

Towards personalized antiplatelet therapy

Citation for published version (APA):

Bouman, H. J. (2012). *Towards personalized antiplatelet therapy*. Maastricht University Press.
<https://doi.org/10.26481/dis.20120322hb>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120322hb](https://doi.org/10.26481/dis.20120322hb)

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.

Towards personalized antiplatelet therapy

Heleen J. Bouman

Nederlandse samenvatting



De toevoeging van de bloedplaatjesaggregatieremmer clopidogrel aan behandeling met aspirine verlaagt het aantal trombotische complicaties in patiënten die een coronaire stentimplantatie ondergaan. Echter, een gemiddelde verbetering op populatieniveau betekent niet dat elke persoon evenveel baat heeft bij het gebruik van clopidogrel. Ongeveer 30% van de patiënten heeft namelijk een hoge plaatjesreactiviteit ondanks gebruik van clopidogrel (*high on-treatment platelet reactivity*) en daardoor een hoger risico van trombotische complicaties. Nieuwe bloedplaatjesremmers zoals prasugrel en ticagrelor, onderdrukken de bloedplaatjesreactiviteit sterker dan clopidogrel, wat de kans op trombotische complicaties verder verlaagt. Dit gaat echter ten koste van de veiligheid door een verhoogde kans op bloeding, de belangrijkste bijwerking van bloedplaatjesaggregatieremmers. Het individualiseren van bloedplaatjesremmende therapie beoogt met behulp van determinanten van de respons op clopidogrel de keuze voor een bloedplaatjesremmer te begeleiden, om zo de effectiviteit en veiligheid van bloedplaatjesremmende therapie te optimaliseren.

Deel 1 van dit proefschrift beschrijft *high on-treatment platelet reactivity* als een belangrijke risicofactor voor trombotische complicaties. In hoofdstuk 1 wordt beschreven dat patiënten met een vroege coronaire stenttrombose (≤ 30 dagen na stentimplantatie) ondanks behandeling met clopidogrel en aspirine een hogere bloedplaatjesreactiviteit vertonen dan patiënten bij wie eerder ook een stent werd geïmplant maar die geen stenttrombose kregen. Daarentegen resulteerde het gebruik van clopidogrel wel in normale plaatjesremming bij patiënten met late stenttrombose, hoewel deze patiëntgroep minder goed op aspirine reageerde en vaker een gecombineerde verminderde gevoeligheid voor aspirine en clopidogrel vertoonde. Cangrelor is een van de nieuw ontwikkelde bloedplaatjesremmers met een sterkere plaatjesremmende werking dan clopidogrel. Zoals beschreven in hoofdstuk 2, verlaagt cangrelor de bloedplaatjesreactiviteit en vermindert het de mate van interindividuele variatie in bloedplaatjesreactiviteit in met clopidogrel voorbehandelde patiënten die electieve stentimplantatie ondergaan. Het bewijs van het concept dat sterkere plaatjesremming het aantal trombotische complicaties verlaagt, werd geleverd door de TRITON en PLATO studies, waarin respectievelijk prasugrel en ticagrelor werden vergeleken met clopidogrel. Het bepalen of een patiënt voldoende reageert op clopidogrel door vast te stellen of er sprake is van *high on-treatment platelet reactivity*, vereist een uniform analyseprotocol omdat testgerelateerde variabelen de uiteindelijke mate van plaatjesreactiviteit beïnvloeden. Hoofdstuk 3 en 4 demonstreren dat het gebruik van de anticoagulantia hirudine en PPACK resulteert in een lager testresultaat vergeleken met citraat, het meest gebruikte anticoagulans om vroegtijdig stollen van bloed in de afnamebuis tegen te gaan. Daarom kunnen afkapwaarden die patiënten categoriseren naar hoge of normale plaatjesreactiviteit die werden vastgesteld voor bloedmonsters afgenomen in citraat, niet worden toegepast voor bloedmonsters afgenomen in andere anticoagulantia dan citraat.

Een veelvoud aan bloedplaatjesfunctietesten met het specifieke doel de respons op clopidogrel te meten, is tegenwoordig beschikbaar. In deel 2 van dit proefschrift wordt geïdentificeerd welke van de beschikbare testen bij voorkeur gebruikt dient te worden bij het individualiseren van bloedplaatjesremmende therapie. Plaatjesreactiviteit zoals gemeten met de op *shear-stress* gebaseerde IMPACT-R correleert niet met de op aggregatie gebaseerde, gouden standaard LTA en de flowcytometrische VASP-test in hoofdstuk 5. De op aggregatie gebaseerde LTA (met 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP als agonist) en de VerifyNow P2Y₁₂-assay, evenals de flowcytometrische VASP-assay correleerden het best met maximale plasmaconcentraties van de actieve metabooliet van clopidogrel na inname van

een oplaaddosis van 600 mg door patiënten met stabiel coronairlijden (hoofdstuk 6). De prospectieve POPular-studie evalueerde een reeks plaatjesfunctietesten met betrekking tot hun vermogen tot het voorspellen van de klinische uitkomst van 1069 met clopidogrel en aspirine behandelde patiënten die een electieve stentimplantatie ondergingen. Hoofdstuk 7 laat zien dat de op aggregatie gebaseerde testen LTA (zowel 5 als 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP geïnduceerd), de VerifyNow P2Y₁₂-assay en de PlateletWorks significant een bij benadering tweemaal zo groot risico op trombotische complicaties voorspelden. Geen van de onderzochte bloedplaatjesfunctietesten kon het optreden van bloedingen voorspellen. Op aggregatie gebaseerde testen hebben dus de voorkeur in het monitoren van clopidogrel behandeling.

In deel 3 werd onderzocht of de interindividuele diversiteit in bloedplaatjesreactiviteit toegeschreven kan worden aan polymorfisme van het gen dat codeert voor de P2Y₁₂-receptor op bloedplaatjes. We gebruikten een uitgebreide benadering om P2Y₁₂-haplotypes te relateren aan de respons op P2Y₁₂-remming. Haplotypes C en D waren geassocieerd met een slechtere *in vitro* respons op cangrelor in 254 gezonde personen, terwijl haplotypes E en F en hun gemeenschappelijke htSNP rs6787801 resulteerden in lagere plaatjesreactiviteit in 1069 met clopidogrel behandelde patiënten die electieve stentimplantatie ondergingen (hoofdstuk 8 en 9, respectievelijk). Dit laatste cohort werd gedurende 1 jaar vervolgd, maar de waargenomen lagere bloedplaatjesreactiviteit resulteerde niet in een significante afname van trombotische complicaties of toename van bloedingscomplicaties (hoofdstuk 10).

Deel 4 van dit proefschrift onderzoekt de plaats van farmacokinetische determinanten van de respons op clopidogrel. Omdat metabole omzetting naar een actieve metaboliet vereist is voor het bloedplaatjesremmend effect van clopidogrel, worden farmacokinetische variabelen gezien als de primaire bron van de interindividuele variatie in de respons op clopidogrel. Vooral het leverenzym CYP2C19 staat in de aandacht, omdat het betrokken zou zijn bij beide stappen van de metabole activatie van clopidogrel. Genetische varianten die resulteren in een verminderde functie van het enzym werden in eerdere onderzoeken in verband gebracht met lagere plasmalevels van de actieve metaboliet van clopidogrel, hogere plaatjesreactiviteit en meer trombotische complicaties in met clopidogrel behandelde patiënten. Hoofdstuk 11 laat zien dat het genetische polymorfisme CYP2C19*2 - dat 95% van de genetische varianten resulterend in verminderde activiteit van CYP2C19 representeert - slechts 5% verklaart van de interindividuele variatie in plaatjesreactiviteit in met clopidogrel behandelde patiënten die electieve PCI ondergaan. Met gebruik van *in vitro* humane microsomen waarin CYP2C19 tot expressie wordt gebracht, laten we zien dat CYP2C19 niet direct betrokken is bij de omzetting van clopidogrel naar de inactieve intermediaire metaboliet 2-oxo-clopidogrel, noch bij vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel (hoofdstuk 12). Ten slotte beschrijft hoofdstuk 13 een uitgebreide *metabolomics* studie met het doel de volledige metabole route van clopidogrel in kaart te brengen. Het bleek dat PON-1 de omzetting van 2-oxo-clopidogrel naar de actieve metaboliet van clopidogrel katalyseert. Deze stap was snelheidsbepkend, wat PON-1 de belangrijkste determinant maakt van de generatie van de actieve metaboliet van clopidogrel. Patiënten met lage PON-1 activiteit of dragers van de Q192-variant welke is geassocieerd met lagere PON-1 activiteit, hebben een groter risico van stenttrombose.