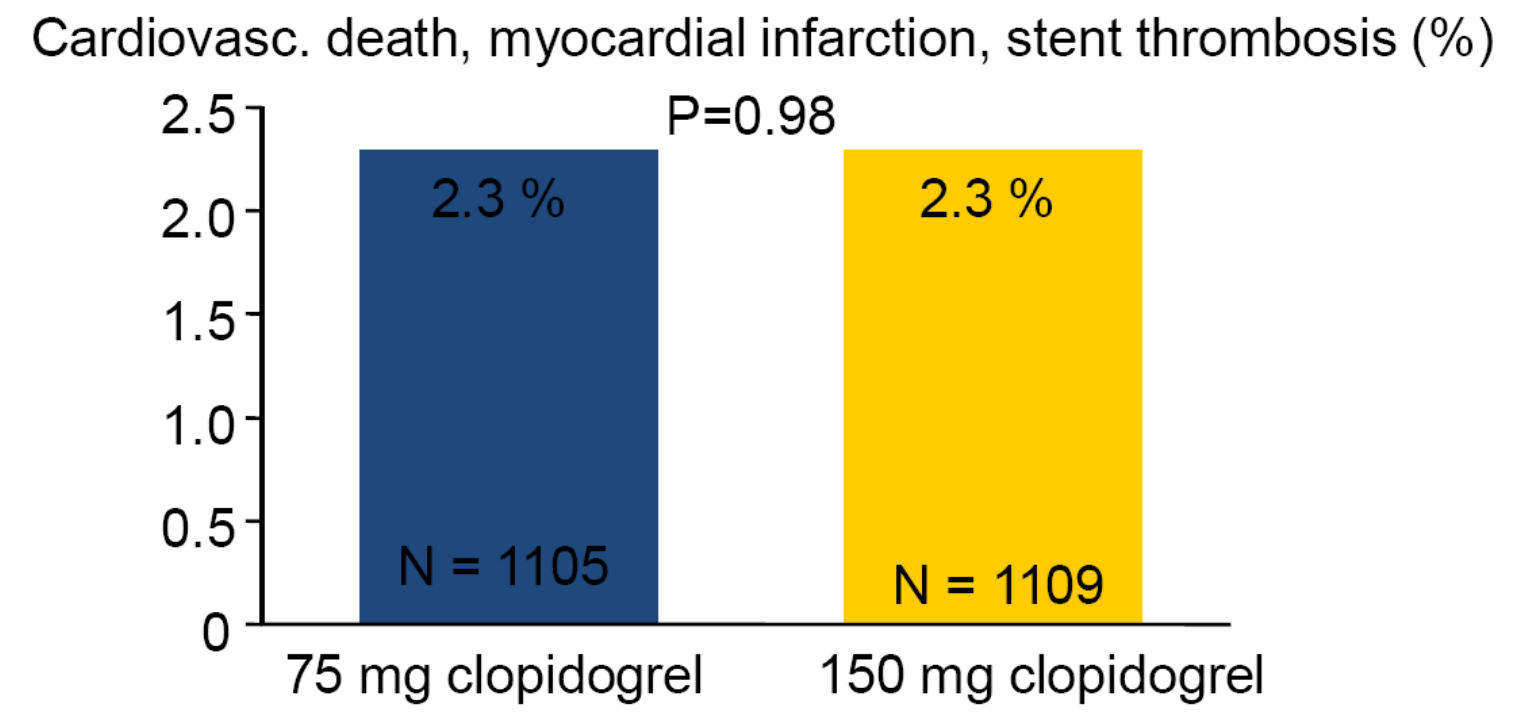
Тромбоцитни тестове / генотипизиране

- Позволяват ли достоверно предсказване на клиничния отговор?

  ДА

- Ефективност на индивидуализираната терапия базирана на тези тестове?

Индивидуализирана терапия базирана на тестове за тромбоцитна активност



No Benefit of Tailored Clopidogrel Dosing

Price et al. JACC 2010, GRAVITAS s

Възможни обяснения ?

- Нискорискова популация от планови PCI пациенти със стабилна стенокардия
- Клопидогреловата доза 300/600 и 75/150
  (Новите P2Y12 блокери)
- Ползата от по-силно подтискане при ОКС в Triton/Plato приложима ли е при ниско-рискови пациенти?

Голями рандомизирани проучвания за оптимизирана терапия след PCI

Randomization of patients with documented high on-clopidogrel platelet reactivity:

GRAVITAS

Completed:
no benefit of 150 mg clopidogrel in low-responders

TRIGGER-PCI

Stopped prematurely due to low risk in low-responders after successful elective PCI

Randomization to no test vs. test and open-label dosing:

ARCTIC

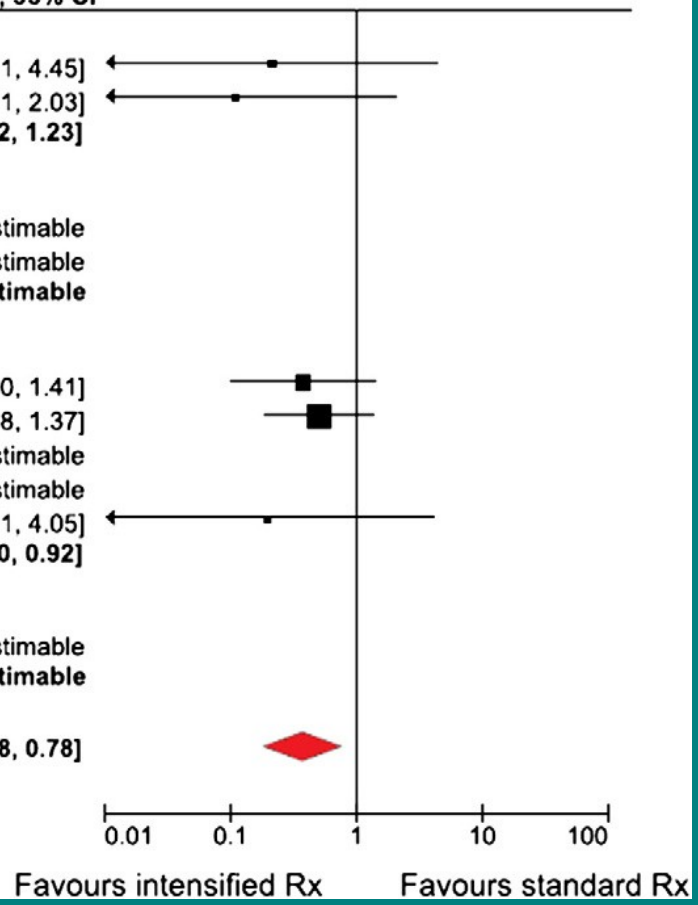
Completed: no benefit of platelet-function testing in 2440 pts. with DES (70% elctive, 30% ACS)

Значение на индивидуализираната терапия базирана на тромбоцитно тестуване за намаляване на СС смъртност

Study or Subgroup	Tailored arm Events	Tailored arm Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Clopidogrel reloading						
Bonello	0	78	2	84	5.7%	0.21 [0.01, 4.45]
Bonello	0	215	4	214	6.2%	0.11 [0.01, 2.03]
Subtotal (95% CI)					**11.9%**	**0.15 [0.02, 1.23]**
Periprocedural GPI						
3T/2R*	0	79	0	91		Not estimable
Cuisset	0	74	0	75		Not estimable
Subtotal (95% CI)						**Not estimable**
Increased clopidogrel MD						
GRAVITAS	3	1109	8	1105	30.0%	0.37 [0.10, 1.41]
Wang	6	150	12	156	52.4%	0.50 [0.18, 1.37]
DOSER	0	36	0	38		Not estimable
EFFICIENT	0	47	0	47		Not estimable
Hazarbasanov	0	97	2	95	5.7%	0.19 [0.01, 4.05]
Subtotal (95% CI)					**88.1%**	**0.42 [0.20, 0.92]**
Prasugrel						
TRIGGER PCI	0	212	0	211		Not estimable
Subtotal (95% CI)						**Not estimable**
Total (95% CI)		**2097**		**2116**	**100.0%**	**0.38 [0.18, 0.78]**
Total events	9		28			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.36, df = 4 (P = 0.85); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008)

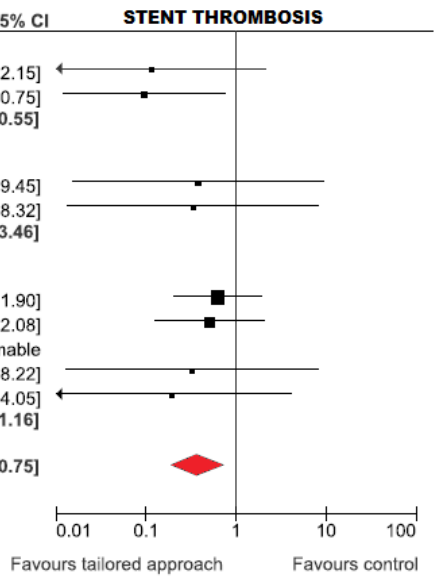


Aradi D, et al, Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous..., Int J Cardiol (2012)

Намляване на стент тромбозата без да се увеличи кървенето чрез индивидуализирана тепрапия

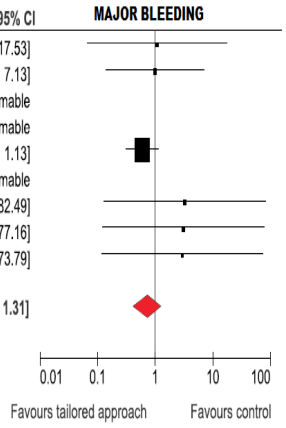
Study or Subgroup	Tailored arm Events	Tailored arm Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Clopidogrel reloading						
Bonello	0	78	4	84	5.6%	0.11 [0.01, 2.15]
Bonello2	1	215	10	214	11.4%	0.10 [0.01, 0.75]
Subtotal (95% CI)					**17.1%**	**0.10 [0.02, 0.55]**
Periprocedural GPI						
3T/2R*	0	79	1	91	4.7%	0.38 [0.02, 9.45]
Cuisset	0	74	1	75	4.7%	0.33 [0.01, 8.32]
Subtotal (95% CI)					**9.4%**	**0.36 [0.04, 3.46]**
Increased clopidogrel MD						
GRAVITAS	5	1109	8	1105	38.8%	0.62 [0.20, 1.90]
Wang	3	150	6	156	24.7%	0.51 [0.13, 2.08]
DOSER	0	36	0	38		Not estimable
EFFICIENT	0	47	1	47	4.7%	0.33 [0.01, 8.22]
Hazarbasanov	0	97	2	95	5.2%	0.19 [0.01, 4.05]
Subtotal (95% CI)					**73.5%**	**0.51 [0.23, 1.16]**
Total (95% CI)		**1885**		**1905**	**100.0%**	**0.38 [0.19, 0.75]**
Total events	9		33			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.65, df = 7 (P = 0.82); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.75 (P = 0.006)



Study or Subgroup	Tailored arm Events	Tailored arm Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Bonello	1	78	1	84	4.2%	1.08 [0.07, 17.53]
Bonello	2	215	2	214	8.4%	1.00 [0.14, 7.13]
3T/2R*	0	79	0	91		Not estimable
Cuisset	0	74	0	75		Not estimable
GRAVITAS**	15	1109	25	1105	78.0%	0.59 [0.31, 1.13]
Wang	0	150	0	156		Not estimable
DOSER	1	36	0	38	3.1%	3.25 [0.13, 82.49]
EFFICIENT	1	47	0	47	3.1%	3.06 [0.12, 77.16]
Hazarbasanov	1	97	0	95	3.2%	2.97 [0.12, 73.79]
Total (95% CI)		**1885**		**1905**	**100.0%**	**0.74 [0.42, 1.31]**
Total events	21		28			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.89, df = 5 (P = 0.72); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



Aradi et al. Meta-analysis Int J Cardiol (2012) n=9 (3 790 pts)

Оптимизиране на антиагрегантна терапия базирано на генетични тестове

НЯМА ДАННИ

Тромбоцитни тестове / генотипизиране

- Позволяват ли достоверно предсказване на клиничния отговор?

  ДА!

- Ефективност на индивидуализираната терапия базирана на тези тестове?

  Засега НЕ!

Заключение: Тромбоцитни тестове / генотипизиране

- Няма данни, че Тромбоцитните тестове / генотипизиране ще намалят честотата на исхемичните усложнения
- По тази причина не могат да бъдат препоръчани рутинно в клиничната практика
- …и все още остават методи за клинични проучвания

Wijns et al. ESC Guidelines 2010

Заключение: Намаляване на исхемичните усложнения

- Индивидуализирана терапия базирана на тромбоцитни тестове ? Засега Не…
- Индивидуализирана терапия базирана на генетични тестове? Засега Не…
- Индивидуализирана терапия базирана на лесно достъпни и евтини клинични белези (възраст, тегло, DM, клинична презентация…) ?

Да +++ и с нови лекарства при високо рискови пациенти