

**Reaktivita trombocytů u nemocných s akutním koronárním syndromem
léčených primární angioplastikou a randomizovaných k léčbě
prasugrelem a ticagrelorem: farmakodynamická podstudie studie
Prague-18**

Roman Miklík

Fakultní nemocnice Brno, Nemocnice Třinec – Podlesí a Vojenská nemocnice Brno

Spoluautoři: Jiří Knot; Robin Králík; Martin Kameník; Jiří Jarkovský, Michal Svoboda,
Jana Semufová, Petr Kala

Koordinátorka studie Prague 18: Zuzana Moťovská

Prague 18

- Prasugrel vs ticagrelor u AKS řešeno emergentní PCI
- Multi centre, zaslepená, N=1230 (futility), 12M follow up
- **Primární cíl: net clinical endpoint 7D – (4,0 vs 4,1) NS**
- **Kombinovaný ischemický endpoint 12M - (6,6 vs 5,7%) NS**

Důvody pro switch:	Prasugrel	Ticagrelor	P-value
Economic reasons (Patient cost sharing)	216 (34.1%)	265 (44.4%)	0.003
Chronic anticoagulation therapy	19 (3.0%)	21 (3.5%)	0.999
Adverse effects	31 (4.9%)	24 (4.0%)	0.999
Other	44 (7.0%)	39 (6.5%)	0.999

		HR (95% CI)	P-value
Risk of ischemic endpoint *	Economically motivated switch (N=481)	0.433 (0.210–0.894)	0.024
	Switch from other reasons (N=178)	3.420 (1.823–6.415)	<0.001
Risk of bleeding	Economically motivated switch (N=481)	0.416 (0.246–0.701)	0.001

* Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or stroke.

Závěr: ekonomický switch u nízké rizikových pacientů s AKS je bezpečný

Rationale

Pacienti s AKS mají často přerušenu/ukončenou léčbu prasugrelu/ticagreloru a přechází na clopidogrel

Důvody: ekonomické (doplatky), indikace antikoagulace, rozhodnutí lékaře, nežádoucí účinky, aj.

⇒ Změna za clopidogrel ovlivní úroveň antiagregace destiček

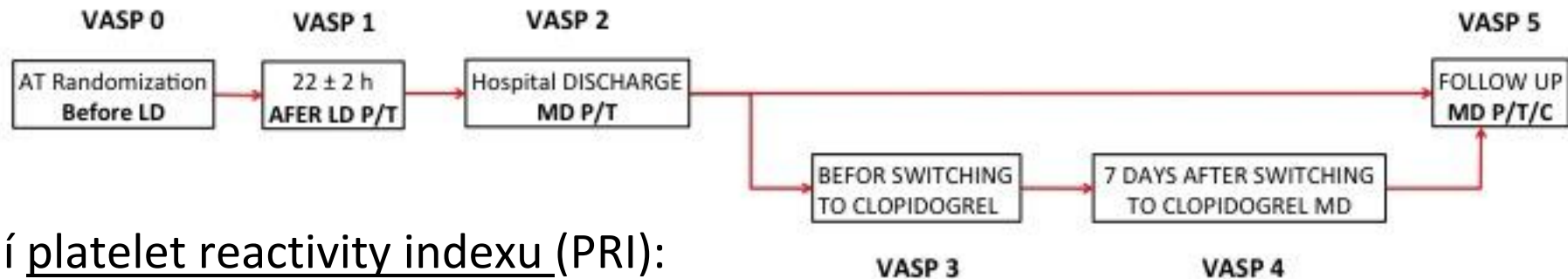
⇒ Změna úrovně antiagregace po switchi není u všech pacientů stejná

Cíl

- Porovnat úroveň inhibice trombocytů u nemocných s AKS léčených primární PCI léčených prasugrelem nebo ticagrelorem v průběhu jednoletého monitorování
- Popsat farmakodynamické změny v inhibici trombocytů při léčbě prasugrelem a ticagrelorem
- Zjistit rozdíly v úrovni inhibice trombocytů po změně za léčbu clopidogrelem
- Popsat rozdíly v inhibici trombocytů u pacientů s ekonomickým a neekonomickým důvodem přechodu na clopidogrel

Metodika

- 2 klinická centra: FNKV a FN Brno
- Pacienti ve studii Prague 18, souhlas s podstudií a odběry krve
- Zhodnocení inhibice antiagregace flow-cytometrickou metodou stanovení úrovně fosforylace VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein; Biocytex Assay, Marseille, France)
- 5 různých časových bodů odběrů při medikaci



- Stanovení platelet reactivity indexu (PRI):

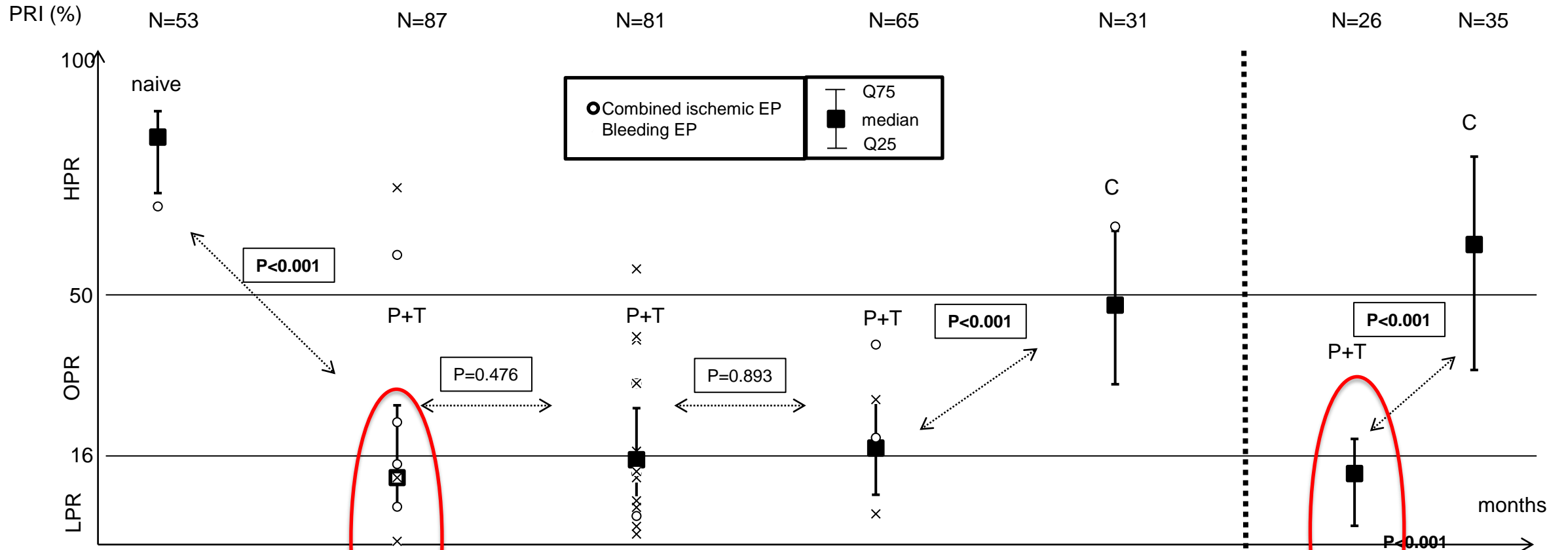
PRI > 50% (vysoká reaktivita destiček, HPR)
PRI 16-50% (optimální reaktivita destiček, OPR)
PRI < 16% (nízká reaktivita destiček, LPR)

Analyzováno 378 VASP vzorků od 218 pacientů

		VASP		P-hodnota
		Ne (N = 1012)	Ano (N = 218)	
Základní charakteristiky				
Pohlaví	Muž	769 (76,0 %)	162 (74,3 %)	0,602
Věk		61,6 (43,8; 78,8)	62,7 (42,5; 80,7)	0,111
BMI		27,9 (22,3; 36,3)	27,7 (22,0; 36,3)	0,275
Rizikové faktory a komorbidity				
Hyperlipidémie		349 (34,5 %)	73 (33,5 %)	0,814
Obezita		190 (18,8 %)	50 (22,9 %)	0,159
Artérová hypertenze		524 (51,8 %)	106 (48,6 %)	0,412
Kouření		664 (65,6 %)	134 (61,5 %)	0,273
DM		201 (19,9 %)	49 (22,5 %)	0,404
Stp IM		81 (8,0 %)	22 (10,1 %)	0,345
Stp PCI		67 (6,6 %)	20 (9,2 %)	0,190
Stp CABG		17 (1,7 %)	4 (1,8 %)	0,778
Chronické srdeční selhávání		8 (0,8 %)	4 (1,8 %)	0,243
Chronické renální selhávání		11 (1,1 %)	5 (2,3 %)	0,180
Krvácení		4 (0,4 %)	2 (0,9 %)	0,289
ICHDK		27 (2,7 %)	9 (4,1 %)	0,266
Koronarografie a PCI				
Průtok TIMI v infarktové tepně po PCI < 3		51 (5,1 %)	6 (2,8 %)	0,211
Počet nemocných tepen > 1		497 (49,2 %)	127 (58,3 %)	0,017
Nemoc kmene		37 (3,7 %)	4 (1,8 %)	0,214
Kmen ACS		11 (1,1 %)	1 (0,5 %)	0,704
RIA		383 (37,8 %)	93 (42,7 %)	0,193
RIA RD		60 (5,9 %)	9 (4,1 %)	0,334
RC		110 (10,9 %)	25 (11,5 %)	0,811
RC RMS		72 (7,1 %)	15 (6,9 %)	0,999
ACD		428 (42,3 %)	85 (39,0 %)	0,405
Výsledek PCI - suboptimální + neúspěch		48 (4,8 %)	11 (5,1 %)	0,861
Druh intervence	PTCA	37 (3,7 %)	8 (3,7 %)	0,999
	Stent	970 (96,3 %)	208 (96,3 %)	
Tromboaspirace		331 (32,9 %)	59 (27,3 %)	0,126
Druh stentu	BMS	287 (29,6 %)	41 (19,7 %)	0,004
	DES	631 (65,1 %)	156 (75,0 %)	0,006
	Jiný	73 (7,5 %)	21 (10,1 %)	0,207

		VASP		P-hodnota
		Ne (N = 1012)	Ano (N = 218)	
Time delay				
Čas od vzniku obtíží do příchodu do nemocnice (hodiny)		2,7 (0,8; 26,0)	2,8 (0,8; 39,0)	0,608
Čas od do příchodu do nemocnice do SKG (hodiny)		0,3 (0,1; 1,7)	0,3 (0,0; 2,7)	0,044
Čas od dávky do SKG/PCI (minuty)		5,0 (0,0; 50,0)	5,0 (0,0; 28,0)	0,049
Chronická léčba				
Aspirin		155 (15,3 %)	37 (17,0 %)	0,538
Beta blokátory		184 (18,2 %)	43 (19,7 %)	0,630
iACE		227 (22,4 %)	55 (25,2 %)	0,375
ARB		104 (10,3 %)	28 (12,8 %)	0,278
Statiny		171 (16,9 %)	47 (21,6 %)	0,117
IPP		57 (5,6 %)	19 (8,7 %)	0,089
Antitrombotická léčba				
Aspirin		978 (96,6 %)	213 (97,7 %)	0,526
Clopidogrel		12 (1,2 %)	3 (1,4 %)	0,738
UFH		969 (95,8 %)	210 (96,3 %)	0,852
Enoxaparine		80 (7,9 %)	40 (18,3 %)	< 0,001
Fondaparinux		15 (1,5 %)	7 (3,2 %)	0,091
Inhibitor GP IIb/IIIa		187 (18,5 %)	61 (28,0 %)	0,002
Laboratorní vyšetření				
Hgb		144,0 (119,0; 167,0)	142,0 (114,0; 168,0)	0,198
Tr		225,0 (139,0; 345,0)	229,5 (142,0; 367,0)	0,131
Urea		5,2 (3,1; 9,5)	5,3 (3,2; 8,7)	0,623
Kreatinin		82,0 (53,0; 124,0)	81,5 (58,0; 131,0)	0,776
EF LK		50,0 (30,0; 65,0)	45,0 (30,0; 60,0)	< 0,001
Ukončení léčby během 335 dní		534 (52,8 %)	125 (57,3 %)	0,231
Ukončení léčby z ED během 335 dní		401 (39,6 %)	80 (36,7 %)	0,445

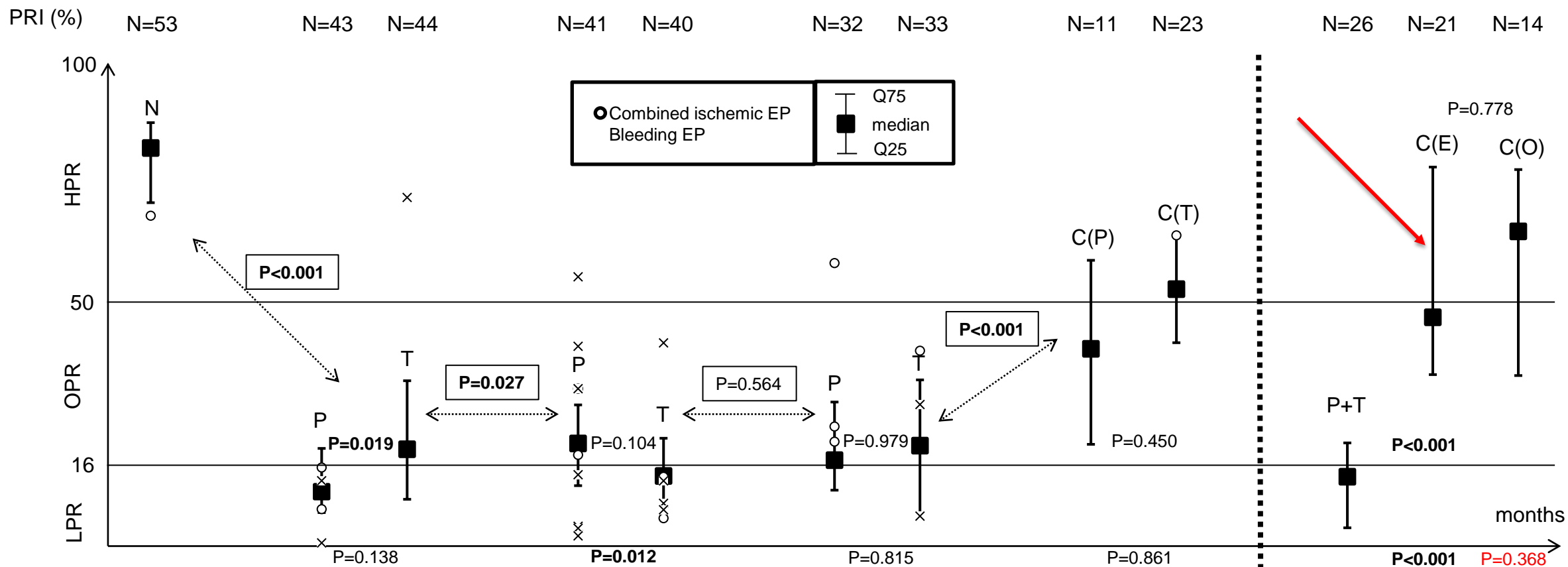
Výsledky 1. Změny inhibice trombocytů v průběhu 12m od index AKS



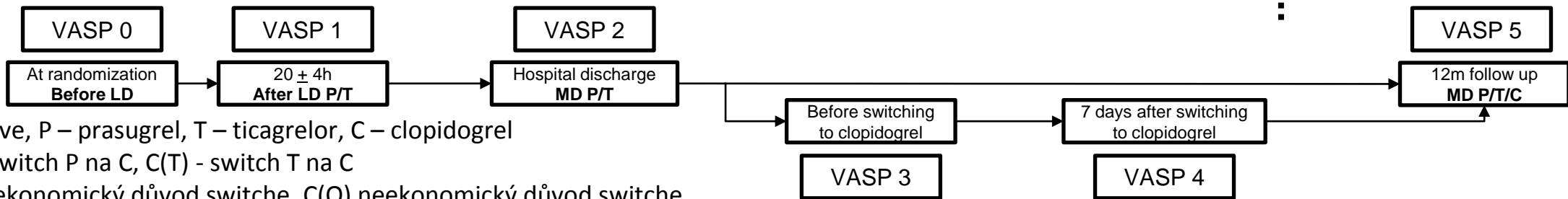
LPR	0.0%	51.7%	46.9%	38.5%	9.7%	57.7%	2.9%
OPR	0.0%	39.1%	48.1%	52.3%	41.9%	38.5%	40.0%
HPR	100.0%	9.2%	4.9%	9.2%	48.4%	3.8%	57.1%

P – prasugrel, T – ticagrelor, C – clopidogrel

Výsledky 2: Změny inhibice trombocytů v průběhu 12m od index AKS: prasugrel vs ticagrelor vs clopidogrel a důvod switche



	N=53	N=43	N=44	N=41	N=40	N=32	N=33	N=11	N=23	N=26	N=21	N=14
LPR	0.0%	62.8%	40.9%	34.1%	60.0%	40.6%	36.4%	9.1%	8.7%	57.7%	4.8%	0.0%
OPR	0.0%	30.2%	47.7%	63.4%	32.5%	53.1%	51.5%	45.5%	34.8%	38.5%	47.6%	28.6%
HPR	100.0%	7.0%	11.4%	2.4%	7.5%	6.3%	12.1%	45.5%	56.5%	3.8%	47.6%	71.4%



N – naive, P – prasugrel, T – ticagrelor, C – clopidogrel
 C(P) - switch P na C, C(T) - switch T na C
 C(E) – ekonomický důvod switche, C(O) neekonomický důvod switche

Výsledky 3. Párové srovnání změn hodnot VASP v průběhu užívání studijní medikace a při změně prasugrelu/ticagreloru za clopidogrel

	N*	VASP 1–3		VASP 4–5		P**	P***
		Průměr (SD)	Median (5.–95. percentil)	Průměr (SD)	Median (5.–95. percentil)		
Bez přerušení medikace 365 dnů	N=17	23%(15)	21% (2–56)	28% (26)	17% (0–81)	0.653	
Ekonomický důvod switche za clopidogrel	N=29	23% (18)	21% (2–58)	51% (22)	46% (13–91)	<0.001	0.029
Jiný důvod switche za clopidogrel	N=10	24% (19)	23% (1–69)	55% (25)	62% (21–89)	0.007	

VASP 1–3 – Primárně započítán VASP 3. Pokud nebyl k dispozici, poté VASP 2. Pokud není informace o VASP 3 ani VASP 2, započítán VASP 1.

VASP 4-5 – primárně započítán VASP 5. Pokud není k dispozici, poté VASP 4.

* Zahrnuti pouze pacienti s oběma hodnotami VASP

** Wilcoxon paired test

*** Kruskal-Wallis test (k testování rozdílů změn VASP mezi skupinami)

Závěry

- Farmakodynamická účinnost prasugrelu a ticagreloru je v dlouhodobém sledování (dle VASP) podobná
- Po podání loading dose prasugrelu/ticagreloru cca 4-10% nemocných vykazuje neúčinnou a cca 50% nadměrně účinnou inhibici P2Y12 receptorů a tato procenta zůstávají stejná v průběhu 12m sledování
- Po switchi na clopidogrel dochází k významnému oslabení blokády P2Y12 receptorů
- Pacienti s ne-ekonomickým důvodem změny za clopidogrel vykazují trend k nižší inhibici P2Y12 receptorů při medikace clopidogrelem než nemocní s ekonomicky motivovaným switchem za clopidogrel – korelace s klinickými endpointy?

Explorativní analýza endpointů v průběhu sledování a korelace endpointů s úrovní inhibice trombocytů

Number of patients with known at least one value of VASP1–VASP3 (before switch)

N=180

Economically motivated switch

N=68

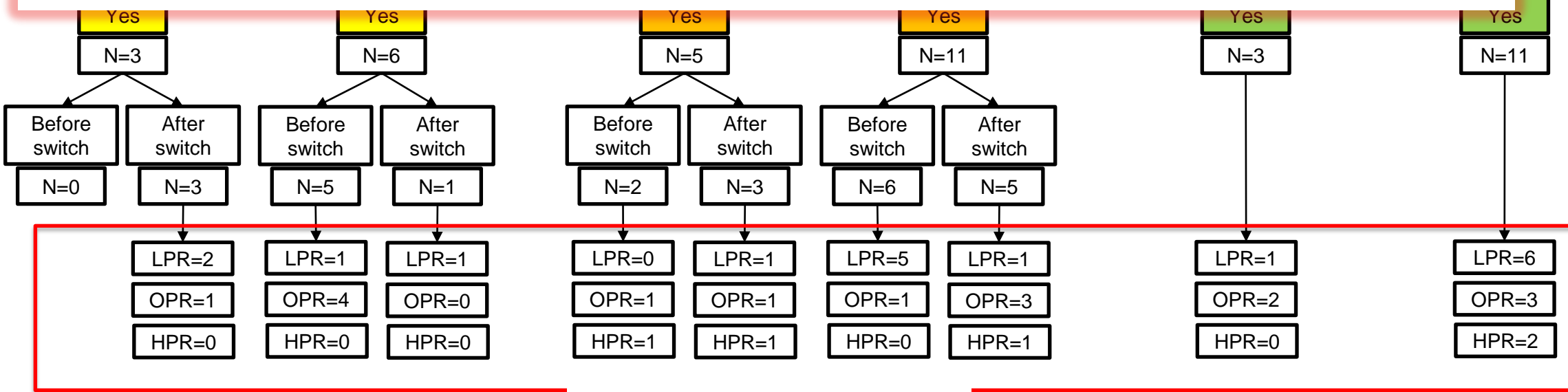
Switch from other reason

N=34

Without treatment termination during 335 days

N=78

Děkuji za pozornost



Nelze vyvodit závěry