

Dr. Kerkovits Gábor MSc. klinikai főorvos
SE ÁOK Érsebészeti Klinika, Budapest



Thrombocyta funkciók tesztek összehasonlítása koszorúér sztent beültetésén átesett betegekben a klinikai prognózis meghatározása céljából

Nicoline J. Breet; Jochem W. van Werkum; Heleen J. Bouman; et al.
JAMA 2010;303(8):754-762

Módszer

Beválasztási kritériumok

A tanulmányba bizonyított koszorúér betegségben szenvedő betegeket vontak be, akiknél elektív koszorúér-tágítást terveztek sztent beültetéssel. A clopidrogel előkezelés az alábbiak szerint történt: vagy napi 75 mg több mint 5 napon át, vagy 300 mg telítődag egy nappal a tervezett angioplasztika előtt, illetve 600 mg a beavatkozás előtt legalább 4 órával. A betegek emellett napi 80-100 mg aszpirint kaptak legalább 10 napon át – kivéve, ha warfarinnal tartós véralvadást gátló kezeléssel voltak. A klinika gyakorlata szerint a betegek a beavatkozást követően legalább egy évig kaptak clopidrogelt, akár hagyományos, akár gyógyszerkibocsátó sztent került beültetésre. A clopidrogel fenntartó adagja 75 mg, az aszpirinéné 80-100 mg volt, nagyobb adagokat nem alkalmaztak. A tényleges gyógyszereszedést a hatodik héten, a harmadik hónapban, illetve az egy év letelte során ellenőrizték, ugyancsak ellenőrizték a gyógyszerigénylést is.

A beavatkozásokat az érvényes ajánlásokat követve végezték. A beültetendő sztent típusát, valamint a glycoprotein IIb/IIIa receptor blokkolókat műtét közben adását az operátorra bízta, de ez utóbbit minden esetben beadták a betegeknek a vérminták levétele után. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akik az aszpirinen kívül a thrombocytákra ható más gyógyszereket szedtek (pl.: nem szteroid gyulladásgátlók, dipyramidole, glycoprotein IIb/IIIa gátlók upstream adása), illetve az ismert thrombocyta rendellenességben szenvedő betegeket, és azokat, akiknek a thrombocytaszámuk $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ alatt volt.

Utánkövetés és klinikai végpontok

A Popular vizsgálat elsődleges végpontjai a bármilyen okból bekövetkezett halálozás, a nem végzetes kimenetelű szívizominfarktus (iszkémiás tünetek jelentkezése, a be-

Bevezetés

A koszorúér-tágítást követően alkalmazott kettős thrombocyta-gátlás csökkenti a vérrögképződéssel járó szövődmények arányát. A betegek azonban nem egyformán reagálnak a kettős thrombocyta-gátlásra, ráadásul több tanulmány is támogatja azt a felfogást, amely szerint az elégtelen thrombocyta-gátlás, a kezelés alatt bekövetkező fokozott thrombocyta reaktivitás és a thrombotikus szövődmények előfordulása között összefüggés található. A korábbi vizsgálatoknak legnagyobb hibája egyrészt az alacsony esetszám, másrészt az a tény volt, hogy a beavatkozás során fellépő fokozott thrombocyta reaktivitást tanulmányonként csak egy thrombocyta funkciók teszttel vizsgálták. A mai napig nincs egyetértés abban a tekintetben, hogy a kezelés során fokozott thrombocyta aktivitás mérésére melyik módszer a legalkalmasabb. A kérdés megválaszolására tervezték meg a „Popular” tanulmányt (*Do Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidrogel-Pre-treated Patients Undergoing Elective PCI?* – Koszorúér-tágítást követően a thrombocyta funkciók vizsgálatok klinikailag értékelhető prognózist adnak-e clopidrogellel előkezelte betegekben). A tanulmányban azt vizsgálták, hogy a különböző thrombocyta funkciók tesztek segítségével megjósolható-e az atherothrombotikus események előfordulásának valószínűsége, ideértve a sztent thrombózist is, clopidrogellel előkezelte betegekben sztent beültetéssel járó koszorúér angioplasztika után.

avatkozástól függetlenül troponin T szint emelkedés, CK emelkedés, sztent thrombózis és az iszkémiás stroke voltak. Elsődleges biztonsági végpontként a kisebb-nagyobb vérzéseket vették figyelembe a *TIMI Study Group* ajánlása szerint. A tanulmány szempontjából végpontként értékelték a tágtított ér, vagy egy másik ér elektív revaszkularizációját, az iszkémiás tünetek miatti kórházi kezelést. A végpontokat független bizottság értékelte, akik nem ismerték a thrombocyt funkciók tesztek eredményeit.

Mintavétel

Teljes vérmintákat vettek 3,2%-os citrátos csőbe még a heparin beadása előtt, optikai aggregometriára és IMPACT-R (*Matis Medical, Belgium*) vizsgálatra. Greiner csövekbe vettek vért a kaliforniai gyártó (*Accumetrics*) előírásai szerint a VerifyNow vizsgálatra. 3,8%-os puffert citrát oldatba vettek vért thrombocyt funkcióanalízis vizsgálatra (*PF-100, Siemens GmbH, Marburg*). Teljes vérkép meghatározására a levett mintát K-EDTA, valamint dphenylalanil-l-propyl-l-arginine chloromethyl ketone (*PPACK, Helena Lab, Texas*) tartalmú csövekbe vették le a Plateletworks vizsgálatra.

Thrombocyt funkció vizsgálata

A beavatkozás következtében fellépő thrombocyt reaktivitást párhuzamosan mérték optikai aggregometriával (5 illetve 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP indukátorral), VerifyNow P2Y12 teszttel, ADP-t tartalmazó csövekkel Plateletworks teszttel, IMPACT-R teszttel (ADP stimulussal, vagy anélkül), valamint PFA-100 tesztre (Dade PFA kollagén/ADP csövekkel). Az utolsó, még fejlesztés alatt álló PFA-100 teszt kivételével az összes többi teszt kereskedelmi forgalomban kapható. Valamennyi vizsgálatot a vérvételt követő két órán belül végezték el.

Statisztikai elemzés

A numerikus változók értékeit az átlag és plusz-mínusz szórás (SD) formában, míg a nem numerikus változók esetében az értékek gyakoriságát százalékban adták meg. A nem numerikus változókat a μ^2 teszt segítségével hasonlították össze, a normális eloszlású numerikus változók esetében a t-próbát alkalmazták. A túlélési statisztikát a *Kaplan-Meier görbe* segítségével elemezték. Logisztikus regressziós analízis modellt alkalmaztak a független elsődleges végpontok illetve a különböző klinikai leletek közötti összefüggések kimutatására (klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők, veseelégtelenség, csökkent balkamrai ejekciós frakció, a beültetett sztentek hossza, oszlásban levő szűkületek száma, alkalmazott gyógyszerek [telítődag clopidrogel, warfarin, protonpumpa-gátlók, kalcium csatorna blokkolók, glycoprotein IIb/IIIa gátlók], laborleletek [hemogloblin, thrombocytaszám], LAD, vagy by-pass graft tágtítás).

Eredmények

A vizsgálatba végül 1069 beteget vontak be. Minden beteg optimális clopidrogel előkezelésben részesült, 89,4%-uk kapott 80-100 mg aszpirint legalább 10 napig. 1067 beteget tudtak követni 12 hónapon át. 95,2% megfelelően szedte a clopidrogelt hat hónapig, 82,1% egy évig. Egy év során 18 (1,7%) haláleset történt, 64 beteg (6,0%) kapott heveny szívizominfarktust, 13 esetben (1,2%) alakult ki sztent thrombózis és 14 esetben (1,3%) iszkémiás stroke. 55 esetben (5,1%) jelentkezett vérzéses szövődmény, 24 (3,1%) súlyos, és 24 (2,2%) enyhe (TIMI).

Az egyéves megfigyelés során az optikai aggregometria (mind az 5 illetve 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP indukátorral), a VerifyNow és a Plateletworks teszt érzékelt fokozott thrombocyt reaktivitást az iszkémiás szövődményekkel járó esetekben. Ezzel szemben sem az IMPACT-R, sem a PFA kollagén/ADP, sem az Innovance PFA P2Y nem tudta elkülöníteni a beavatkozás utáni szövődményes eseteket.

Az egyéves elsődleges végpontok független prediktorainak a 95%-os konfidencia határon belül az alábbiak bizonyultak: életkor, hipertónia, hiperkoleszterinémia, 45% alatti balkamrai ejekciós frakció valamint korábbi aorto-coronaria by-pass műtét. A beavatkozással kapcsolatos független prediktorok a következők voltak: a beültetett sztentek teljes hossza, a kezelt szűkületek száma, a beültetett sztentek száma, a LAD, a graftok illetve érelágazás sztentelése, valamint telítődag clopidrogel alkalmazása.

Három teszttel (optikai aggregometria, VerifyNow, Plateletworks) volt kimutatható a 95%-os konfidencia határon belül összefüggés az egyéves utánkövetés során a fokozott thrombocyt reaktivitás, és a gyakrabban jelentkező elsődleges végpontok között. Az eseménytelen túlélési arány szignifikánsan alacsonyabb volt azokban a betegekben, akikben fokozott thrombocyt reaktivitást mértek optikai aggregometriával (mind az 5 illetve 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP indukátorral), a VerifyNow és a Plateletworks, illetve az Innovance PFA P2Y teszttel, szemben azokkal a betegekkel, ahol nem találtak fokozott thrombocyt reaktivitást. Hasonló összefüggést nem sikerült kimutatni, ha a thrombocyt funkciót IMPACT-R vagy PFA kollagén/ADP teszttel vizsgálták.

A thrombocyt reaktivitás mértéke szerint a csoportokat öt quintilisre osztva vizsgálták az elsődleges végpontok gyakoriságát. Az optikai aggregometriával (mind az 5 illetve 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP indukátorral) és a VerifyNow P2Y12 teszttel az elsődleges végpontok szignifikánsan magasabb kockázatát találták a magasabb quintilisekbe eső betegekben. Ezzel szemben az IMPACT-R, a Plateletworks tesztekkel nem sikerült hasonló összefüggést kimutatni.

Egyetlen tesztben sem sikerült összefüggést találni a quintilisekben, ha a vérzéses szövődmények gyakoriságát vizsgálták. Ráadásul egyetlen teszt sem tudta kimutatni a kórházi elbocsátás után jelentkező vérzéses szövődmények kockázatát.

Megbeszélés

Optikai aggregometriával (mind az 5 illetve 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP indukátorral), VerifyNow P2Y12 és Plateletworks teszttel vizsgálva a beavatkozás során fellépő thrombocytá reaktivitást, szignifikáns összefüggést találtak az atherothrombotikus szövődmények előfordulásának gyakorisága és a fokozott thrombocytá reaktivitás között. Ezzel szemben hasonló összefüggést nem sikerült kimutatni az IMPACT-R, a Dade PFA-100 és az Innovance PFA P2Y tesztekkel. Legelterjedtebben az optikai aggregometriát használják, és ez a módszer egyértelműen kimutatta az összefüggést a beavatkozás során fellépő fokozott thrombocytá reaktivitás és a következményes atherothrombotikus szövődmények várható gyakorisága között. A Popular tanulmány sikeresen határozott meg egy diagnosztikus határértéket, aminek segítségével el lehet különíteni azt a betegcsoportot, ahol a várható atherothrombotikus szövődmények előfordulásának kockázata nagy. Hasonló eredményre jutottak *Gurbel munkatársai* is. Az optikai aggregometria azonban nem használható a rutin klinikai gyakorlatban. Reprodukálhatósága rossz, a vizsgálati idő hosszú és külön szakképzett munkaerőre van szükség. Ezért új, könnyen alkalmazható módszereket fejlesztettek ki. Vizsgálataik során kimutatták, hogy a VerifyNow P2Y12 teszt alkalmas az angioplasztikát követő atherothrombotikus szövődmények kockázatának felmérésére. Hasonló eredményre jutottak a Plateletworks teszttel is. Az összes vizsgáló eljárás közül a Plateletworks tesztnek volt a legnagyobb prediktív értéke. Ez utóbbi teszt klinikai alkalmazhatóságát korlátozhatja az a tény, hogy a vizsgálatot a vér levétele után 10 percen belül el kell végezni, mert az ADP indukálta thrombocytá aggregáció csak 10 percig tart, és ez bizonytalan teszteredményeket produkálhat. Az Innovance PFA P2Y teszt esetében az elemszám alacsony volt a megfelelő statisztikai elemzéshez, és az elsődleges végpontok és a fokozott thrombocytá reaktivitás között csak gyenge kapcsolatot találtak.

A Popular vizsgálat szerzői felteszik a kérdést, hogy a beavatkozás során fellépő fokozott thrombocytá reaktivitást prognosztikai jelnek tekintés-e a klinikai gyakorlatban? Annak ellenére, hogy a fokozott thrombocytá re-

aktivitás és a kedvezőtlen klinikai kimenetel között egyre több evidencia létezik, a thrombocytá funkciós tesztek nem terjedtek el a klinikai gyakorlatban. Egyelőre nincs konszenzus abban a tekintetben, hogy melyik az optimális módszer, hol van az egyes tesztek megfelelő határértéke a nagy kockázatú betegek kiszűrésére. A Popular tanulmány három módszert tart alkalmasnak a klinikai alkalmazásra (optikai aggregometria, VerifyNow és Plateletworks), és meghatározta az optimális határértékeket is. A korábban kimutatták, hogy a cukorbetegség és a rossz bal kamra funkció is koszorúér-sztentelést követően az atherothrombotikus események gyakoriságának növekedésével jár. Az is ismert tény, hogy számos kockázati tényező növeli a beavatkozás során a fokozott thrombocytá reaktivitást, így vélhetően ezt a kockázati tényezők által okozott összetett hatásnak tulajdoníthatjuk, ugyanúgy, mint a thrombocytá-gátló kezelésre adott választ is. A beavatkozás során a fokozott thrombocytá reaktivitás vizsgálata segít elkülöníteni a kis, illetve a nagy kockázatú betegeket.

Annak ellenére, hogy egyre több vizsgálat igazolja az összefüggést a beavatkozás által kiváltott fokozott thrombocytá reaktivitás és a szövődmények között, egyelőre még csak előzetes adatok álnak rendelkezésre arról, hogy a thrombocytá-gátló kezelést a funkciós tesztek alapján szabják az egyes betegekre. Ezért fokozott thrombocytá reaktivitás esetén a helyes thrombocytá-gátló kezelés – ha egyáltalán létezik ilyen –, további vizsgálatok függvényében határozható meg. A most folyó GRAVITAS, DANTE, ARCTIC és TRIGGER-PCI vizsgálatok adhatnak választ arra a kérdésre, hogy az egyénre szabott thrombocytá-gátló kezelés javítja-e a prognózist. A Popular vizsgálat néhány hátrányát is a figyelmünkbe ajánlják a szerzők. Az Innovance PFA P2Y mintaszámát túl alacsony volt megfelelő statisztikai következtetés levonására, és több jelenleg még fejlesztés alatt álló tesztet nem vizsgáltak. Ráadásul a betegek bár megfelelő, de három különböző protokoll szerint kaptak clopidrogel kezelést. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a fokozott thrombocytá reaktivitás különböző mértékben jelentkezik az eltérő adagolás során.

Összefoglalva, az elvégzett tesztek közül csak az optikai aggregometria, a VerifyNow és Plateletworks talált szignifikáns összefüggést az elsődleges végpontokkal. Ezeknek a teszteknek a prediktív értéke is csak közepesnek mondható. Ráadásul a tesztek közül egynek sem volt prognosztikai értéke a vérzéses szövődmények tekintetében. Ezért a Popular tanulmány nem javasolja, hogy koszorúér-tágítást követően a klinikai gyakorlatban rutinszerűen végezzenek thrombocytá funkciós tesztek alacsony kockázatú betegeken.

Kommentár

Az elektív koszorúér-tágítás a koszorúér betegségek gyógyításának igen hatékony eszköze, látványos azonnali eredményességgel. A beavatkozás során azonnal látható, hogy helyreállt a koszorúérben az áramlás, a beteg panaszai azonnal megszűnnek. A kezelés hosszútávú eredményességét azonban az atherothrombotikus szövődmények (visszaszűkülés, sztent thrombózis, szívizominfarktus, szívhalál), illetve a fenti szövődmények elkerülése céljából adott thrombocyta-gátló szerek okozta vérzéses szövődmények jelentősen korlátozzák. Számos ok miatt a mai napig nincs egyetértés az optimális kezeléssel kapcsolatban. A jelenlegi gyakorlat szerint a betegek kettős thrombocyta-gátlásban részesülnek: napi 100 mg aspirin (legalább 10 nappal a beavatkozás előtt), illetve clopidrogel 300 vagy 600 mg telítődag és 75 mg fenntartó adag. Az aspirint ellenjavallat hiánya esetén folyamatosan, a clopidrogelt általában egy évig alkalmazzák. Ez a gyakorlat nincs tekintettel arra, hogy a betegek eltérő módon reagálnak a fix adagú gyógyszerekre.

Irodalmi adatok szerint a betegek 5–45%-a rezisztens aspirinnal szemben. Ráadásul meg kell különböztetni a kémiai rezisztenciát, a laboratóriumi rezisztenciát (non-responderek) és a klinikai rezisztenciát. A laboratóriumi rezisztencia több vizsgálat szerint is csak gyenge korrelációt mutat a klinikummal. Ráadásul az egyes aggregometriás módszerek sem korrelálnak egymással. Még a határértékben sem született konszenzus, vagyis hogy hány százalékos gátlást értékeljünk megfelelőnek.

Clopidrogel esetében külön problémát jelenthet, hogy maga a gyógyszer inaktív prodrug, ami a májban alakul át aktív metabolitá. A vérben keringő clopidrogel 85%-a az inaktív metabolit, és mindössze 15% az aktív. Az aktív átalakítás a citokróm P450 CYP2C19 nevű enzimén történik. Ez a tény téves következtetésekre is vezetett, mert a megelőzésben szintén fontos szerepet játszó sztatinkok is a citokróm P450-en metabolizálódnak. A clopidrogel hatás elmaradását tévesen a sztatinkok okozta kompetíciónak tulajdonították. Később derült ki, hogy a tévedéshez egyrészt az alacsony esetszám, másrészt az ekkortájt felfedezett clopidrogel rezisztencia vezetett.

2010. március 12-én az FDA az Egyesült Államokban úgynevezett „Fekete Doboz” figyelmeztetést adott ki. A CYP2C19 nevű májenzim felelős a clopidrogel aktív metabolitá váló átalakulásáért. Az enzimnek több allélje is létezik. Az *1-es allél teljes értékűen elvégzi az aktív metabolitá váló átalakulást. A *2-es és *3-as allél hatástalan, a fehérbőrű lakosságban 85%-ban, az ázsiai lakosság 99%-ában ez az allél felelős a hibás clopidrogel metabolizmusért. A többi allél (*4–*8) is felelős lehet a csökkent metabolizmusért, de ez sokkal ritkábban fordul

elő. Rossz metabolizálóknak, vagy *non-respondereknek* nevezzük azokat a betegeket, akikben 2 nem működő allél fordul elő. Kérdés az ilyen esetekben, vajon az adagot kell-e növelni, vagy más kezelési lehetőséghez kell folyamodni.

Több vizsgálat próbálta meghatározni a clopidrogel kezelés optimális adagját, illetve keresett más megoldást a megfelelő thrombocyta-gátláshoz.

Az OASIS-7 vizsgálatban a clopidrogel adagjának megduplázása szignifikánsan csökkentette angioplasztika után a sztent thrombózisok, valamint a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények arányát. A CURRENT szerinti súlyos vérzéses szövődmények kismértékű növekedést mutattak, míg a TIMI szerinti osztályozás nem talált különbséget a súlyos vérzések tekintetében.

A DECREASE regiszter angioplasztika után a hármas thrombocyta-gátlás hatását vizsgálta, az aspirin és clopidrogel kezelést cilostazol-lal egészítették ki. Az egy éves utánkövetés során nem találtak szignifikáns csökkenést a kardiovaszkuláris halálozásban, de szignifikánsan csökkent a sztent thrombózisok aránya. A vérzéses szövődmények tekintetében nem volt különbség. Kedvező adatok utalnak arra, ha a clopidrogel non-responder betegeknek 60 mg telítődag prasugrel-t adnak, de biztonságossági vizsgálatok még nem készültek.

A HealthCore adatbázis retrospektív vizsgálata során kimutatták, hogy gyógyszerkibocsátó sztentek beültetése után a nagyobb adag clopidrogel szedése csökkentette a szívizominfarktus, vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát, de növelte a vérzéses szövődmények előfordulását.

Ezek alapján felvetették, hogy koszorúér angioplasztika során a thrombocyta-gátlás adagolását egyénre szabottan kellene végezni, a rutinszerűen elvégzett aggregometria eredményeire alapozva. Egyértelmű evidencia erre egyelőre még nem született.

A Popular tanulmány a hagyományos optikai aggregometriát és a kereskedelemben kapható legismertebb thrombocyta funkciós teszteket hasonlította össze, az összehasonlításba belevont néhány, még fejlesztés alatt álló módszert is. Az összehasonlító vizsgálat szerint három módszer, az optikai aggregometria, a VerifyNow és a Plateletworks teszt tudta kiszűrni a nagy rizikójú betegcsoportot szívhalál, szívizominfarktus, sztent thrombózis vagy stroke várható magasabb kockázata szempontjából. Ugyanakkor egyetlen teszt eredménye sem korrelált a várható vérzéses szövődmények gyakoriságával. Ezért a Popular szerzői nem javasolják a thrombocyta funkciós tesztek bevezetését a rutin klinikai gyakorlatba PCI során, alacsony kockázatú betegek esetében.

Az angioplasztikát követő clopidrogel kezelés hatékonyságát *magyar szerzők* is vizsgálták. A pécsi munkacsoport 19 vizsgálat meta-analízisét végezte el. Számításaik szerint

bármilyen laboratóriumi módszert használva, a nem hatékony clopidrogel kezelés szignifikánsan növeli a nemkívánatos kardiovaszkuláris szövődmények arányát. A *SOTE Kardiológiai Központjában* végzett vizsgálatban optikai aggregometriát végezve a beavatkozást követő 24. órában a betegek 59%-ában találták hatásosnak mind az aszpirint, mind a clopidrogelt, 14%-ban volt mindkét szer hatástalan. ASA rezisztencia 21%-ban volt, míg a clopidrigelé 6%. A 48. órára a kettős hatásosság 41%-ra csökkent, a mindkét szerre hatástalanok aránya 22%-ra nőtt. Két szubakut sztent-thrombózisuk volt, mindkét esetben mindkét szer hatástalan volt. Ugyanitt összehasonlították az eredeti clopidrogel készítményt az egyik genericummal, hatásukban nem találtak különbséget. Ez utóbbi eredmény azért bír nagy jelentőséggel, mert a szabadalmi védelem lejárta után Magyarországot ellepték a generikus clopidrogel készítmények, és egy esetben szennyeződés miatt a korábban kiadott engedélyt már vissza is vonták.

A kutatások jelenlegi állása szerint, mivel a clopidrogel adagjának növelése csökkenti az iszkémiás szövődmények gyakoriságát, de egyúttal növeli a vérzéses szövődmények számát, további vizsgálatokra van szükség az optimális terápiás ablak, a megfelelő adagolás meghatározására.

Levelezési cím

Dr. Kerkovits Gábor MSc.

klinikai főorvos

SE ÁOK Érsebészeti Klinika
1122 Budapest, Városmajor utca 68.

Tel.: (1) 458 6700

Fax: (1) 458 6746

E-mail: kerkovits@mail.datanet.hu