

# Implications of genetics and major risk factors on platelet morphology, platelet aggregation and their relationship with coronary atherosclerosis

Citation for published version (APA):

Nardin, M. (2023). *Implications of genetics and major risk factors on platelet morphology, platelet aggregation and their relationship with coronary atherosclerosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230915mn>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20230915mn](https://doi.org/10.26481/dis.20230915mn)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 29 Apr. 2024

**Implications of genetics and major risk factors  
on platelet morphology, platelet aggregation and  
their relationship with coronary atherosclerosis**

**DISSERTATION**

to obtain the degree of Doctor at the Maastricht University,  
on the authority of the Rector Magnificus,  
Prof. dr. Pamela Habibović  
in accordance with the decision of the Board of Deans,  
to be defended in public  
on Friday 15 September 2023, at 13:00 hours

by

Matteo Nardin

**Supervisors:**

Prof. dr. A.W.J. van 't Hof

Prof. dr. J.M. ten Berg

**Co-supervisor:**

Prof. G. De Luca, University of Messina, Italy

**Members of the Assessment Committee:**

Prof. dr. H.J.G.M. Crijns (Chair)

Prof. dr. E. Kedhi, Isala Zwolle

Prof. dr. H. ten Cate

Prof. dr. R.J.M. van Geuns, Radboud University Medical Center

Nijmegen

## **Summary and conclusions**

## Summary and conclusions

In this thesis we have addressed the main aspects related to platelet aggregation in patients with coronary artery disease, focusing on markers and predictors of platelet reactivity: morphologic parameters, metabolic and genetic factors have been investigated to better understand the complex role played by platelets in atherosclerotic disease.

**Chapter 1** described the principal fields of investigation regarding platelet homeostasis, trying to identify the key elements that might be the future targets of therapeutics in patients with atherothrombotic disease. The overview includes a part on platelet morphology and reactivity assessments, which are the most extensively studied, together with the latest aspects under investigation: immunological patterns and genetics, especially micro-RNA.

In **Part 2** we evaluated the role of platelet morphologic parameters including the immature platelet fraction (IPF) and the mean platelet volume (MPV) on the prevalence and the severity of CAD.

**Chapter 2**, specifically, reports the relationship between immature platelet fraction levels and the prevalence and extent of CAD in 1789 consecutive patients undergoing coronary angiography. The immature platelet fraction (IPF) was not associated with the prevalence (adjusted OR [95% CI] = 0.93 [0.82 – 1.05],  $p = 0.22$ ) and extent (adjusted OR [95% CI] = 0.99 [0.90 – 1.1],  $p = 0.88$ ) of CAD, and, therefore, it should not be considered as a marker of coronary atherosclerosis.

The aim in **Chapter 3** was to define the impact of smoking on the IPF and its relationship with prevalence and extent of CAD. Overall, we included 2553 patients in our study, who were divided according to smoking status (active smokers: 512; non-active smokers: 2041). A higher percentage of patients with higher IPF values was observed in smokers, and active smoking was an independent predictor of higher IPF (adjusted OR [95% CI] = 1.59 [1.03 – 2.45] P=0.035). However, higher IPF (according to quartile values) was not associated with the prevalence and extent of CAD (adjusted OR [95% CI] = 0.98 [0.79 – 1.23] P=0.89) and severity of CAD (adjusted OR [95% CI] = 1.03 [0.86 – 1.23] P=0.76).

**Chapter 4** dealt with the impact of metabolic syndrome on MPV and its relationship with CAD in 4730 consecutive patients undergoing PCI. Subjects affected by metabolic syndrome displayed a more pronounced cardiovascular risk profile and more prior cardiac events, and MPV was slightly higher among them compared to patients without (p=0.02), although metabolic syndrome did not emerge as an independent predictor of higher MPV values (adjusted OR [95% CI] = 1.01 [0.84 – 1.22], p=0.93). In the subgroup of metabolic syndrome patients, higher MPV values did not result as an independent predictor of CAD (adjusted OR [95% CI] = 0.79 [0.61 – 1.03], p=0.08) and severe CAD (adjusted OR [95% CI] = 0.82 [0.65 – 1.03], p=0.084).

In **Part 3** we discussed the challenging and intricate matter of platelet aggregation with specific regard to genetic, metabolic and drug determinants of enhanced reactivity among patients with CAD.

**Chapter 5** investigated the potential impact of the single nucleotide polymorphisms rs5751876 (C > T) of the adenosine A2a receptor gene on platelet reactivity in ticagrelor

treated patients. Among the 244 patients included, 174 (71.3%) patients carried polymorphism (T allele), 51 (20.9%) of them in homozygosis (T/T). A lower rate of High on Treatment Residual Platelet Reactivity (HTPR) was observed in homozygotes T/T ( $p=0.03$ ). Taking into account potential confounders, C allele carriage was independently associated with the rate of HTPR on ticagrelor (adjusted OR [95% CI]= 4.63 [1.02 – 21.01],  $p=0.048$ ), suggesting a crucial role of adenosine signaling pathway in ticagrelor-mediated platelet inhibition and the potential significant impact of genetic variants.

**Chapter 6** addressed the topic of serum uric acid variation in patients under dual antiplatelet therapy (DAPT) with ticagrelor or clopidogrel admitted for acute coronary syndrome or elective PCI. A total of 378 patients were included: 145 (38.4%) subjects with clopidogrel and 233 (61.6%) with ticagrelor, in addition to aspirin. As expected, clopidogrel patients had a higher percentage of HTPR than the ticagrelor ones ( $p=0.001$ ), while no differences in creatinine levels were detected. At 1-3 months a significant increase in serum uric acid values was found in the ticagrelor treated patients as compared to the clopidogrel ( $p=0.034$  for absolute changes;  $p=0.018$  for percentage changes). Results were not influenced by variations in renal function. Multivariate analysis confirmed ticagrelor as predictor of increase in uric acid levels (adjusted OR [95% CI] = 2.79 [1.66 – 4.67],  $p<0.001$ ). However, uric acid levels variation did not affect platelet reactivity or HTPR in both clopidogrel and ticagrelor patients.

In **Chapter 7** we investigated the potential impact of Body Mass Index (BMI) on platelet reactivity in 498 patients under DAPT with aspirin, plus either clopidogrel (61.8%) or ticagrelor (38.2%). BMI did not influence the effectiveness of aspirin, while it was associated to a non-significant trend in higher platelet reactivity ( $r=0.08$ ,  $p=0.08$ ) for ADP-

antagonists. Overall, BMI tertile values did not predict HTPR at ADP-test (adjusted OR [95%CI]= 1.19[0.86 – 1.64], p=0.30). However, in the clopidogrel-treated subgroup, significantly higher ADP-mediated aggregation values were found in patients with higher BMI (r=0.14, p=0.023), which resulted as an independent predictor of HRPR (adjusted OR[95%CI]= 1.45 [1.01 – 2.12], p=0.049). On the contrary, no impact of BMI was observed in the ticagrelor-treated subgroup for platelet reactivity (r=-0.036, p=0.62) or the prevalence of HRPR (adjusted OR[95%CI]= 0.73[0.39 – 1.36], p=0.32).

In **Chapter 8** we explored the role of Renin Angiotensin System Inhibitors (RASi) on homocysteine levels and their potential influence on platelet reactivity in DAPT patients. The final cohort was composed of 1210 patients, 862 of whom (71.2%) were on treatment with RASi. Overall, DAPT composition was aspirin + clopidogrel in 566 (46.8%) patients, aspirin + ticagrelor in 428 (35.4%) and aspirin + prasugrel in 216 (17.9%). Median values of homocysteine were higher in patients receiving RASi (p=0.006), which resulted as an independent predictor of higher homocysteine (adjusted OR [95% CI] = 1.40[1.04 – 1.88], p=0.027). No differences were detected in the HTPR rate at the ADP aggregation test when RASi was used (adjusted OR [95% CI] = 1.23 [0.89 – 1.70], p=0.220). Levels of homocysteine were directly related to higher values of platelet reactivity, independently of the DAPT strategy.

**Chapter 9** assessed the potential effect of high intensity statin, atorvastatin or rosuvastatin, and co-administration on platelet aggregation in patients receiving DAPT with aspirin and either clopidogrel or ticagrelor. The majority of the 374 patients included was taking atorvastatin (64.2%) as opposed to rosuvastatin (35.8%). According to statin type, no difference was found in relation to platelet inhibition mediated by aspirin (adjusted OR



[95% CI] = 2 [0.23 – 16.6],  $p = 0.52$ ). In the clopidogrel subgroup (163 patients), rosuvastatin co-administration, in comparison with atorvastatin, was associated with a significantly higher rate of HTPR (55.6% vs 32%, respectively; adjusted OR [95% CI] = 2.69 [1.22 – 5.96],  $p = 0.015$ ). On the contrary, in the 211 ticagrelor treated patients, statin type did not affect the prevalence of HTPR (10.5% vs 11.2%, for rosuvastatin and atorvastatin respectively; adjusted OR [95% CI] = 0.86 [0.34 – 2.22],  $p = 0.76$ )

## **Future directions in the management of platelet reactivity and antiplatelet therapy for patients with coronary artery disease**

Substantial advances have been made in understanding the intricate mechanisms of platelet activation and aggregation, although several questions remain unanswered. While a number of signaling amplifying pathways have been identified and characterized, contrasting results are reported in relation to potential morphologic and functional markers of platelet aggregation, that would allow optimization of antiplatelet therapies in patients with atherothrombotic disease. The recent description of the interaction between the immune system and cardiovascular disease has also shown an active role also for platelets. The interplay between platelets and immunity has been described as biunivocal, with both platelets, stimulating granulocytes and lymphocyte recruitment, and immune cells, in particular neutrophils, promoting platelet activation and participating in thrombus formation. Knowledge in this field is rapidly growing, but several issues still need to be clarified, especially in the selection of new targets aimed at inhibiting platelets, and therefore at reducing an adverse outcome in CAD patients.

Of course, the innumerable assays available in daily clinical practice represent a resource in the assessment of platelet function in countless patients. The multitude of methods, however, prevents full agreement on platelet aggregation cut off to be reached in the clinical decision-making process and limits comparison among studies adopting different approaches. The complexity of reproducing the phenomenon of aggregation in vitro remains a critical challenge. Definite findings on the potential use of platelet function tests to optimize the antiplatelet effect in patients receiving DAPT are not available. Promising results have suggested tailoring antiplatelet therapy with a reduction approach, both

through platelet function tests and genetic guidance, although, so far, general consensus has not been obtained.

Awareness has been raised by evidence of the potential impact of drug co-administration on platelet reactivity, including renin angiotensin system inhibitors and statin, two keystones in the treatment of patients with CAD. The large amount of stimuli and network of signals involved in platelet aggregation result in exposure to potential interference by other drugs, especially in chronic treatment, affecting platelet homeostasis directly or indirectly. In addition to that, drug-drug interactions may also explain impaired platelet inhibition: direct interaction, competitive receptor binding, common cytochrome pathways would affect the eventual platelet inhibition, leading to an increased thrombotic risk. Improvement in reducing cardiovascular mortality in the last decades has globally led to an extended lifespan in patients undergoing PCI, namely polypharmacotherapy.

The conclusive message, from the numerous and occasionally contrasting evidence from platelet research, focusing on the clinical aspects related to patients with CAD receiving antiplatelet treatments is that precise findings may be infeasible. The paradigm to achieve a solution that is valid for the greatest amount of patients should be switched to a treatment whose drug composition is adjusted to the subject, considering not only results from platelet function tests but also metabolic and genetic factors, and polypharmacotherapy. One size does not fit all.

## **Samenvatting en conclusies**

## Samenvatting en conclusies

In dit proefschrift hebben we de belangrijkste aspecten met betrekking tot trombocytenuitstroom bij patiënten met coronaire hartziekte besproken, waarbij we ons richten op markers en voorspellers van trombocytenuitstroom: morfologische parameters, metabolische en genetische factoren zijn onderzocht om de complexe rol van trombocyten bij atherosclerotische ziekte beter te begrijpen.

**Hoofdstuk 1** beschreef de belangrijkste onderzoeksgebieden met betrekking tot de trombocytenuitstroom en probeerde de belangrijkste elementen te identificeren die in de toekomst therapeutische doelen zouden kunnen zijn bij patiënten met een atherothrombotische ziekte. Het overzicht omvat een deel over de morfologie en reactiviteitsbeoordelingen van de trombocyten, de meest uitgebreid bestudeerde tot nu toe, samen met de laatste aspecten in onderzoek: immunologische patronen en genetica, met name micro-RNA.

In **Deel 2** evalueerden we de rol van de morfologische parameters voor trombocyten, waaronder de onvolwassen trombocytenuitstroom (IPF) en het gemiddelde trombocytenuitstroom (MPV) op CAD.

**Hoofdstuk 2**, specifiek, rapporteert de relatie tussen onvolgroeide trombocytenuitstroomspiegels en de prevalentie en omvang van CAD bij 1789 opeenvolgende patiënten die coronaire angiografie ondergaan. De onvolgroeide trombocytenuitstroom (IPF) werd niet geassocieerd met de prevalentie (adjusted OR[95% CI] = 0.93[0.82-1.05], p=0.22) en de mate (adjusted OR[95%CI]=0.99 [0.90-1.1], p=0.88) van

CAD, en daarom mag deze niet over het hoofd worden gezien als een marker van coronaire atherosclerose.

Het doel van **Hoofdstuk 3** was om de impact van roken op de IPF en de relatie met de prevalentie en omvang van CAD te definiëren. In totaal namen we in ons onderzoek 2553 patiënten op, die waren verdeeld naar rookstatus (actieve rokers: 512; niet-actieve rokers: 2041). Een hoger percentage rokers werd waargenomen bij patiënten met hogere IPF-waarden, en actief roken resulteerde in een onafhankelijke voorspeller van hogere IPF (adjusted OR[95%CI]= 1.59[1.03-2.45], p=0.035). De IPF (volgens kwartielwaarden) werd echter niet geassocieerd met de prevalentie en omvang van CAD (adjusted OR[95% CI] =0.98[0.79 – 1.23], p=0.89) en ernstige CAD (adjusted OR[95% CI] = 1.03[0.86 – 1.23], p=0.76).

**Hoofdstuk 4** behandelde de impact van het metabool syndroom op MPV en de relatie met CAD bij 4730 opeenvolgende patiënten die PCI ondergingen. Proefpersonen met metabool syndroom vertoonden een meer uitgesproken cardiovasculair risicoprofiel en eerdere cardiale voorvallen, en MPV werd enigszins onder hen gevonden in vergelijking met patiënten zonder (p=0.02), hoewel het metabool syndroom niet naar voren kwam als een onafhankelijke voorspeller van hogere MPV-waarden (adjusted OR[95% CI] = 1.01 [0.84-1.22], p=0.93). In de subgroep van patiënten met metabool syndroom resulteerden hogere MPV-waarden niet als een onafhankelijke voorspeller van CAD (adjusted OR[95%CI] = 0.79[0.6 - 1.03], p=0.08) en ernstige CAD (adjusted OR[95%CI] = 0.82 [0.65-1.03], p=0.084).

In **Deel 3** bespraken we de uitdagende en ingewikkelde kwestie van trombocytenuitdaging met specifieke aandacht voor genetische, metabole en geneesmiddeldeterminanten van verhoogde reactiviteit bij patiënten met CAD.

**Hoofdstuk 5** onderzocht de mogelijke impact van de enkelvoudige nucleotide polymorfismen rs5751876 (C > T) van het adenosine A<sub>2a</sub> receptorgen op de trombocytenuitdaging bij met ticagrelor behandelde patiënten. 174 (71.3%) van de 244 patiënten droegen het polymorfisme (T-allel), 51 (20.9%) van hen bij homozygose (T/T). Bij homozygoten T/T werd een lagere mate van hoge residuele trombocytenuitdaging (HTPR) tijdens de behandeling waargenomen (p=0.03). Rekening houdend met potentiële confounders, werd het C-allelvervoer onafhankelijk geassocieerd met de snelheid van HTPR op ticagrelor (adjusted OR[95% CI]= 4.63 [1.02 -21.01], p=0.048), wat wijst op een cruciale rol van de adenosinesignaleringsmethode bij door ticagrelor gemedieerde trombocytenuitdaging en de potentiële significante impact van genetische varianten.

**Hoofdstuk 6** behandelde het onderwerp van variatie in serumurinezuur bij patiënten onder duale trombocytenuitdagingstherapie (DAPT) met ticagrelor of clopidogrel die werden opgenomen voor een acuut coronair syndroom of een electieve PCI. In totaal werden 378 patiënten opgenomen, 145 (38.4%) patiënten met clopidogrel en 233 (61.6%) patiënten met ticagrelor, naast aspirine. Zoals verwacht hadden patiënten met clopidogrel een hoger percentage HTPR dan patiënten met ticagrelor (p=0.001), terwijl er geen verschillen in creatininespiegels werden gedetecteerd. Na 1-3 maanden werd een significante stijging in serumurinezuurwaarden gevonden bij met ticagrelor behandelde patiënten in vergelijking met met met clopidogrel behandelde patiënten (p=0.034 voor absolute veranderingen; p=0.018 voor procentuele veranderingen). De resultaten werden niet beïnvloed door

variaties in de nierfunctie. Multivariate analyse bevestigde ticagrelor als voorspeller van verhoging van urinezuurspiegels (adjusted OR[95% CI] = 2.79 [1.66-4.67],  $p < 0.001$ ). De variatie in urinezuurspiegels had echter geen invloed op de trombocytenreactiviteit of HTPR bij zowel clopidogrel- als ticagrelorpatiënten.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten we de mogelijke impact van de body mass index (BMI) op de trombocytenreactiviteit bij 498 patiënten onder DAPT met aspirine plus clopidogrel (61.8%) of ticagrelor (38.2%). BMI had geen invloed op de werkzaamheid van aspirine, terwijl het geassocieerd werd met een niet-significante trend voor een hogere trombocytenreactiviteit ( $r=0.08$ ,  $p=0.08$ ) voor ADP-antagonisten. Over het algemeen voorspelden de BMI-tertielenwaarden geen HTPR van een ADP-test (adjusted OR[95%CI]= 1.19[0.86-1.64],  $p=0.30$ ). Echter, in de met clopidogrel behandelde subgroep werden significant hogere ADP-gemedieerde aggregatiewaarden gevonden bij patiënten met een hogere BMI ( $r=0.14$ ,  $p=0.023$ ), resulterend in een onafhankelijke voorspeller van HRPR (adjusted OR[95%CI]= 1.45 [1.01 -2.12],  $p=0.049$ ). Integendeel, er werd geen effect van BMI waargenomen in de met ticagrelor behandelde subgroep voor trombocytenreactiviteit ( $r= -0.036$ ,  $p=0.62$ ) of de prevalentie van HRPR (adjusted OR[95%CI]= 0.73[0.39 -1.36],  $p=0.32$ ).

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de rol van renine angiotensine systeem remmers (RASi) op homocysteïne niveaus en de mogelijke invloed op de trombocytenreactiviteit bij DAPT-patiënten. Het uiteindelijke cohort bestond uit 1210 patiënten, van wie er 862 (71.2%) behandeld werden met RASi. In totaal was de DAPT-samenstelling aspirine + clopidogrel bij 566 (46.8%) patiënten, aspirine + ticagrelor bij 428 (35.4%) en aspirine + prasugrel bij 216 (17.9%). De mediane waarden van homocysteïne waren hoger bij



patiënten die RASi kregen ( $p=0.006$ ), wat resulteerde in een onafhankelijke voorspeller van hoger homocysteïne (adjusted OR[95% CI] = 1.40[1.04 – 1.88],  $p=0.027$ ). Er werden geen verschillen in HTPR-snelheid bij de ADP-aggregatietest gevonden op basis van het gebruik van RASi (adjusted OR[95%CI] = 1.23 [0.89-1.70],  $p=0.220$ ). Homocysteïnespiegels waren direct gerelateerd aan hogere waarden van de trombocytreactiviteit, onafhankelijk van de DAPT-strategie.

In **Hoofdstuk 9** werd het potentiële effect van statine, atorvastatine of rosuvastatine met een hoge intensiteit op de trombocytenuitstroom beoordeeld bij patiënten die DAPT met aspirine en clopidogrel of ticagrelor kregen. De meerderheid van de 374 geïncludeerde patiënten ging uit van atorvastatine (64.2%) in vergelijking met rosuvastatine (35.8%). Er werd geen verschil gevonden naargelang van het statinetype in relatie tot de trombocytenuitstroom gemedieerd door aspirine (adjusted OR[95%CI] = 2 [0.23 -16.6],  $p = 0.52$ ). In de clopidogrel subgroep (163 patiënten) werd gelijktijdige toediening van rosuvastatine in vergelijking met atorvastatine geassocieerd met een significant verhoogd percentage HTPR (respectievelijk 55.6% versus 32%; adjusted OR[95% CI] = 2.69 [1.22-5.96],  $p = 0.015$ ). Integendeel, bij de 211 met ticagrelor behandelde patiënten had het statinetype geen invloed op de prevalentie van HTPR (10.5% versus 11.2%, voor respectievelijk rosuvastatine en atorvastatine; adjusted OR[95%CI] = 0.86[0.34 – 2.22],  $p = 0.76$ ).

## **Toekomstige aanwijzingen voor de behandeling van trombocytenreactiviteit en trombocytenaggregatietherapie bij patiënten met coronaire hartziekte**

Er is consistente vooruitgang geboekt bij het begrijpen van de ingewikkelde mechanismen van de activering en aggregatie van trombocyten, zelfs als verschillende vragen nog steeds niet zijn beantwoord. Hoewel een aantal signaalversterkingsroutes zijn geïdentificeerd en gekarakteriseerd, worden contrasterende resultaten gerapporteerd in relatie tot potentiële morfologische en functionele markers van trombocytenaggregatie, die het mogelijk zouden maken om trombocytenaggregatietherapieën bij patiënten met atherotrombotische ziekte te optimaliseren. De recente beschrijving van de interactie tussen het immuunsysteem en hart- en vaatziekten heeft ook voor trombocyten een actieve rol laten zien. Het samenspel tussen trombocyten en immuniteit is beschreven als biunivocaal, met zowel trombocyten, stimulerende granulocyten en lymfocytenrekrutering, en immuuncellen, in het bijzonder neutrofielen, het bevorderen van de activering van bloedplaatjes en deelname aan trombusvorming. De kennis op dit gebied groeit snel, maar verschillende kwesties moeten nog worden opgehelderd, speciaal om nieuwe doelen te selecteren om trombocyten te remmen en daardoor de negatieve resultaten bij CAD-patiënten te verminderen.

Het grote aantal tests dat in de dagelijkse klinische praktijk beschikbaar is, is natuurlijk een hulpmiddel om de trombocytenfunctie bij zoveel mogelijk patiënten te beoordelen. Anderzijds bemoeilijkt de veelheid aan methoden een brede overeenstemming te bereiken over trombocytenaggregatie die wordt afgesneden voor klinische besluitvormingsprocessen en de vergelijking tussen studies die verschillende benaderingen hanteren, te beperken. De complexiteit van de reproductie in vitro van het

verschijnsel aggregatie blijft een kritieke uitdaging. Er zijn geen definitieve bevindingen beschikbaar over het mogelijke gebruik van trombocytenfunctietests om het trombocytenaggregatie-remmende effect te optimaliseren bij patiënten die DAPT krijgen. Er zijn veelbelovende resultaten gesuggereerd voor het op maat maken van trombocytenaggregatietherapie in een step-down view, zowel trombocytenfunctietest- als genetisch geleid, zelfs als er tot nu toe geen algemene consensus beschikbaar is.

De waarschuwingen zijn verhoogd door het bewijs van mogelijke effecten van gelijktijdige toediening van geneesmiddelen op de trombocytenreactiviteit, waaronder renine angiotensine systeemremmers en statine, twee sleutelementen in de behandeling van patiënten met CAD. Het hoge aantal stimuli en het web van signalen die in de trombocytenaggregatie worden geïmpliceerd is gevoelig voor aan potentiële interferentie door andere drugs, vooral in chronische behandeling, en beïnvloedt direct of indirect de homeostase van trombocyten. Daarnaast kunnen ook geneesmiddelinteracties een verstoorde remming van de trombocyten verklaren: directe interactie, competitieve receptorbinding, gemeenschappelijke cytochromroutes zouden de uiteindelijke remming van de trombocyten beïnvloeden, wat zou leiden tot een verhoogd trombotisch risico. De verbetering in het verminderen van cardiovasculaire mortaliteit in de laatste decennia heeft wereldwijd geleid tot een hogere leeftijd van patiënten die PCI ondergaan en, dus, gekenmerkt door een polyfarmacotherapie.

De sluitende boodschap van het talrijke en soms contrasterende bewijs in trombocytenonderzoek, gericht op klinische aspecten met betrekking tot patiënten met CAD en die trombocytenaggregatieremmers krijgen, is dat definitieve zinnen onwerkbaar kunnen zijn. Het paradigma om de oplossing te bereiken die werkt voor zo mogelijk

patiënten, moet worden verschoven naar een behandeling die gepersonaliseerd is in de samenstelling van het geneesmiddel, rekening houdend met niet alleen de resultaten van trombocytenfunctietests, maar ook metabole en genetische factoren en de polyfarmacotherapie. Een maat past niet iedereen.