

Implementing pharmacogenetics to personalize antiplatelet therapy after myocardial infarction

Citation for published version (APA):

Claassens, D. M. F. (2021). *Implementing pharmacogenetics to personalize antiplatelet therapy after myocardial infarction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211203dc>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211203dc](https://doi.org/10.26481/dis.20211203dc)

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

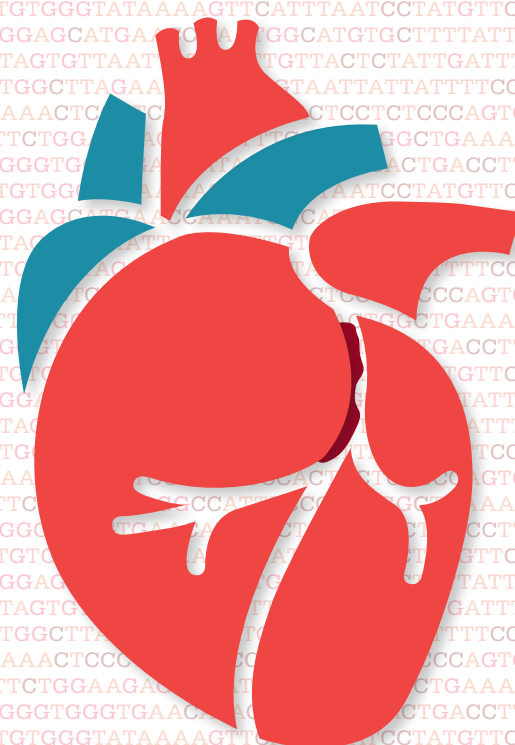
Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting



Plaatjesaggregatie remmers worden voorgeschreven aan patiënten met een myocardinfarct om de kans op een recidief te verkleinen. Patiënten worden behandeld met duale antiplaatjes therapie, bestaande uit aspirine en een P2Y₁₂ remmer. De Europese en Amerikaanse richtlijnen geven daarbij de voorkeur aan de sterkere P2Y₁₂ remmers ticagrelor of prasugrel in plaats van clopidogrel, omdat mensen die behandeld worden met deze sterkere middelen minder kans hebben op ischemische events zoals stent trombose, myocardinfarcten, herseninfarcten en overlijden. Behandeling met deze sterkere P2Y₁₂ remmers geeft echter ook een grotere kans op bloedingen. Ook bloedingen kunnen ernstige gevolgen hebben en zijn geassocieerd met slechtere uitkomsten, zoals bijvoorbeeld overlijden. Het is daarom belangrijk om deze te voorkomen.

Clopidogrel is een pro-drug welke gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 iso-enzymen om actief te worden. Het belangrijkste enzym in dit proces is het CYP2C19 enzym. Dit enzym wordt gecodeerd door het *CYP2C19* gen. Ongeveer 1/3 van de Kaukasische bevolking draagt allelen van het gen waardoor de metabolisering minder goed verloopt, zogenaamde verlies-van-functie allelen. Het *2 allel en in mindere mate het *3 allel zijn hiervan verreweg de meest voorkomende allelen. In dit proefschrift is onderzocht of een strategie waarbij gebruik wordt gemaakt van een genetische test voor het *CYP2C19* gen leidde tot minder bloedingen zonder dat er meer ischemische events waren. Dit werd vergeleken met de uitkomsten van een standaardbehandeling waarbij iedereen behandeld werd met ticagrelor of prasugrel. In de genotype-gestuurde strategie behandelden we patiënten die drager waren van verlies-van-functie allelen met ticagrelor of prasugrel, terwijl mensen die geen drager waren behandeld werden met clopidogrel. Daarnaast is gekeken of deze strategie praktisch haalbaar is in de praktijk en of deze strategie kosteneffectief is. Tenslotte is ook gekeken of er een nieuwe oplaaddosis van clopidogrel moet worden gegeven als er gede-escalaerd wordt van ticagrelor of prasugrel naar clopidogrel.

De inleiding van dit proefschrift bestaat uit **hoofdstuk 1** en **hoofdstuk 2**. Hoofdstuk 1 bevat een review waarin werd ingegaan op de grondgedachte achter het gebruik van *CYP2C19* genetische testen. Het beschrijft zowel onderzoek naar het escaleren van antiplaatjes therapie (switchen van clopidogrel naar ticagrelor of prasugrel wanneer iemand drager is van verlies-van-functie allelen) als naar het de-escaleren van antiplaatjes

therapie (switchen van ticagrelor of prasugrel naar clopidogrel als iemand geen drager is van verlies-van-functie allelen). In hoofdstuk 2 werd in een review specifiek ingegaan op het de-escaleren. Dit kan op drie verschillende manieren; 1) zonder te testen; 2) door gebruik te maken van plaatjes functie testen; en 3) door gebruik te maken van genetische testen. Op basis van drie verschillende gerandomiseerde onderzoeken hebben al deze methoden dezelfde klasse IIb indicatie gekregen (er kan overwogen worden deze strategie te gebruiken), in de laatste European Society of Cardiology (ESC) richtlijn voor patiënten met een acuut coronair syndroom zonder persisterende ST-segment elevaties. Echter, op basis van enkele andere onderzoeken, zoals de recent gepubliceerde TAILOR PCI en de oudere TRITON TIMI 38 studie, lijkt de-escaleren zonder gebruik te maken van een test niet de beste optie bij alle patiënten, met name bij dragers van *CYP2C19* verlies-van-functie allelen. Verder beschrijft de review de voor- en nadelen van een genetische test ten opzichte van een plaatjesfunctie test en op welke strategie gevolgd moet worden als er gede-escalaerd wordt.

Haalbaarheid van het implementeren van *CYP2C19* genetisch testen

In **hoofdstuk 3** werd de haalbaarheid van het implementeren van *CYP2C19* testen in de praktijk beschouwd, op basis van twee verschillende cohorten. Het ene cohort bestond uit 2556 patiënten uit de POPular Risk Score (PRiS) studie en het andere cohort bestond uit 1038 patiënten uit de POPular Genetics studie. De PRiS was een prospectieve registratie-studie uitgevoerd in één centrum en includeerde patiënten die een electieve percutane coronaire interventie (PCI) ondergingen. Bij alle patiënten werd bloed afgenomen en dit werd drie keer per dag in het farmacogenetisch lab getest op de aanwezigheid van de *CYP2C19**2 en *3 verlies-van-functie allelen. De POPular Genetics studie was een gerandomiseerde studie en includeerde patiënten met een ST-segment elevatie myocardinfarct die een primaire PCI ondergingen. In de interventiegroep werden patiënten op dezelfde allelen getest als in de PRiS studie. Testen werden in het coördinerende centrum volgens dezelfde methode uitgevoerd als in de PRiS studie of patiënten werden in het eigen ziekenhuis getest door gebruik te maken van een point-of-care (POC) systeem. In de PRiS was de mediane tijd van bloedafname tot de uitslag ruim 4 uur. In de POPular Genetics was de tijd van randomisatie tot het bekend worden van het *CYP2C19* genotype iets meer dan 2 uur wanneer patiënten in het eigen ziekenhuis getest werden, zowel bij tests via het lab als via het POC-systeem. In beide studies

was bij meer dan 90% van de patiënten de uitslag binnen 24 uur bekend. Bij het POC-systeem was ongeveer 8% van de uitslagen niet conclusief, waardoor de test opnieuw gedaan moest worden. Toch heeft het gebruik van POC-systemen voordelen doordat er minder training, apparatuur en infrastructuur vereist is. Daarnaast kunnen deze testen 24 uur per dag worden gebruikt, bijvoorbeeld door verpleegkundige of personeel op de hartkatheterisatie kamers. Als ze in de klinische praktijk worden gebruikt kan de uitslag al binnen 1 uur bekend zijn. Medicatie kan dan al volgens een *CYP2C19* genotype-gestuurde strategie worden aangepast zodra een patiënt de hartkatheterisatie kamer verlaat.

Klinische uitkomsten bij het gebruik van een *CYP2C19* genotype-gestuurde strategie

De primaire klinische uitkomsten van de POPular Genetics studie werden beschreven in **hoofdstuk 4**. In de POPular Genetics studie werden 2488 patiënten gerandomiseerd naar een standaardbehandeling met ticagrelor of prasugrel (n=1246) of naar een genotype-gestuurde strategie (n=1242). In de genotype-gestuurde strategie werden patiënten die dragers waren van een *CYP2C19**2 of *3 allel behandeld met ticagrelor of prasugrel en patiënten die geen dragers waren met clopidogrel. Deze verandering in medicatie gebeurde binnen 48 uur na de primaire PCI en follow-up van het onderzoek liep tot 12 maanden na de primaire PCI. De genotype-gestuurde groep was non-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling met betrekking tot de eerste co-primaire uitkomst bestaande uit overlijden, myocardinfarct, stent trombose, cerebrovasculair accident (CVA) en grote bloedingen gedefinieerd volgens Platelet Inhibition and Patient Outcome (PLATO) (HR 0.87, $P_{\text{non-inferieur}} < 0.001$). De genotype-gestuurde strategie was superieur met betrekking tot de tweede co-primaire uitkomst bestaande uit PLATO grote en kleine bloedingen (HR = 0.78, P = 0.04). Dit werd voornamelijk veroorzaakt door een vermindering van het aantal kleine bloedingen.

In **hoofdstuk 5** werden twee verschillende patiëntengroepen met elkaar vergeleken, namelijk patiënten die geen drager zijn van verlies-van-functie allelen behandeld met clopidogrel en patiënten die behandeld zijn met ticagrelor of prasugrel. Er werd gekeken naar dezelfde eindpunten als genoemd in de POPular Genetics studie. Er werden 2429 patiënten geïncludeerd, waarvan er 821 werden behandeld met clopidogrel en 1608 met ticagrelor of prasugrel. Er werd geen verschil gezien in het aantal

ischemische uitkomsten (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, stent trombose en CVA) tussen beide groepen (HR = 1.14, P = 0.62) en er was een significante vermindering van het aantal (meestal kleine) bloedingen (HR = 0.74, P = 0.03).

Omdat leeftijd een onafhankelijke voorspeller is voor onvoldoende plaatjesremming bij patiënten die behandeld worden met clopidogrel, is in **hoofdstuk 6** specifiek gekeken naar oudere patiënten. Een deel van de patiënten uit deze analyse komt uit de POPular Age studie, waarin patiënten van 70 jaar en ouder met een niet-ST-segment elevatie myocardinfarct of instabiele angina pectoris werden geïncludeerd. Zij werden gerandomiseerd tussen clopidogrel enerzijds of ticagrelor of prasugrel anderzijds. Vooraf werd geen genetische test verricht, maar bij de patiënten waar bloed van beschikbaar was werd aan het einde van het onderzoek getest op de *CYP2C19**2 en *3 verlies-van-functie allelen. Deze patiënten werden gecombineerd met de patiënten van 70 jaar en ouder uit de POPular Genetics studie en net als in hoofdstuk 5 werden patiënten zonder verlies-van-functie allelen behandeld met clopidogrel vergeleken met patiënten behandeld met ticagrelor. In totaal waren er 991 patiënten, 401 behandeld met clopidogrel en 590 met ticagrelor. In deze kleinere groep met ouderen waren er vergelijkbare resultaten als bij de gehele groep, echter was het verschil in bloedingen niet statistisch significant (ischemische uitkomsten HR = 1.00, P = 0.98, bloedingen HR = 0.83, P = 0.23). Tevens gaf leeftijd in de subgroep analyse van de POPular Genetics geen significante interactie. Daarom lijkt ook bij ouderen het gebruik van een *CYP2C19* genotype strategie voordelen te hebben.

Heeft het *CYP2C1917 allel een versterkende werking**

Hoewel het grootste deel van dit proefschrift zich focust op verlies-van-functie allelen, zijn er ook onderzoekers die beargumenteren dat het veel voorkomende *17 allel zorgt voor een sterkere werking van clopidogrel. In **hoofdstuk 5** werd daarom ook bekeken of dit effect zich zou uiten in klinische uitkomsten. In deze subgroep analyse zijn 732 patiënten geïncludeerd die behandeld waren met clopidogrel en die geen drager waren van een verlies-van-functie allel. Hiervan waren er 312 patiënten drager van één of twee *17 allelen en 420 patiënten hadden het *1/*1 genotype. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor het bestaan van een versterkende werking van het *17 allel. Er werd een vergelijkbaar aantal ischemische uitkomsten gezien in beide groepen (HR = 0.95, P =

0.90) en een niet significant lager aantal bloedingen in *17 dragers (HR = 0.74, P = 0.21). Als er een versterkende werking zou zijn, zou juist verwacht worden dat er meer bloedingen zijn en minder ischemische uitkomsten.

Kosteneffectiviteit van het implementeren van een CYP2C19 genotype-gestuurde strategie

Hoofdstuk 7 behandelde de kosteneffectiviteit van het invoeren van een *CYP2C19* genotype-gestuurde strategie vergeleken met een standaardbehandeling met ticagrelor of prasugrel. In de analyse werden twee cohorten van elk 1000 patiënten, gebaseerd op de POPular Genetics studie, met elkaar vergeleken. Patiënten doorliepen eerst een 1-jaars beslisboom gebaseerd op de studie en kwamen daarna in een levenslang Markov model om kosten en effecten te simuleren. In de basisanalyse leidde de genotype-gestuurde strategie tot een toename in quality-adjusted life-years (QALYs) van 8.98 en een afname in de kosten van €725,550.69 euro per 1000 patiënten. Ook in verschillende scenario analyses, onder andere een waarin de medicijn kosten gelijk waren om de generieke beschikbaarheid van ticagrelor en prasugrel te simuleren, bleef de genotype-gestuurde strategie kosteneffectief.

Heropladen met clopidogrel na het switchen van P2Y12 remmers

In **hoofdstuk 8** werd gekeken of het gebruik van een nieuwe oplaaddosis van de clopidogrel, zoals wordt aangeraden in de huidige richtlijnen, effect heeft op de uitkomsten in de week na het myocardinfarct. Er waren 516 patiënten die geen oplaaddosis kregen en 172 patiënten die wel een oplaaddosis van 300mg of, in de meeste gevallen, 600mg kregen. In de groep die wel een oplaaddosis kreeg, ontwikkelde niemand een bloeding of een ischemische uitkomst, terwijl in de groep zonder oplaaddosis vier patiënten een ischemische uitkomst en drie patiënten een bloeding hadden. Doordat dit slechts kleine groepen zijn en de groepen niet gerandomiseerd waren kunnen er geen harde conclusies aan worden verbonden, maar het geven van een nieuwe oplaaddosis lijkt veilig.