

Szakmai beszámoló

A kombinált trombocita aggregáció gátló (TAG) kezelés alapvető fontosságú a koronária intervención átesett betegeknél, a recidív trombotikus szövődmények kivédésére. A jelenleg kiterjedten használt aszpirin és clopidogrel kezelés mellett azonban jelentős, egyének közötti különbségek észlelhetők a maradék trombocita-reaktivitás (RPR) mértékében. A magas RPR (HRPR) fokozott rizikót jelent PCI után a miokardiális infarktus, halál, stent trombózis tekintetében, emiatt a terápia optimalizálása ebben a betegcsoportban nagy jelentőségű. Az emelt dózisú clopidogrel kezelés hatékonyságát elsősorban farmakológiai vizsgálatok igazolták, a magasabb telítő-, és/vagy fenntartó dózis klinikai előnye tisztázatlan. A fokozott TAG hatékonysággal előnyeit fokozott vérzési rizikó kíséri. Mivel a vérzéses szövődmények a klinikai kimenetel szempontjából azonos prognosztikai értékűek az ischémias eseményekkel, megelőzésük is kiemelt fontosságú. Bár az egyénre szabott, megfelelő hatékonyságú és kellően biztonságos TAG terápiás protokollal kapcsolatos igény általánosan elfogadott, ez jelenleg nem megoldott. Ennek okaként a magas RPR-t kialakító tényezők ismeretének hiánya, a mérési módszerek heterogenitása valamint a klinikai végpontú vizsgálatok hiánya jelölhető meg. Pályázatunk célja egy klinikai-laboratóriumi és genetikai alapon összeállított TAG monitorozási algoritmus felállítása volt, mely lehetővé teszi a HRPR betegek azonosítását, a HRPR okainak részletes feltárását és ezzel az egyéni igényekhez alakított TAG kezelés beállításával a klinikai eredmények javítását teszi lehetővé.

A pályázat lezárt időszakában elvégeztük a kutatási tervben részletezett, a koronária angioplasztikán átesett betegek magas vérlemezke-reaktivitásához vezető klinikai és genetikai tényezők vizsgálatához, és a beteg egyéni igényeihez alakított trombocita-aggregációgátló protokoll kialakításához szükséges anyaggyűjtést. A vizsgálati tervvel összhangban klinikai vizsgálatok szervezését és lefolytatását kiviteleztük a megfelelő adatbázis létrehozásához szükséges ismeretanyag gyűjtése céljából, szisztematikus irodalomkutatáson alapuló meta-analíziseket végeztünk, valamint összefoglaló közleményekkel, magyar és nemzetközi szakértői dokumentumok összeállításával járultunk hozzá a trombocita aggregációgátló kezelés algoritmusának javításához. A részletes munkatervben részletezett trombocita micropartikulum mennyiségi és funkcionális mérésekkel kapcsolatban az anyaggyűjtést elvégeztük a beszerzés nehézségei miatt a laboratóriumi vizsgálatok késedelmet szenvedtek. Ezek kiértékelését a pályázat lezárását követően tudjuk elvégezni, illetve eredményeinket publikálni.

Klinikai vizsgálatok:

- 200 beteg bevonásával prospektív randomizált placebo kontrollált vizsgálatot végeztünk (NCT00638326, DOSER vizsgálat) a magas trombocita reaktivitást (HPR) mutatóbetegeknél szelektíven alkalmazott, magasabb fenntartó clopidogrel dózis klinikai hatékonyságának vizsgálatára. A vizsgálatba korábban clopidogrel kezelést

nem kapó, tervezett koronária intervención átesett 1278 beteg került szűrésre és 200 a vizsgálati kritériumoknak megfelelő beteg bevonásra. Az ADP stimulált optikai aggregometria alapján magas trombocita reaktivitású betegek (HPR) közt 1:1 arányú 75 mg és 150 mg fenntartó dózisa történő randomizációt végeztünk. A bevont 200 betegnél a vizsgálati gyógyszerelést 4 hétig tartottuk fenn, majd 75 mg clopidogrel adására tértünk át. A vizsgálatba került betegeket 12 hónapig követtük. Eredményeink alapján a 150 mg dózis szignifikánsan csökkentette trombocita reaktivitást a HPR esetén. A magasabb fenntartó dózisú csoportban a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus ($p=0.04$) valamint a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus ($p=0.01$) és a célérrevaszkularizáció kompozit végpontjának szignifikáns csökkenését észleltük. (Aradi et al Eur J Clin Invest 2012)

- A fenti vizsgálatban résztvevő betegeknél elvégeztük a cytochrome 2C19 (CYP2C19) funkcióvesztő (loss-of-function (LOF) és funkció-nyerő (gain-of-function (GOF) allél variánsának valamint az ABCB1 single nucleotid polymorphismusának genotypizálását (SNPs) a genetikai predispozíciónak az emelt dózisú clopidogrel alkalmazása esetén megfigyelhető trombocita reaktivitásra kifejtett hatására. Ebben a vizsgálatban igazoltuk a gén-dózis hatás jelenlétét. Egy CYP2C19 LOF allél hordozásának rizikója a vad típussal megegyezett, míg a homozygóta LOF allélek esetén azonban a kemény kardiológia végpontok gyakoriságnövekedésének 7-szeres rizikóját igazoltuk. Az ABCB1 3435 és 2677 SNP esetén nem találtunk statisztikailag gyakoribb adverz esemény előfordulást, azonban gyakoribb volt a HPR a C/C mint a 3435 C/T vagy T/T genotípusok esetén. (Rideg et al Pharmacogenomics 2011). A PON-1 polymorphismus eredményeink alapján nem befolyásolta a betegek klinikai kimenetét és az aggregációgátlás mértékét. Ez az adat összhangban van a PON-1 Meta-analízis Munkacsoport által a témában végzett analízis eredményével, melynek elkészítésében munkacsoportunk is részt vett. (Reny JL et al. J Thromb Haemost 2012) *
- A Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikáján 2011 szeptember és 2012 augusztusa közt akut koronária szindrómán átesett 741 beteg bevonásával készült regiszter elemzése alapján a magas trombocita reaktivitású betegekben prasugrel alkalmazásával hatékonyabb aggregációgátlás érhető el mint magas dózisú clopidogrel mellett ($p<0.0001$). A halálozás, myocardiális infarctus, stent trombózis és stroke kompozit végpontja a normális trombocita reaktivitású betegekhez képest jelentősen magasabb arányban fordult elő clopidogrel kezelés mellett (HR: 2.27[1.45-3.55], $p<0.0001$), míg ez nem volt jelentősen emelkedett a prasugrellel kezelt csoportban (HR: 0.90[0.44-1.81], $p=0.76$). A vérzések tekintetében a gyakoriság emelkedését észleltük a magas dózisú clopidogrel de nem a prasugrel csoportban. (BARC type 3/5 (HR: 2.09[1.05-4.17], $p=0.04$ és HR: 0.45, [0.11-1.91], $p=0.28$). (Aradi et al J Am Coll Cardiol 2014)

- Az emelt dózisú clopidogrel és a prasugrel magas trombocita reaktivitású betegekben kifejtett hatékonyságát vizsgáló multicentrikus PÉCS-HPR vizsgálat lezárásra került. Jelenleg a követési adatok feldolgozása megtörtént, a klinikai adatokat összefoglaló absztrakt nemzetközi kongresszuson történő bemutatásra elfogadásra került (American College of Cardiology ACC 2015 San Diego, USA) Jelenleg a kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok végzése és a közlemény összeállítása folyik.

Szisztematikus irodalomkutatáson alapuló meta-analízisek:

- az ismételt, vagy emelt dózisú clopidogrel, prasugrel vagy glycoprotein IIb/IIIa gátló alkalmazásának, vagyis az intenzifikált thrombocyta aggregáció gátló kezelés hatásosságának és biztonságosságának meghatározására, szemben a standard dózisú clopidogrel alkalmazásával. Az ide vonatkozó irodalom áttekintése során 2008 és 2011 között 4213 beteget magába foglaló 10 klinikai tanulmányt elemeztünk. Az intenzifikált protokoll alkalmazása a cardiovascularis halálozás, a stent trombózis és a miokardialis infarktus előfordulását szignifikánsan csökkentette ($p < 0.01$). Az intenzifikált, illetve a standard dózisú kezeléseket összehasonlítva nem volt különbség a vérzéses szövődmények tekintetében ($p = 0.44$). **(Aradi et al. Int J Cardiol 2013)** Ezen eredmények azt támasztják alá, hogy a HPR egy befolyásolható kockázati faktor PCI után, és az intenzifikált P2Y12 ADP- receptor gátló kezelés csökkentheti a thromboticus zövédmények előfordulását HPR betegekben.
- 31 286 beteget vizsgáló 7 prospektív randomizált vizsgálat analízise alapján az akut koronária szindróma esetén a kombinált aggregációgátló kezelés kiegészítéseként alkalmazott új generációs orális antikoagulánsok alkalmazása az ischemiás végpontok mérsékelt csökkenésével jár, amit a vérzéses szövődmények gyakoriságának drasztikus (OR: 3,03; 95% CI, 2,20-4,16 $P < 0.001$) emelkedése kísér. A net klinikai eredmény (OR 0,98; 95% CI, 0,90-1,06; $P = 0.57$) nem támasztja alá az új generációs antikoagulánsok ilyen irányú alkalmazását. **(Komócsi et al. Arch Int Med. 2012)**
- 54,054 beteget vizsgáló 12 prospektív randomizált vizsgálat analízise alapján az apixaban kezelés esetében nem igazolódott a kontrollcsoporttal összevetve az akut koronária szindróma kialakulásának magasabb rizikója. (OR: 0.90; 95% CI) 0.77-1.05; $p = 0.17$) míg az ösztörtalitás és a vérzéses események adatai kedvezőbbek voltak. **(Tornyos A et al. Thromb Thromb 2014)**
- A akut koronáriszindróma miatt kettős trombocita aggregációgátló kezelést kapó betegekben végzett 107473 beteg 9 nagy vizsgálat meta-analízise alapján az intenzifikált P2Y12 gátló terápia (prasugrel és ticagrelor alkalmazásával) a clopidogrelhez képest addicionális előny volt kimutatható a kardiovaszkuláris halálozás (OR 0.86; 95%CI 0.78-0.94, $p = 0.002$) és a miokardiális infarctus tekintetében (OR: 0.83; 95%CI 0.74-0.93, $p < 0.001$). Ezzel szemben a stroke és az intrakraniális vérzés gyakorisága nem változott érdemben (OR: 1.06; 95%CI 0.88-1.26, $p = 0.55$ és OR: 1.16; 95%CI 0.75-1.81; $p = 0.49$) **(Aradi et al Thromb Haemost 2013)**

- A clopidogrel terápiában részesült szívműtéten átesett betegek klinikai kimenetelével kapcsolatban húszt, összesen 23.668 beteget tartalmazó tanulmányt elemeztünk. Ezen utánkövetéses vizsgálatok meta-analízise igazolta, hogy a szívsebészeti beavatkozás előtt megkezdett clopidogrel kezelés fokozza a jelentős vérzés kockázatát és statisztikailag szignifikáns módon növeli a postoperatív halálozást. (**Vorobcsuk et al. Int J Cardiol 2012**)

Összefoglaló közlemények klinikai útmutatók:

Több közleményben elemeztük az egyéni igényekhez szabott aggregációgátló kezelés témájában ezidáig elérhető adatokat (**Aradi D, Komócsi A Platelets 2012**)(**Aradi et al. Interv Med Appl Sci 2011**). Célul tűzve ki az aggregációgátlás mérésének magyarországi gyakorlatának egységesítését a méréssel kapcsolatos ismereteket egy szakértői konszenzusközleményben foglaltuk össze. (**Komócsi et al, Cardiologia Hung. 2011**) Munkacsoportunk kezdeményezésével egy európai szakértői konszenzusközleményt állítottunk össze az aggregációgátlás mértékének mérésével kapcsolatos ismeretekről (**Aradi et al Eur Heart J 2014**), illetve részt vettünk az amerikai hasonló témájú ajánlás megszövegezésében. (**Tantray et al J Am Coll Cardiol 2013**)**

* Reny JL, Combescure C, Daali Y, Fontana P; PON1 Meta-Analysis Group: Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2012 Jul;10(7):1242-51. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04756.x. Review.

** Tantray US, Bonello L, Aradi D et al.: Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 17;62(24):2261-73