

Personalized antithrombotic treatment in high-risk patients with coronary artery disease

Citation for published version (APA):

Olie, R. H. (2023). *Personalized antithrombotic treatment in high-risk patients with coronary artery disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230320ro>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230320ro](https://doi.org/10.26481/dis.20230320ro)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 11 Summary

This thesis focused on aspects in clinical care for high-risk patients with coronary artery disease on dual or triple antithrombotic therapy. In particular, I assessed the role of several laboratory tests in prediction and prevention of bleeding events in this patient group.

Chapter one provides an overview of relevant issues of atherothrombosis, and in particular coronary artery disease. Furthermore, it includes a description of the laboratory tests used in this thesis and gives an overview of cohort studies and a randomized trial that provided the data for studies included in this thesis.

In **chapter two** a review of the literature concerning the role of the coagulation system in atherothrombosis is provided with emphasis on therapeutic strategies in atherothrombotic disease.

Part one of this thesis (chapters 3, 4, 5 and 6) is based on the Maastricht cohort of 524 high-risk patients on dual or triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention (PCI). In **chapter three** I describe the study design of this observational cohort study, including the different laboratory tests that were performed. Moreover, in this chapter baseline characteristics of the entire cohort are presented, as in each of the following chapters (4, 5, 6 and 7) a selection of this cohort was used to answer separate research questions.

After 12 months follow-up, 254 patients (48.5%) had reported one or more BARC type 1-3 bleeding events. Most patients (30.9%) reported mild bleeding symptoms (BARC type 1) for which no consultation or intervention was necessary. However, during 6-12 months follow-up, 17.5% of patients had experienced a BARC type 2 or 3 bleeding, necessitating diagnostic tests, (extra) consultation, interventions, blood transfusions and/or hospitalisation. An ischemic event (a composite of myocardial infarction, stroke or death) was recorded in 13.2% of patients during follow-up. Due to (a combination of) bleeding symptoms, ischemic events, risk assessment, results of laboratory testing, or side effects, we changed the P2Y₁₂ inhibitor therapy in 14.9% and the anticoagulant therapy in 6.3% of patients, respectively. We concluded that the high incidence of both bleeding and ischemic events, as well as the frequent need for medication adjustment during follow-up indicates the need for strict monitoring of this group and illustrates the challenges in optimal antithrombotic management the patient and treating physician are faced with.

In **chapter four** we assessed the effects of the *CYP2C19* genotype on the results of platelet function tests (PFTs) in the subgroup of clopidogrel-treated patients in this cohort. Three different PFTs were used: VerifyNow P2Y₁₂, Multiplate ADP and Light Transmission Aggregometry (LTA) APD20. Previous research in this cohort had revealed that the agreement between these PFTs was only slight to moderate and the current research question was whether this disagreement could be explained by the differential effects of the *CYP2C19* genotype. We found that for VerifyNow and LTA, carriers of the loss-of-function alleles had lower residual platelet reactivity, whereas carriers of the gain-of function allele had higher residual platelet reactivity. For the Multiplate assay, no major effect of genetic background could be shown, while effects of other (patient-related) variables on platelet reactivity prevailed. Thus, I concluded that besides differences in test principles and the influence of patient-related factors, the disagreement between PFTs can partly be explained by differential effects of the *CYP2C19* genotype.

In **chapter five** I showed that patients on dual antiplatelet therapy (DAPT) and not using any anticoagulants who had clinically relevant bleeding during follow-up had reduced and delayed thrombin generation (TG) both 1 and 6 months after PCI, as compared to non-bleeders. Since thrombin generation was performed in platelet poor plasma (PPP), the observed differences between

patients with and without bleeding might be explained by variation in coagulation factors. The relatively low thrombin generation in these patients acts as a 'second hit', on top of DAPT, thus increasing the bleeding risk. I concluded that TG performed in PPP may have the potential to aid in the identification of patients with an increased bleeding risk during DAPT.

In the study described in **chapter six** rotational thromboelastometry (ROTEM) was performed in 440 cohort patients on several combinations of dual antithrombotic therapy, and the results were compared to a control group of perioperative (non-PCI) patients not using antithrombotic medication. The data showed that all post-PCI patients (independent of their combination of antithrombotic therapy) had elevated ROTEM clot stiffness values as compared to control patients without previous PCI and antithrombotic treatment. This might point to a more universal pathology underlying increased clot stiffness in coronary artery disease patients rather than an effect of antithrombotic treatment. Furthermore, we found that the group of patients using DAPT presented with a decreased fibrinolytic potential as measured with tissue plasminogen activated (tPA) ROTEM. Again, this might point to abnormal clot architecture in coronary artery disease patients. This hypofibrinolytic state shown in the DAPT group might have been overruled by the pro-fibrinolytic effect of oral anticoagulants in the other groups of post-PCI patients. Interestingly, in DAPT patients that developed bleeding complications during follow-up, the EXTEM CT measured one month after PCI was prolonged as compared to non-bleeders. Thus, I concluded that the ability of ROTEM to identify patients at risk for bleeding may be promising and warrants further research.

Chapter seven reports on the WOEST2 study, a large prospective real-world cohort study comparing dual antithrombotic therapy (DAT) to triple antithrombotic therapy (TAT) in 1075 patients with atrial fibrillation undergoing PCI. One hundred sixty patients were selected from the Maastricht post-PCI cohort with concomitant atrial fibrillation and included in the WOEST2 study. DAT was associated with significantly less clinically relevant bleeding complications compared to TAT (16.8% vs 23.6%; $p=0.003$) without a statistically significant increase in major adverse cardiac and cerebrovascular events (12.4% vs 9.6%; $p=0.17$). These results should support clinicians to limit the use of TAT only to those at very high ischaemic risk and with limited bleeding risk.

In **chapter eight** the impact of another antiplatelet agent, the oral protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist vorapaxar, on coagulation biomarkers was studied in 135 patients with stable coronary artery disease. Patients were randomized to receive vorapaxar or placebo on top of standard antiplatelet therapy (with aspirin and/or clopidogrel). In blood samples taken after a mean drug exposure of 904 days, a further reduction in soluble P-selectin levels (a marker of platelet activation) in vorapaxar-treated patients was shown, but no differences in the coagulation biomarkers. Therefore, I concluded that the beneficial effect of vorapaxar on top of standard antiplatelet therapy was likely due to further attenuation of platelet reactivity, without detectable reduction in thrombin generation.

Finally, in **chapter nine** the key findings of this present thesis and their clinical implications are discussed. In addition, an algorithm for risk stratification of PCI patients is proposed, and directions for future research are addressed.

Nederlandse samenvatting

De focus van dit proefschrift ligt op verschillende aspecten van de klinische zorg voor hoog-risico patiënten met coronairlijden die duale of triple antitrombotische behandeling krijgen. Daarbij heb ik voornamelijk de rol van verschillende laboratoriumtesten onderzocht bij het voorspellen en voorkomen van bloedingscomplicaties bij deze groep hoog-risico patiënten.

Hoofdstuk één is de inleiding van dit proefschrift. Hierin wordt een overzicht gegeven van diverse relevante aspecten van trombose in de arteriële circulatie, ook wel atherotrombose genoemd. Een voorbeeld van atherotrombose is bijvoorbeeld een acute afsluiting van een kransslagader (hartinfarct), hetgeen in dit proefschrift coronairlijden wordt genoemd. In de inleiding worden de diverse antitrombotische middelen kort besproken, en in het bijzonder de behandeling van patiënten met coronairlijden die recent een percutane coronair interventie (PCI, dotterprocedure) hebben gehad. Deze patiënten worden traditioneel behandeld met aspirine, een remmer van de bloedplaatjes. Daarbij wordt vaak ook een tweede bloedplaatjesremmer voorgeschreven, een zogenaamde P2Y12-remmer, waarvan clopidogrel, prasugrel en ticagrelor voorbeelden zijn. De combinatie van twee bloedplaatjesremmers wordt duale antiplaatjestherapie (DAPT) genoemd. Daarnaast bestaan er medicijnen die de bloedstolling remmen, zoals vitamine K antagonist (VKA) of directe orale anticoagulantia (DOACs). Deze middelen worden voorgeschreven aan patiënten met bijvoorbeeld boezemfibrilleren, een trombosebeen, of een kunsthartklep. Soms gebruikt een patiënt naast DAPT ook een van deze antistollingsmiddelen, dan spreken we van triple antitrombotische therapie. De inleiding geeft ook een beschrijving van de verschillende laboratoriumtesten die gebruikt zijn in dit proefschrift. Tenslotte geeft dit hoofdstuk een overzicht van de cohortstudies en een gerandomiseerd onderzoek waaruit de onderzoeksdata van de studies in dit proefschrift afkomstig zijn.

Hoofdstuk twee bevat een overzicht van de literatuur die beschikbaar is omtrent de rol van het bloedstollingssysteem bij het optreden van atherotrombose, waarbij de nadruk ligt op de verschillende behandelingsstrategieën bij patiënten met atherotrombotische aandoeningen.

Het eerste deel van dit proefschrift is gebaseerd op een Maastrichts cohort van 524 hoog-risico patiënten die duale of triple antitrombotische therapie gebruiken na een PCI. Hoog-risico patiënten in dit cohort zijn patiënten die minimaal drie risicofactoren hebben om een bloedingscomplicatie te krijgen. In **hoofdstuk drie** wordt de onderzoeksopzet van deze cohortstudie beschreven. Daarnaast staat in dit hoofdstuk een overzicht van alle patiëntkenmerken van de geïncludeerde patiënten. In elk van de volgende hoofdstukken (4, 5, 6 en 7) wordt steeds een selectie van deze patiënten gebruikt om verschillende onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. De patiënten in het Maastrichtse cohort zijn 12 maanden opgevolgd na hun PCI. In die periode hebben 254 patiënten (48.5%) één of meerdere bloedingsymptomen gehad. Deze worden geclassificeerd volgens de BARC classificatie, waarin BARC type 1 een minimale bloeding is waarbij geen doktersbezoek nodig is, BARC type 2 een bloeding waarbij extra controle, onderzoek of interventie nodig is en BARC type 3 een ernstige bloeding waarbij bijvoorbeeld ziekenhuisopname of bloedtransfusie nodig is. De meeste patiënten (30.9%) hadden milde bloedingsymptomen; BARC type 1. Echter, tijdens de 6-12 maanden follow-up heeft ook 17.5% van de patiënten een ernstigere bloeding gehad, BARC type 2 of 3. Daar tegenover staat dat ook bij 13.2% van de patiënten een hartinfarct, beroerte of overlijden is opgetreden tijdens de follow-up periode. Op basis van de bloedingsymptomen, een recidief hartinfarct, de risico-inschatting op het spreekuur, uitslagen van laboratoriumonderzoeken, of bijwerkingen werd bij 14.9% van de patiënten besloten om een andere P2Y12-remmer voor te schrijven, en is bij 6.3% van de patiënten een andere wijziging in de antitrombotische medicatie gedaan. Gebaseerd op zowel de frequentie van bloedingscomplicaties en nieuwe ischemische gebeurtenissen, alsook de frequente noodzaak van

aanpassingen in medicatie concluderen we dat er een behoefte is om deze patiënten strikt te monitoren. Ook laat dit zien met welke uitdagingen in de antitrombotische behandeling de patiënt en de behandelaar geconfronteerd worden.

In **hoofdstuk vier** hebben we onderzocht wat het effect is van genetische variaties in de metabolisatie van clopidogrel op de uitkomst van plaatjesfunctietesten bij patiënten uit het cohort die met clopidogrel behandeld werden. We hebben daarbij drie verschillende bloedplaatjesfunctietesten gebruikt: de VerifyNow, Multiplate en lichttransmissie-aggregometrie (LTA). Uit eerder onderzoek was al bekend dat de uitkomsten van deze drie testen binnen één patiënt vaak slecht overeenkomen, en bij dit onderzoek wilden we graag weten of deze slechte overeenkomst mogelijk te wijten zou kunnen zijn aan een verschillend effect van genetische variatie op het testresultaat. Het onderzoek liet zien dat bij de VerifyNow en LTA dit effect van genetica duidelijk weerspiegeld werd in het testresultaat, terwijl dit bij de Multiplate test niet het geval was. De conclusie van dit onderzoek was dan ook dat, naast verschillen in testprincipe en de invloed van verschillende patiëntgerelateerde factoren, de genetische variaties in clopidogrel-metabolisme gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor de matige overeenkomst in plaatjesfunctietesten.

In **hoofdstuk vijf** hebben we laten zien dat patiënten met DAPT die bloedingscomplicaties kregen tijdens de follow-up een verminderde trombinegeneratie hebben in vergelijking met mensen zonder bloedingscomplicaties. Deze trombinegeneratietest was uitgevoerd met bloedplasma waarin geen bloedplaatjes meer aanwezig zijn. De verschillen in trombinegeneratie kunnen dus niet verklaard worden door het effect van DAPT, maar zouden verklaard kunnen worden door variatie in de stollingsfactoren. De verminderde trombinegeneratie bij deze patiënten is dan, bovenop het gebruik van DAPT, de spreekwoordelijke druppel waardoor zij bloedingscomplicaties krijgen en patiënten met normale trombinegeneratie niet. Mogelijk zou de trombinegeneratietest een rol kunnen krijgen in het identificeren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico tijdens behandeling met DAPT.

In de studie die in **hoofdstuk zes** wordt beschreven hebben we een andere algemene stollingstest, de rotational thromboelastometry (ROTEM), onderzocht bij 440 patiënten uit het Maastrichtse cohort. Deze patiënten gebruikten verschillende combinaties van antitrombotische medicatie: DAPT, P2Y12-remmer met VKA, of P2Y12-remmer met DOAC. Zij werden vergeleken met een groep controlepatiënten die géén antitrombotische medicatie gebruikten, en ook geen recente PCI hadden gehad. Het onderzoek liet zien dat alle cohortpatiënten stevigere stolsels maakten vergeleken met de controlepatiënten. Dit heeft waarschijnlijk te maken met hun onderliggende coronairlijden en aderverkalking en niet met de antitrombotische medicatie zelf. Ook zagen we dat de DAPT-patiënten stolsels maakten die minder gemakkelijk afgebroken konden worden dan de stolsels van de controlepatiënten. Tenslotte vonden we verlengde bloedstollingstijden bij DAPT-patiënten die een bloedingscomplicaties kregen vergeleken met DAPT-patiënten zonder bloedingscomplicaties. Met toekomstig onderzoek zal moeten worden bekeken of de ROTEM test in staat is om patiënten met verhoogd bloedingsrisico te identificeren.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over behandelingsstrategieën bij patiënten met coronairlijden. **Hoofdstuk zeven** beschrijft de resultaten van de WOEST2 studie. Dit is een groot prospectief cohortonderzoek dat uitgevoerd is in verschillende ziekenhuizen in Nederland en België, waarbij behandeling met duale of triple antitrombotische therapie vergeleken werd. Duizendvijfenzeventig patiënten met boezemfibrilleren die een PCI ondergingen namen deel aan dit onderzoek, waarin ook 160 patiënten uit het Maastrichtse cohort werden geïnccludeerd. Bij duale therapie traden significant minder bloedingscomplicaties op vergeleken met triple therapie, zonder dat er meer cardiale of cerebrovasculaire complicaties optraden. Deze resultaten tonen aan dat triple

therapie voorbehouden moet zijn aan patiënten met een heel hoog risico op ischemische complicaties en met slechts een beperkt bloedingsrisico.

In **hoofdstuk acht** werd de impact van een andere bloedplaatjesremmer, vorapaxar, op biomarkers van de bloedstolling bekeken in 135 patiënten met chronisch coronairlijden zonder recente PCI. Deze patiënten werden behandeld met vorapaxar of een placebo, bovenop de gebruikelijke plaatjesremmers aspirine en/of clopidogrel. Patiënten die langdurig vorapaxar hadden gebruikt bovenop (D)APT hadden lagere waarden van soluble P-selectin, een biomarker voor plaatjesactivatie, vergeleken met patiënten die alleen (D)APT hadden. Er werden geen verschillen gezien in biomarkers voor bloedstolling. De conclusie van dit onderzoek was dan ook dat het gunstige effect van vorapaxar op het verminderen van recidief ischemische events te wijten is aan extra remming van de bloedplaatjes, maar niet aan een (indirect) effect van vorapaxar op de bloedstolling.

In **hoofdstuk negen** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Daarnaast wordt een algoritme voorgesteld waarmee het antitrombotische beleid en de risicostratificatie van toekomstige PCI patiënten kan plaatsvinden.