

# Individualizovaná léčba antagonistami ADP receptorov u AKS

**doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.**

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

XXIX. WORKSHOP ČESKÉ ASOCIACE INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE

10. – 12.4.2019 Plzeň

Je potrebné laboratórne monitorovanie účinnosti a následná individualizácia liečby antagonistami ADP receptorov (ADPRB) u pacientov (s AKS) podstupujúcich PCI?

# Odporúčania ESC

## duálna protidoštičková liečba

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Radial over femoral access is recommended for coronary angiography and PCI if performed by an expert radial operator. <sup>43,44</sup>	I	A
In patients treated with DAPT, a daily aspirin dose of 75 - 100 mg is recommended. <sup>45-47,51,52</sup>	I	A
A PPI in combination with DAPT <sup>c</sup> is recommended. <sup>70,79,80,86,87</sup>	I	B
Routine platelet function testing to adjust antiplatelet therapy before or after elective stenting is not recommended. <sup>58-60</sup>	III	A

Brief Report

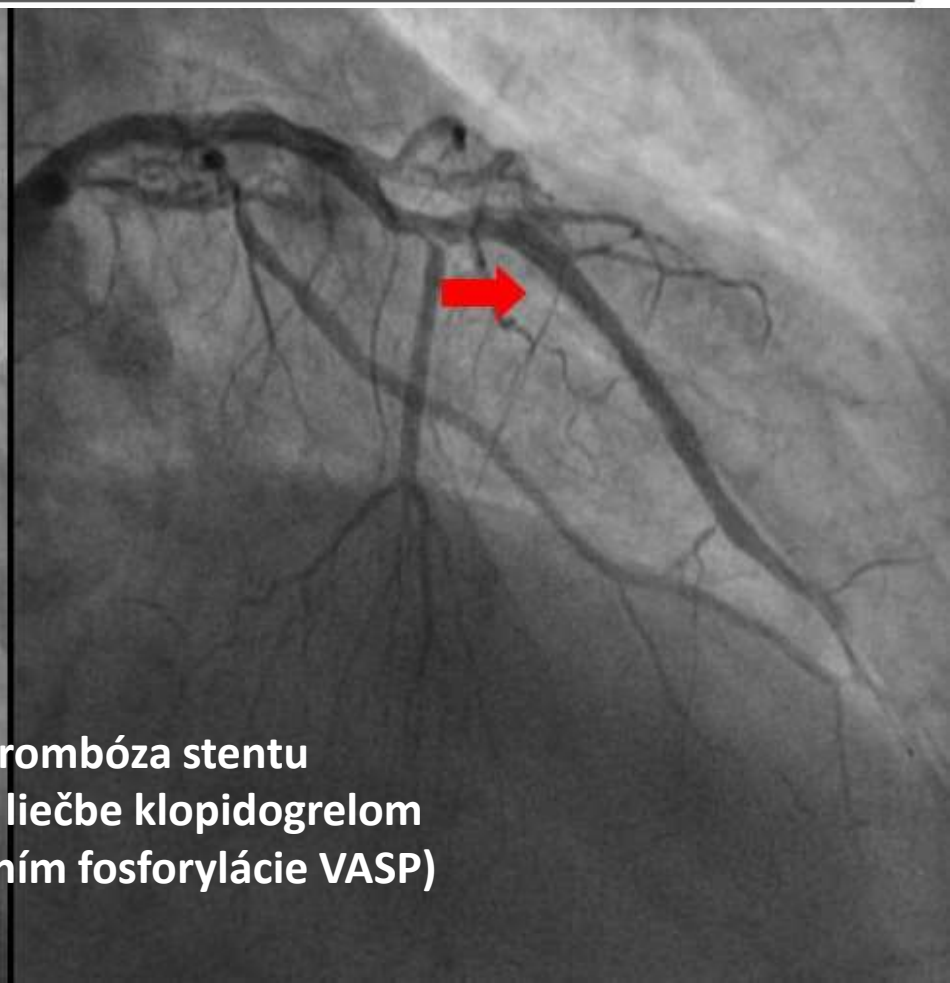
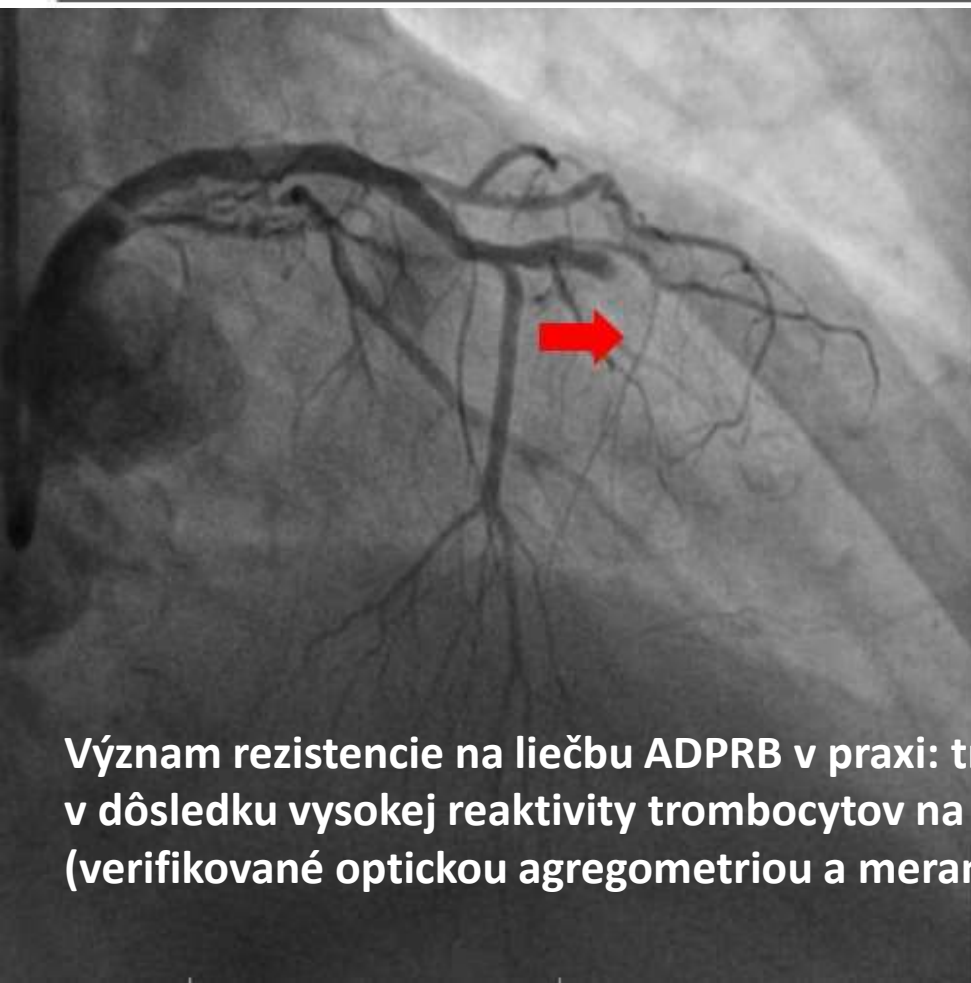
Clonidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis ☆☆☆

Matej Samoš, MD <sup>a,\*</sup>, Radoslava Šimonová, MD <sup>b</sup>, Frantisek Kovář, MD, PhD <sup>a</sup>, Lukas Duraj, MSc <sup>b</sup>, Jana Fedorová, MSc, PhD <sup>c</sup>, Peter Galajda, MD, PhD <sup>a</sup>, Jan Staško, MD, PhD <sup>a</sup>, Marian Fedor, MD <sup>b</sup>, Peter Kubisz, MD, DSc <sup>b</sup>, Marian Mokáň, MD, DSc, FRCP Edin <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine I, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

<sup>b</sup> National Center of Hemostasis and Thrombosis, Department of Hematology and Blood Transfusion, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

<sup>c</sup> Hemomedika, Center of Thrombosis and Hemostasis, Martin, Slovak Republic



Význam rezistencie na liečbu ADPRB v praxi: trombóza stentu v dôsledku vysokej reaktivity trombocytov na liečbe klopidogrelom (verifikované optickou agregometriou a meraním fosforylácie VASP)



# Otázky spojené s individualizáciou liečby ADPRB

1. Ako monitorovať účinnosť liečby ADPRB? = ako identifikovať jedincov s vysokou reaktivitou trombocytov (HTPR)?
2. Ako individualizovať účinnosť liečby ADPRB?



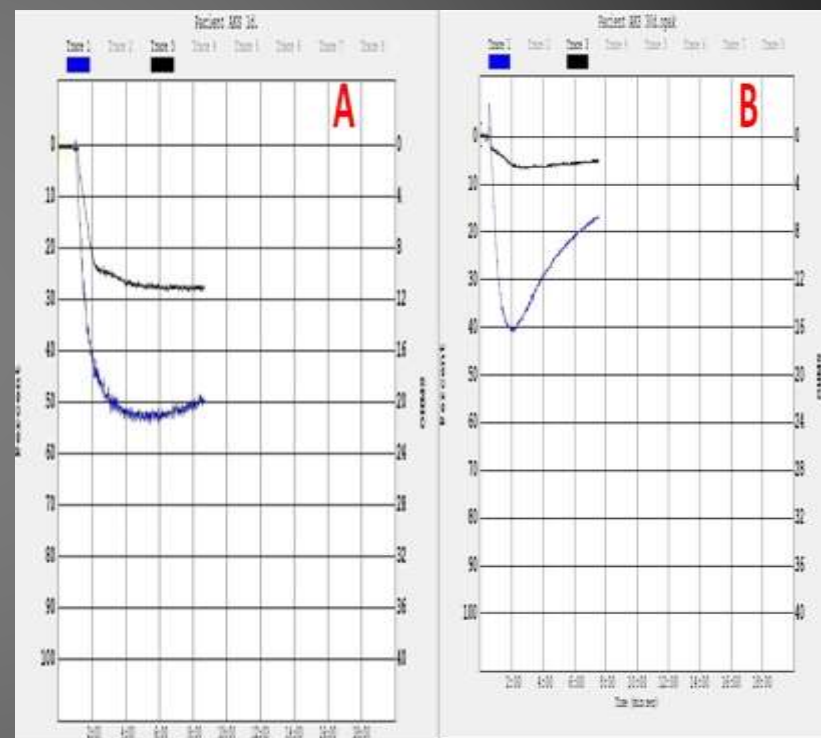
# Monitoring the Efficacy of ADP Inhibitor Treatment in Patients With Acute STEMI Post-PCI by VASP-P Flow Cytometry Assay

Clinical and Applied  
Thrombosis/Hemostasis  
1-5  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1076029614540036  
cat.sagepub.com  
SAGE

Marian Fedor, MD<sup>1</sup>, M. Samoš, MD<sup>2</sup>, R. Šimonová, MD<sup>1</sup>,  
J. Fedorová, PhD<sup>3</sup>, I. Škorňová, MEng<sup>1</sup>, L. Duraj, MSc<sup>1</sup>,  
J. Staško, MD, PhD<sup>1</sup>, F. Kovář, MD, PhD<sup>2</sup>,  
M. Mokáň, MD, DrSc, FRCP<sup>2</sup>, and P. Kubisz, MD, DrSc<sup>1</sup>

## Abstract

**Introduction:** Dual antiplatelet treatment (DAPT) with clopidogrel and aspirin represents common approach in prevention of thromboembolic events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). The drawback of clopidogrel treatment is large interindividual variability in response. **Aim:** Our article aims to suggesting the most convenient method in monitoring the DAPT of post-PCI patients. **Methods:** We analyzed the on-treatment platelet reactivity by light transmission aggregometry and vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) flow cytometric assay. Samples were obtained in 3 intervals: first prior to PCI, then 1, and 30 days after PCI. **Results:** Based on VASP-platelet reactivity index (PRI), we observed 100% response rate in prasugrel-treated patients and 62% to 73 % in the clopidogrel group. Overall, only 2 (7%) patients with the VASP-PRI value in therapeutic range had major adverse cardiovascular events. **Conclusion:** Our results hint VASP-phosphorylation assay as a relevant method for guiding and tailoring DAPT.



# Ako monitorovať účinnosť liečby ADPRB?

## Algoritmus I. internej kliniky JLF UK

- Účinnosti liečby antagonistom ADP receptorov vyšetrená vo vzorkách:
  1. pred urgentnou koronarografiou  
(stanovenie účinnosti nasýcovacej dávky)
  2. na druhý deň po koronarografii  
(stanovenie účinnosti udržiavacej dávky)
  3. pri ambulantnom vyšetrení 1 mesiac po koronarografii  
(stanovenie účinnosti dlhodobej udržiavacej liečby)
- Účinnosť liečby ADPRB je vyšetrená pomocou optickej agregometrie s indukciou ADP a merania fosforylácie VASP prietokovou cytometriou



# Otázky spojené s individualizáciou liečby ADPRB

1. Ako monitorovať účinnosť liečby ADPRB? = ako identifikovať jedincov s vysokou reaktivitou trombocytov (HTPR)?
2. Ako individualizovať účinnosť liečby ADPRB?

# Ako individualizovať liečbu ADPRB?

(tailored antiplatelet therapy)

**stále chýba EBM dôkaz v triede A u pacientov po PCI**

(štúdie GRAVITAS, ARCTIC, ANTARCTIC, Trigger-PCI)

## 1. individualizácia liečby klopidogrelom:

*výhody:* môže byť účinná u časti pacientov, je v súlade s SPC, indikačnými obmedzeniami (zvyšuje sa „len“ odporučená dávka)

*nevýhody:* je nedostatočne účinná/neúčinná u pomalých metabolizérov klopidogrelu (v závislosti do polymorfizmov CYP2C19), stratégia zlyhala v štúdii GRAVITAS

## 2. preklenutie rezistencie podaním antagonistu GP IIb/IIIa receptorov:

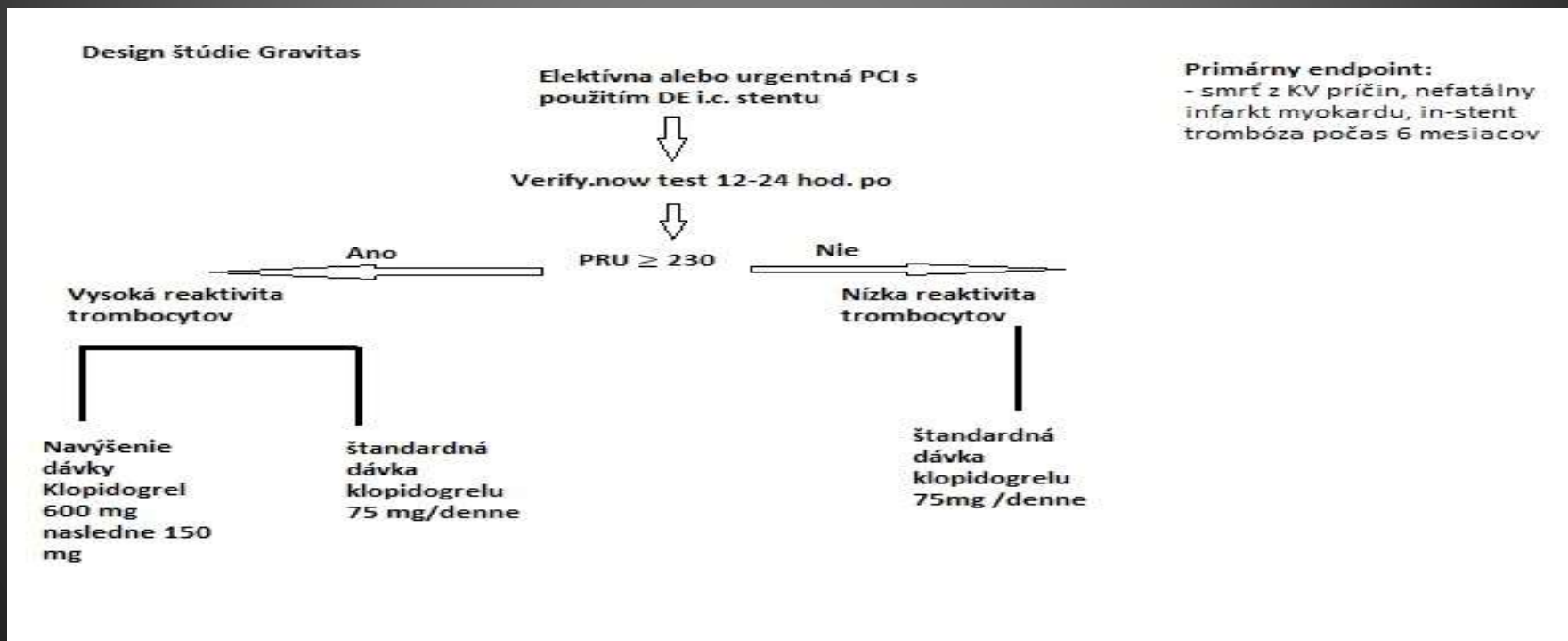
*výhody:* je v súlade s SPC, indikačnými obmedzeniami, dlhodobé klinické skúsenosti

*nevýhody:* krátky polčas, potreba kontinuálneho i.v. podávania, cena liečby

## 3. zmena ADPRB

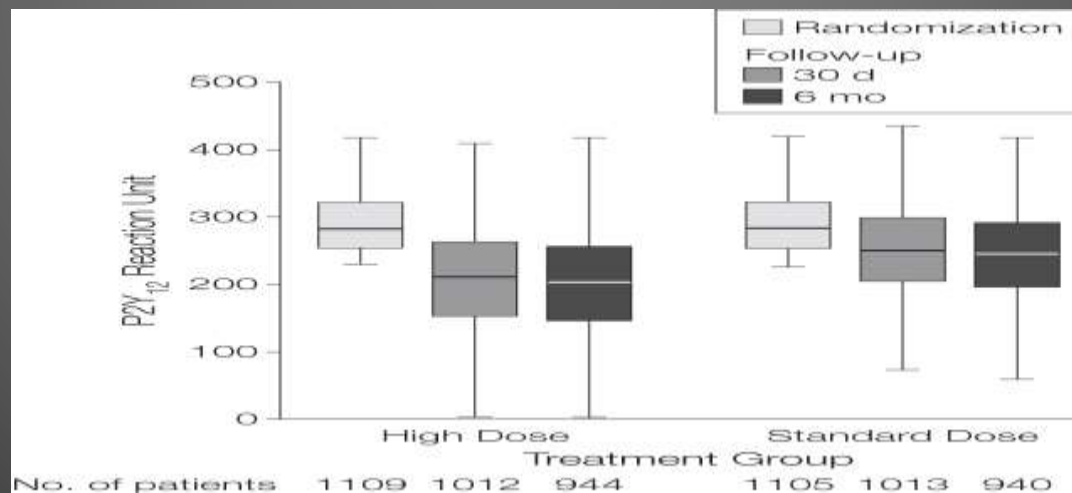
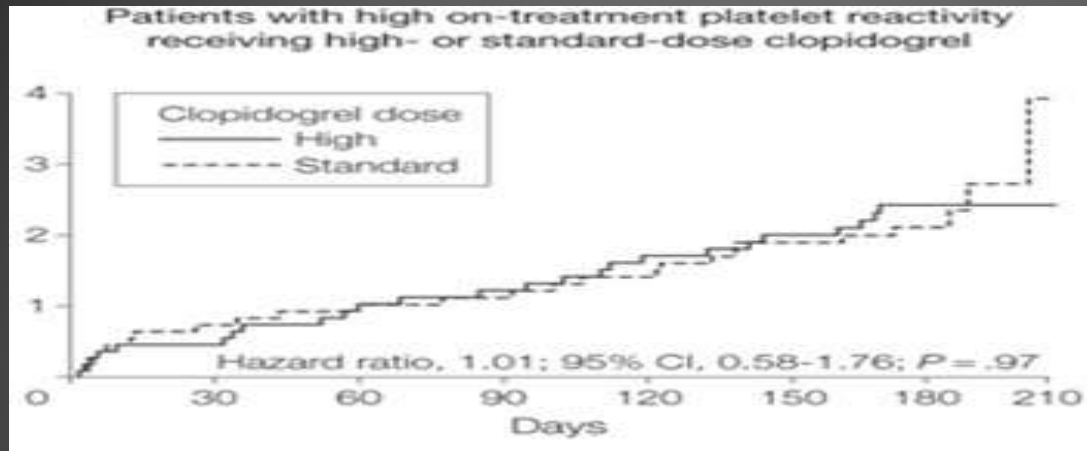
# 1. Individualizácia dávkovania Gravitas

Prvá klinická, randomizovaná štúdia hodnotiaca efekt individualizácie liečby klopidogrelom u pacientov po PCI s implantáciou DES a HTPR (2214 pacientov) pomocou point-of-care stanovenia.



# 1. Individualizácia dávkovania

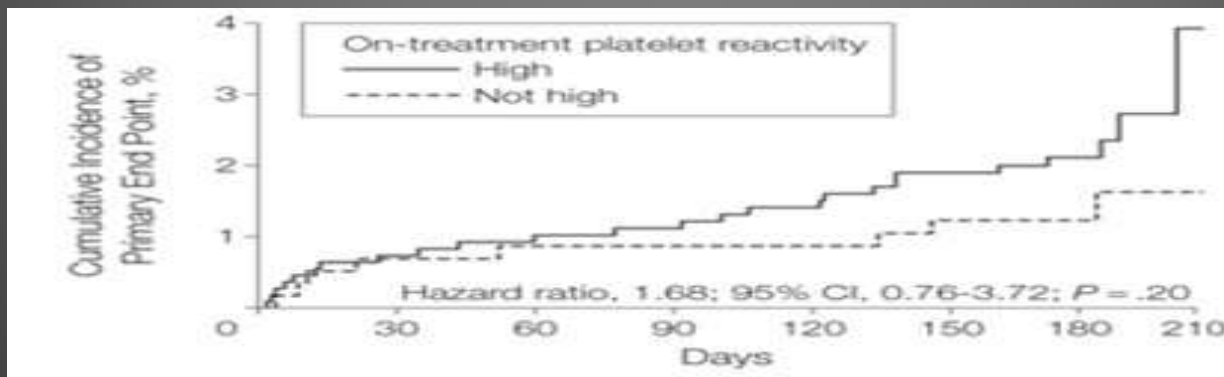
## Gravitas - výsledky



# 1. Individualizácia dávkovania

## Gravitas – sub-analýza

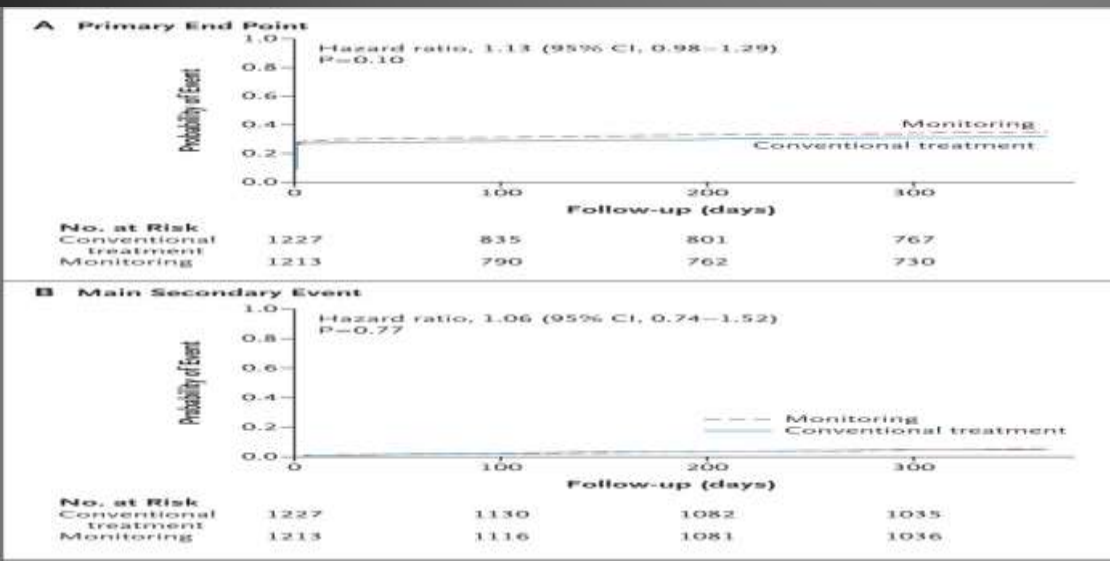
Subanalýza štúdie GRAVITAS preukázala, že v skupine s nízkou reaktivitou trombocytov < 230 bol signifikantne nižší výskyt primárneho endpointu v porovnaní so skupinou s vysokou reaktivitou trombocytov po 60 dňoch sledovania (HR, 0,18; 95% CI, 0,04 až 0,79; P=0,02) a po 6 mesiacoch (HR, 0,43; 95% CI, 0,23 až 0,82; P=0,01)



# 1. Individualizácia dávkovania

## ARCTIC

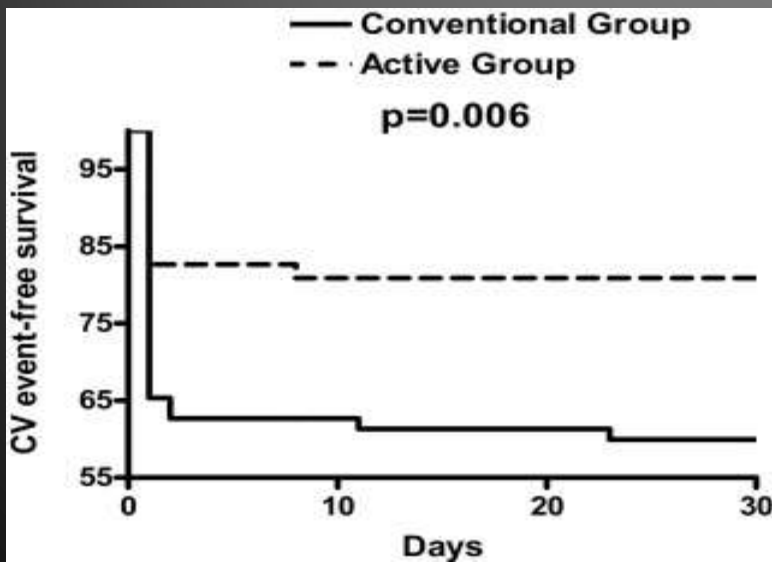
- klinická, randomizovaná, multicentrická štúdia u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo NSTEMI s implantáciou DES (2440 pacientov)
- **Rameno s monitorovaním liečby:** v prípade vysokej reaktivity na liečbe klopido-grelom zmena na prasugrel (len 3,3% pacientov) alebo navýšenie dávky klopido-grelu o 75 mg; pacienti s nízkou reaktivitou trombocytov na liečbe klopido-grelom event. prasugrelom zmena na klopido-grel 75 mg/denne
- **Rameno bez monitorovania liečby:** anopyrin + klopido-grel; anopyrin + prasugrel na rozhodnutí lekára
- Point of care test – Verify Now; PRU  $\geq$  235 nedostatočne účinná
- **Nebol zistený signifikantý rozdiel** v primárnom a sekundárnom endpote v sledovaných ramenách





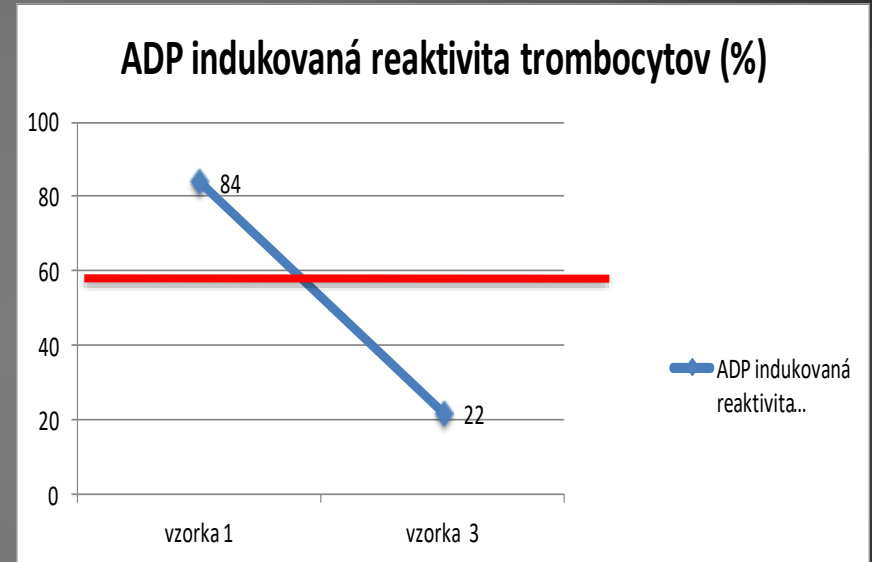
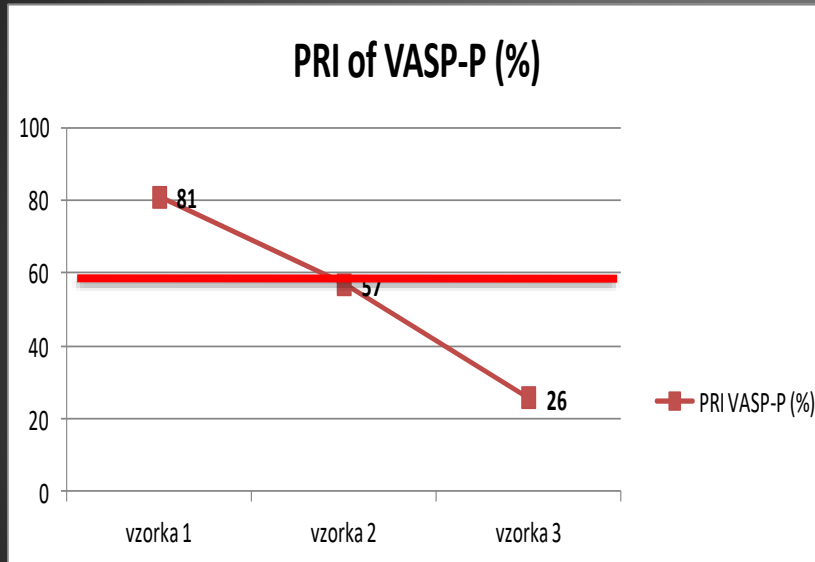
## 2. preklenutie rezistencie podaním antagonistu GP IIb/IIIa receptorov

- Randomizovaná klinická štúdia u non-respondérov na klopidogrel po PCI (149 pacientov)
- Optická agregometria
- **Dve ramená u non-respondérov na liečbu:**
- - individualizované rameno: pridanie GP IIb/IIIa podľa agregability
- - konvenčné rameno: pridanie GP IIb/IIIa na rozhodnutí intervenčného kardiológa
- V ramene s individualizovanou liečbou signifikantne nižší výskyt KV príhod ako v ramene bez individualizácie



Cuisset T et al., JACC Cardiovasc Interv 2008;  
1: 649 - 653

# 3. zmena za nový ADPRB



- zmena klopidozgrelu na prasugrel u pacienta s trombózou stentu

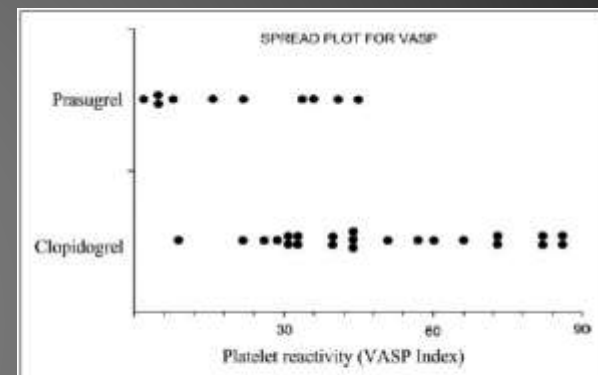
# Monitoring the Efficacy of ADP Inhibitor Treatment in Patients With Acute STEMI Post-PCI by VASP-P Flow Cytometry Assay

Clinical and Applied  
Thrombosis/Hemostasis  
1-5  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1076029614540036  
cat.sagepub.com  
SAGE

Marian Fedor, MD<sup>1</sup>, M. Samoř, MD<sup>2</sup>, R. řimonov, MD<sup>1</sup>,  
J. Fedorov, PhD<sup>3</sup>, I. řkorņov, MEng<sup>1</sup>, L. Duraj, MSc<sup>1</sup>,  
J. Stařko, MD, PhD<sup>1</sup>, F. Kovr, MD, PhD<sup>2</sup>,  
M. Mokn, MD, DrSc, FRCP<sup>2</sup>, and P. Kubisz, MD, DrSc<sup>1</sup>

## Abstract

**Introduction:** Dual antiplatelet treatment (DAPT) with clopidogrel and aspirin represents common approach in prevention of thromboembolic events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). The drawback of clopidogrel treatment is large interindividual variability in response. **Aim:** Our article aims to suggesting the most convenient method in monitoring the DAPT of post-PCI patients. **Methods:** We analyzed the on-treatment platelet reactivity by light transmission aggregometry and vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) flow cytometric assay. Samples were obtained in 3 intervals: first prior to PCI, then 1, and 30 days after PCI. **Results:** Based on VASP-platelet reactivity index (PRI), we observed 100% response rate in prasugrel-treated patients and 62% to 73 % in the clopidogrel group. Overall, only 2 (7%) patients with the VASP-PRI value in therapeutic range had major adverse cardiovascular events. **Conclusion:** Our results hint VASP-phosphorylation assay as a relevant method for guiding and tailoring DAPT.



**Figure 1.** Spread plot for VASP index on ADP-inhibitor treatment. Response measured by platelet reactivity (VASP index in %) for clopidogrel and prasugrel group. VASP indicates vasodilator-stimulated phosphoprotein; ADP, adenosine diphosphate.

Prasugrel dosiahol signifikantne lepřiu inhibíciu ADP signlnej drhy v porovnaní s klopido-grelom u pacientov s akútnym STEMI podstupujcich pPCI

# 3. zmena za nový ADPRB

## TRANSLATE-ACS

- Prospektívna, observačná štúdia u pacientov s AKS po PCI (671 pacientov)
- VerifyNow®; HTPR = PRU > 208 (261 pacientov = **38,9%**)

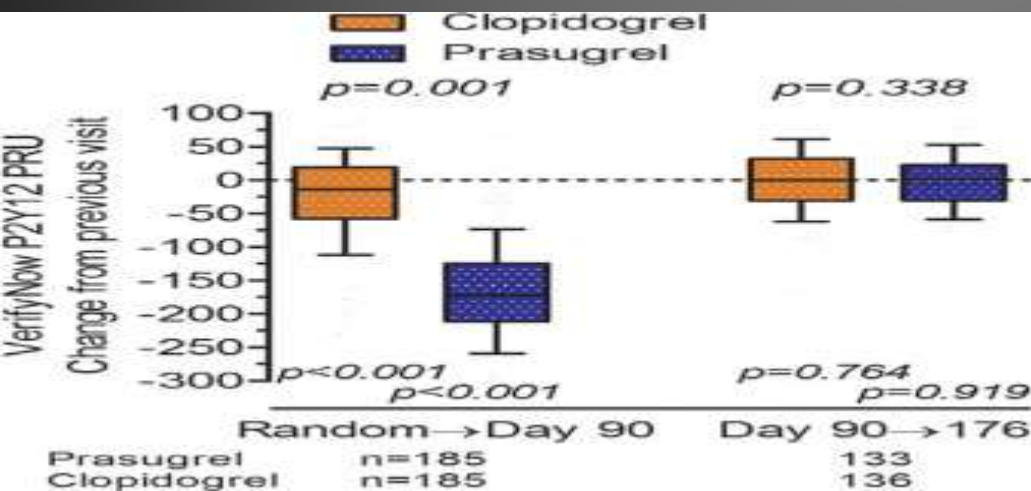
### Dve ramená:

- klopidogrel bol zmenený za prasugrel
  - pokračujúca liečba klopidogrelom
- v ramene so zmenenou liečbou mali singnifikantne **nižší výskyt KV príhod** ako v ramene s pokračujúcou liečbou

# 3. zmena za nový ADPRB

## TRIGGER-PCI

- Klinická, randomizovaná štúdia u pacientov s stabilnou koronárnou chorobou srdca s elektívnymi PCI použitím DES a HTPR (423 pacientov)
- Verify Now®; PRU > 208
- **Dve ramená:**
  - zmena klopidoogrelu na prasugrel
  - pokračovanie v liečbe klopidoogrelom
- Pacienti v ramene so zmenenou liečbou mali signifikantne nižšiu reaktivitu trombocytov ako v ramene bez zmeny
- Predčasne ukončená pre nízky výskyt primárneho end-pointu



# TROPICAL ACS

- Randomizovaná, multicetrická štúdia u pacientov s AKS po PCI (2610 pacientov)
- **Dve ramená:** - anopyrin + prasugrel na 12 mesiacov
  - deeskalácia prasugrelu na klopidogrel podľa monitorovania reaktivity trombocytov
- Nebol zistený významný rozdiel v sledovaných skupinách ani v KV príhodách ani v krvácavých príhodách



# ZÁVER

- stále chýba EBM dôkaz v triede A podporujúci význam individualizácie liečby ADPRB;
- väčšina randomizovaných štúdií bola realizovaná u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou a využívala len 1 test funkcie trombocytov (VerifyNow<sup>®</sup>); rozdielna definícia HTPR;
- monitorovanie účinnosti liečby ADPRB môže identifikovať pacientov s HTPR; HTPR je spojená s rizikom trombózy stentu;
- individualizácia liečby zmenou dávkovania ADPRB sa zdá byť nedostatočne účinnou;
- individualizácia zmenou klopidogrelu za nový ADPRB môže znížiť reaktivitu trombocytov a znížiť aj výskyt kardiovaskulárnych príhod.

**Ďakujem za pozornosť**