



Clopidogrel ongevoeligheid in de klinische praktijk

Dr. Iris L.H. Knottnerus

Neurocentrum



Relevant?

2013 CPIC Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

Recommendation of alternative antiplatelet therapy for CYP2C19 poor or intermediate metabolizers

2017 FDA US Food and Drug Administration

Drug Label for Clopidogrel. Warning: Diminished Antiplatelet effect in patients with two loss-of-function alleles of the CYP2C19 Gene.

2019 KNMP, Werkgroep Farmacogenetica

‘...essentieel om patiënten die starten met Clopidogrel vooraf te genotyperen..’



[Sophie Broersen](#)

24 oktober 2019 · 2 minuten leestijd

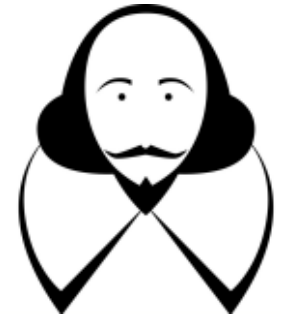
wetenschap

2019 Medisch Contact

Genen kunnen leidraad zijn bij plaatjesremmers

1. To test or not to test?

- De trombocytenuitstrooming
 - De remmers (TAR)
 - Het falen van de remmers
- Clopidogrel & CYP2C19 polymorfismen



2. Tailor made or one size fits all?

- De alternatieven voor Clopidogrel



Casus ♂, 75 jaar

VG: iCVA rechts (2016 & 2018) en links (2017),
MI, DM, Hchol en HT

Med: Clopidogrel, Simvastatine, Metformine,
Hydrochloorthiazide

Neurocentrum

MST



Casus ♂, 75 jaar



VG: iCVA rechts (2016 & 2018) en links (2017),
MI, DM, Hchol en HT

Med: Clopidogrel, Simvastatine, Metformine, Hydrochloorthiazide

Opname i.v.m. parese MRC 4 van linker arm en been

CT: geen recente ischemie

CT-a: plaquevorming zonder stenose

ECG op SEH en monitoring sinusritme

(evenals voorgaande analyse door cardioloog)

Nuchter lab: Glucose 5.9 mmol/L. LDL-cholesterol 1.9 mmol/L

Ascal 100mg toegevoegd.

Casus ♂, 75 jaar



VG: iCVA rechts (2016 & 2018) en links (2017),
MI, DM, Hchol en HT

Med: Clopidogrel, Simvastatine, Metformine, Hydrochloorthiazide

Opname i.v.m. parese MRC 4 van linker arm en been

CT: geen recente ischemie

CT-a: plaquevorming zonder stenose

ECG op SEH en monitoring sinusritme

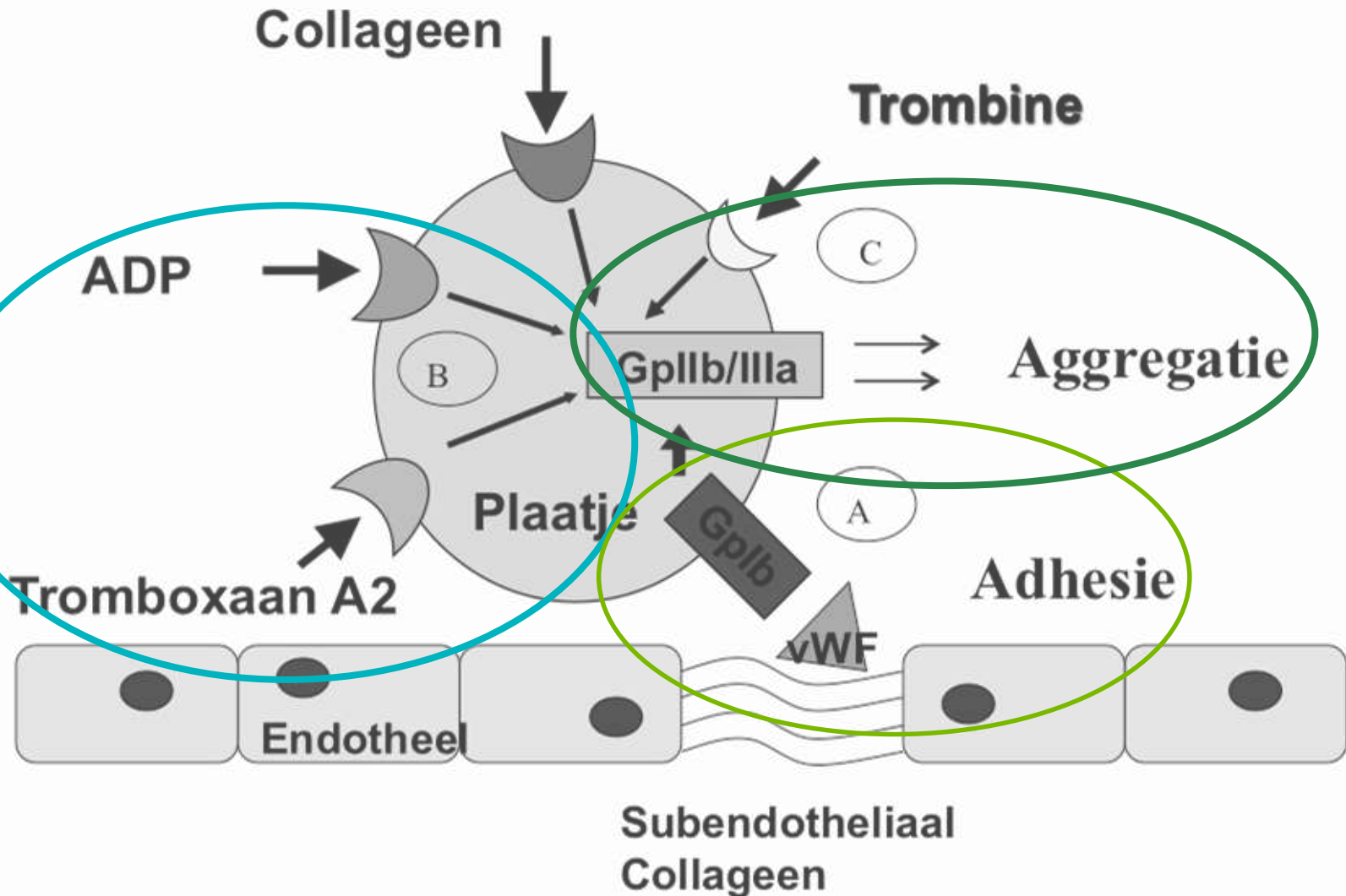
(evenals voorgaande analyse door cardioloog)

Nuchter lab: Glucose 5.9 mmol/L. LDL-cholesterol 1.9 mmol/L

Ascal 100mg toegevoegd.

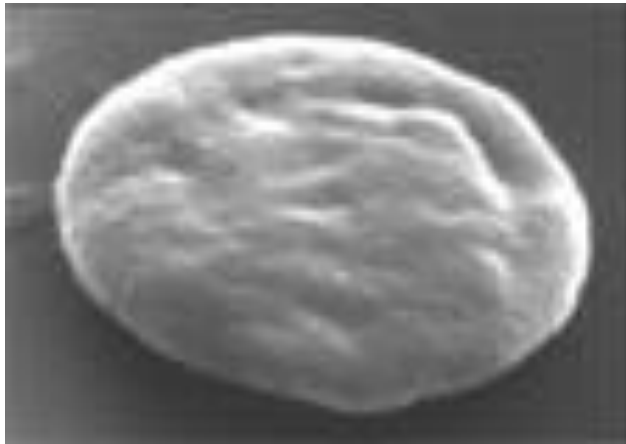
Waarom dit recidief?!

Trombocyten aggregatie

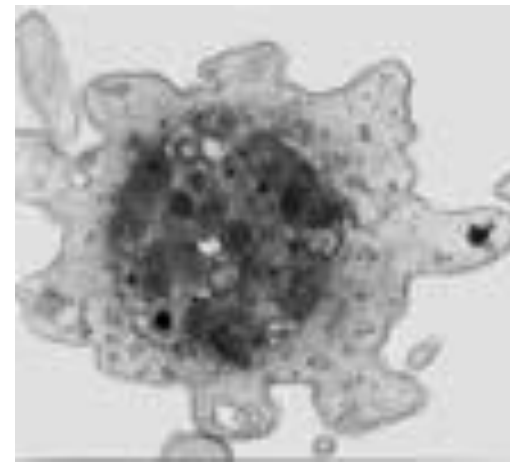
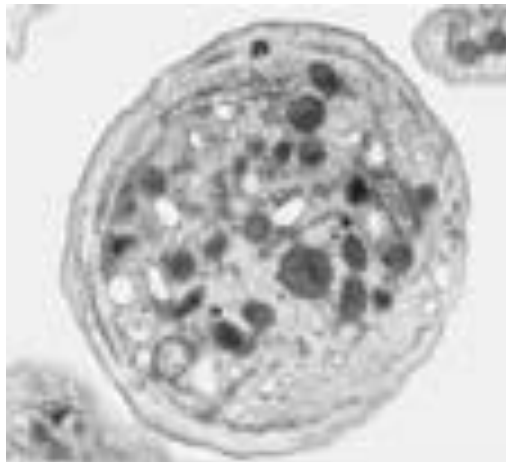


Onder de microscoop...

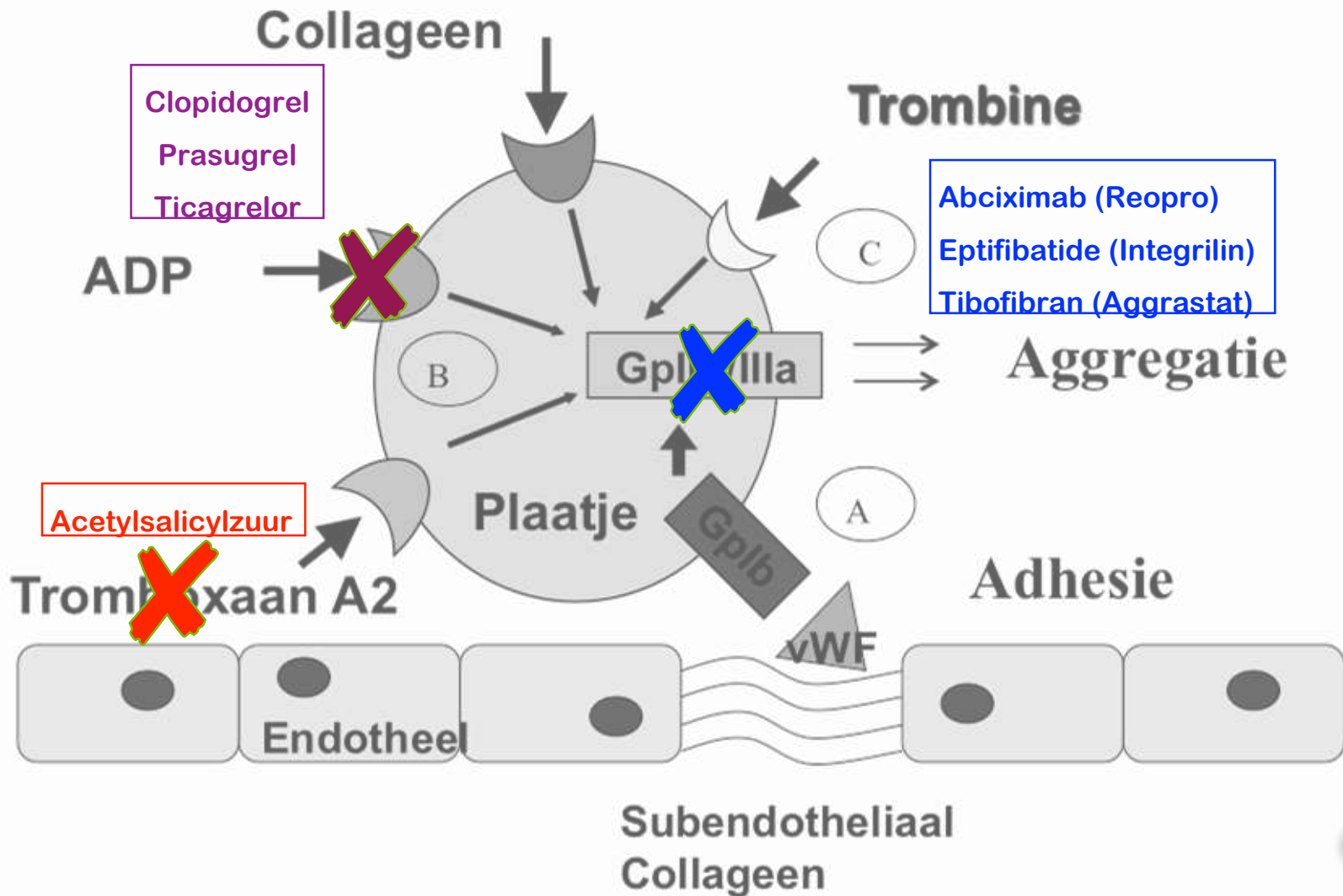
Resting platelet



Activated platelet



Remmers van trombocytenuitstrooming



Falen TAR (klinische resistentie)



Therapietrouw

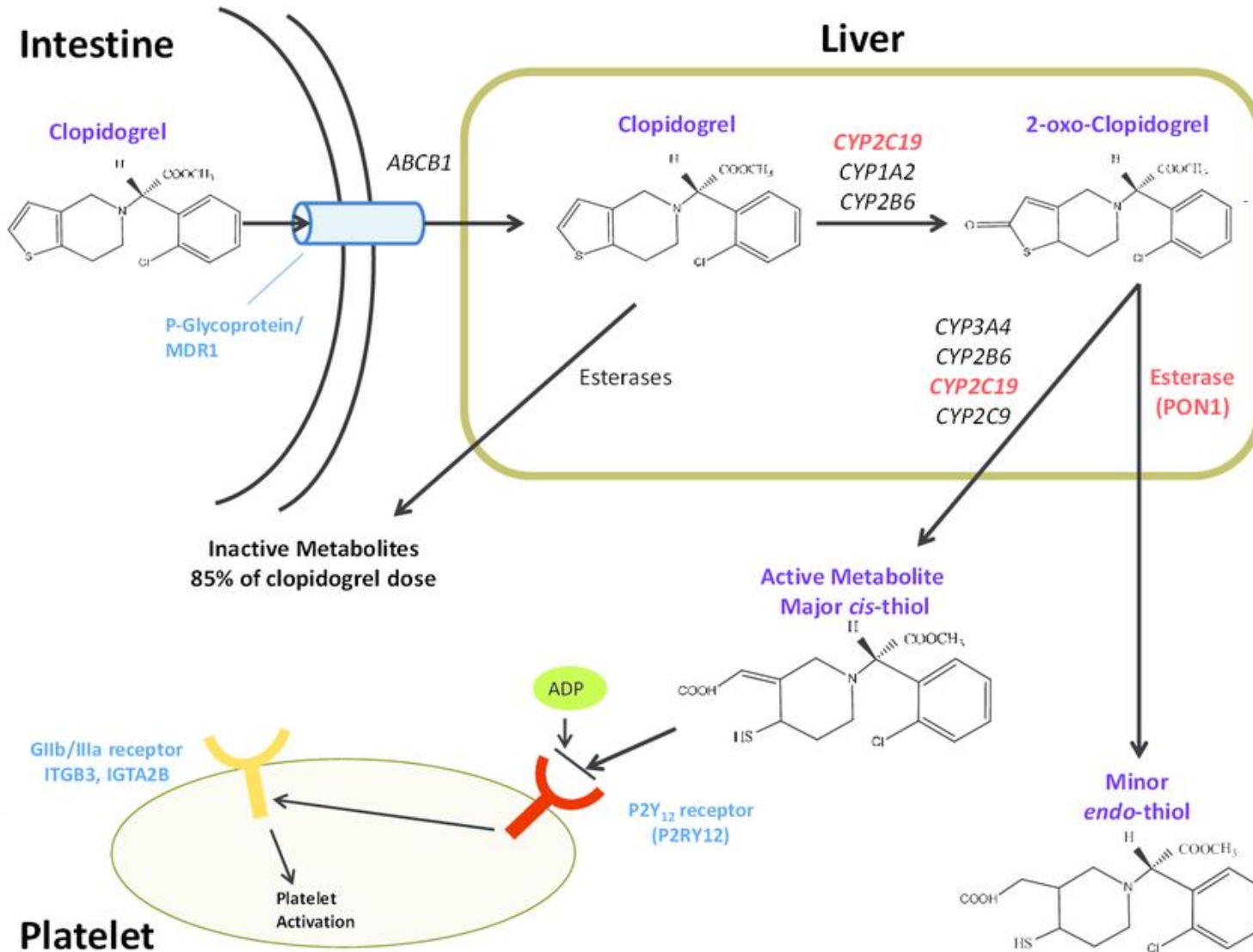
Toegenomen
plaatjesactivatie
(DM, overgewicht)

Verminderde enterale
absorptie

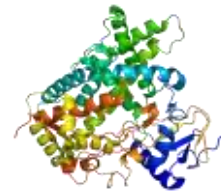
Interactie
co-medicatie

Polymorfismen
van CYP

Metabolisme van Clopidogrel



CYP2C19 polymorfismen



Phenotype CYP2C19 (% of patients)	Genotype	Antiplatelet response to clopidogrel
Ultrarapid metabolizer (~2-5%)	2 increased function alleles (*17/*17)	Normal or increased
Rapid metabolizer (~2-30%)	1 increase function and 1 normal function allele (*1/*17)	Normal or increased
Normal metabolizer (~35-50%)	2 normal function alleles (*1/*1)	Normal
Intermediate metabolizer (~18-45%)	1 LOF allele (*1/*2, *1/*3, *2/*17)	Reduced
Poor metabolizer (~2-15%)	2 LOF alleles (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	Significantly reduced

Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Systematic Review and Meta-Analysis

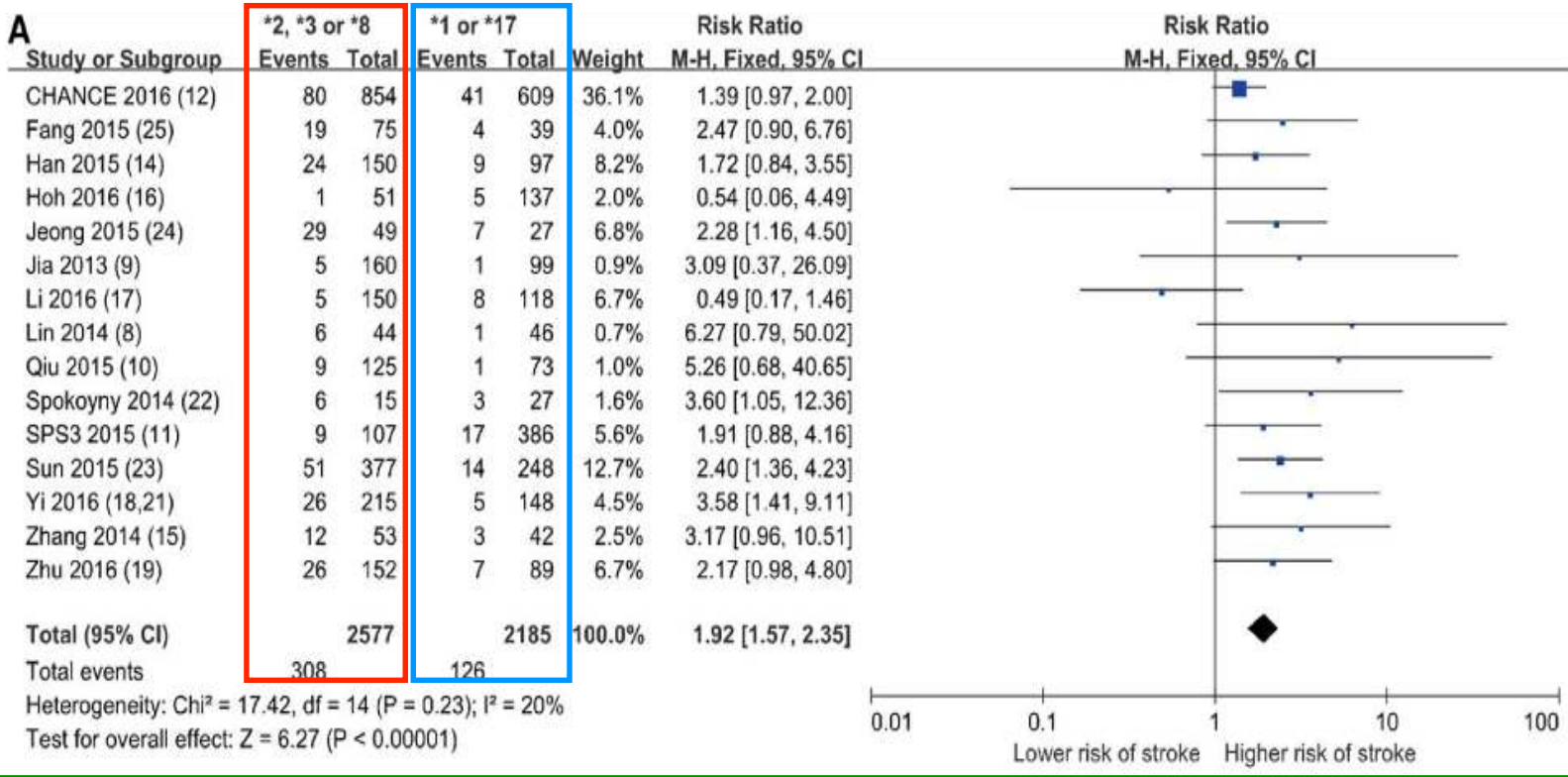
Stroke

RR 1.92 (1.57-2.35)

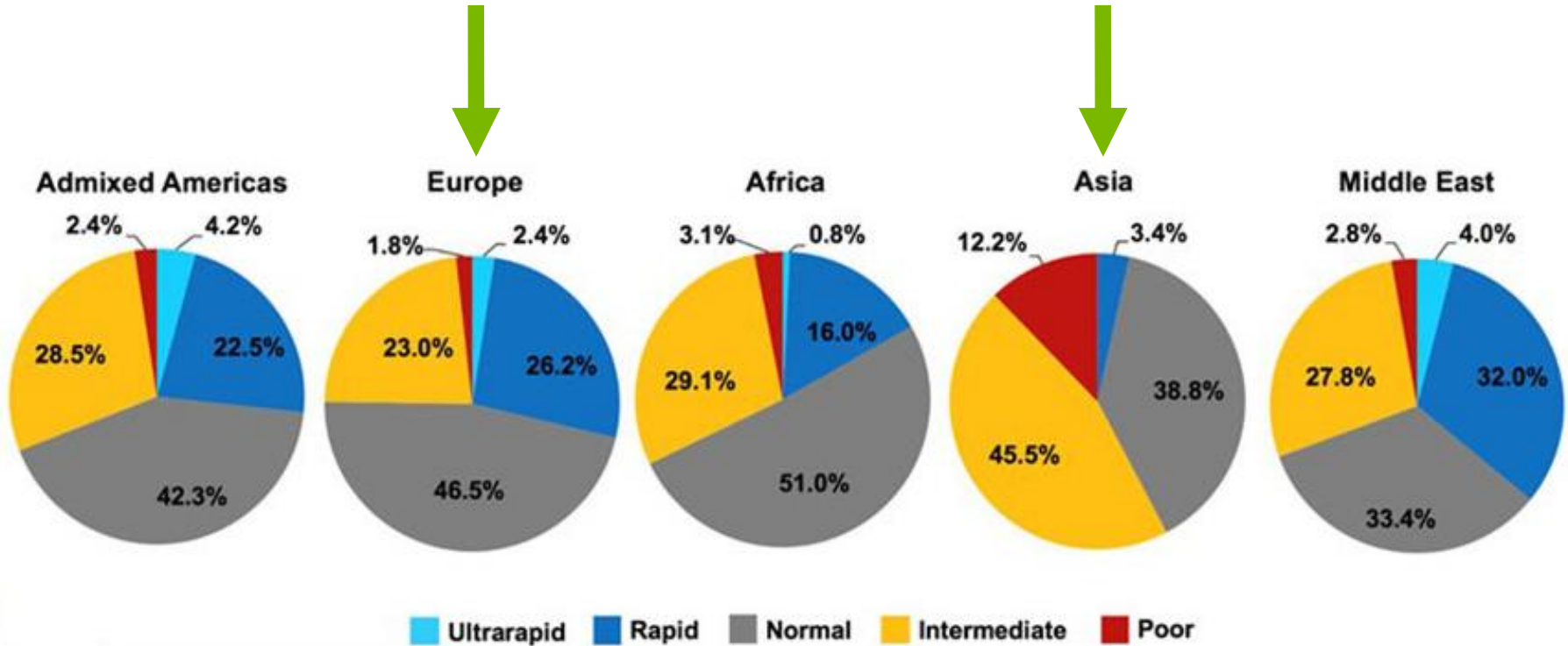
12% vs 5.8%

1 LOF RR 1.79 (1.45-2.22)

2 LOF RR 2.52 (1.93-3.30)



Etniciteit en CYP2C19 polymorfismen



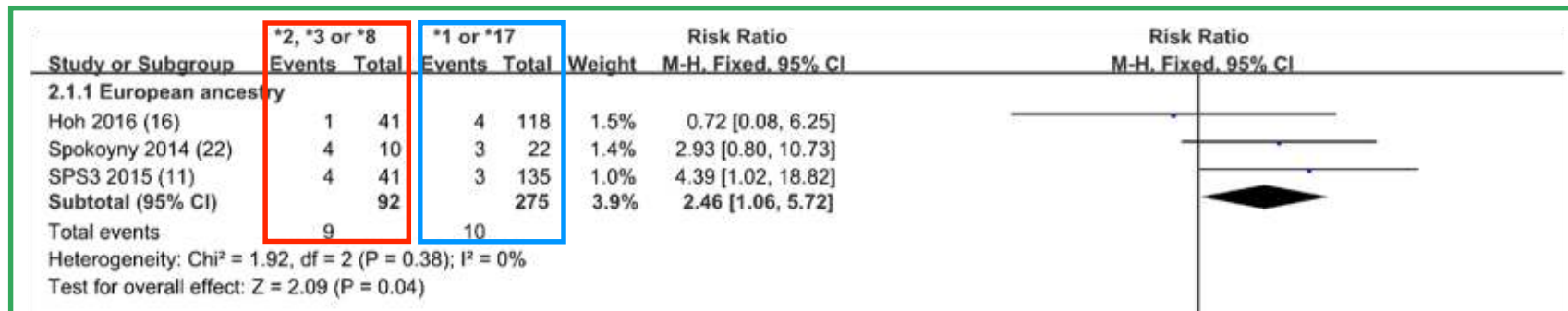
Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Systematic Review and Meta-Analysis

Stroke

RR 1.92 (1.57-2.35)
12% vs 5.8%

European ancestry 2.46 (1.06-5.57)

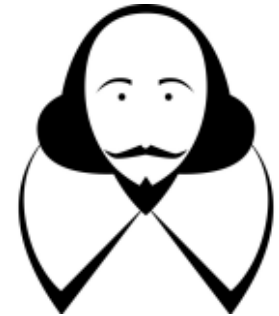


Data genetische substudie van de POINT trial nog niet beschikbaar
(‘in review’, S. Clairborne Johnston, MD, PhD)

Inhoud (2)

1. To test or not to test?

- Trombocytenaggregatie en -remmers
- De meting van de trombocytenaggregatie
- High on treatment platelet reactivity (HTPR)
- CYP2C19 polymorfismen



2. Tailor made or one size fits all?

- Zijn er alternatieven voor Clopidogrel?



Alternatief voor clopidogrel

1. ASA/extended release dipyridamol

Gelijkwaardig aan clopidogrel monotherapie
(ProFESS, NEJM. 2008 Sep 18;359(12):1238-51)

2. ASA monotherapie

3e keus uit richtlijn NVN

3. Prasugrel

TRITON-TIMI 38

Prasugrel vs Clopidogrel. PCI-patienten

Post-hoc analyse met meer bloedingen bij subgroep met VG TIA/CVA

4. Ticagrelor



Ticagrelor: SOCRATES

(Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patients Outcome)

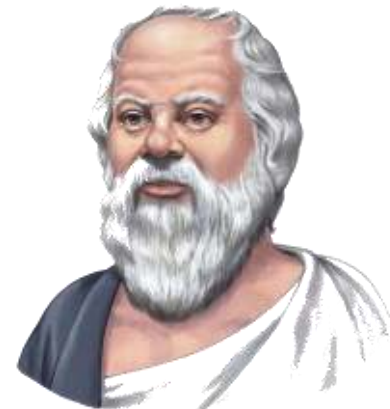
(NEJM 2016; 375:35-43)

Ticagrelor (180 mg oplaad, onderhoud 2dd90mg) VS **ASA** (300mg oplaad, onderhoud 100mg)

Primair eindpunt (recidief CVA, MI of overlijden binnen 90 dagen):

6.7% vs **7.5%** (P=0.07)

Major bleeding **0.5%** vs **0.6%**



Ticagrelor (2): PRINCE

(Platelet Reactivity in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack)

(BMJ. 2019; 365:12211)

Ticagrelor (180 mg, onderhoud 2dd90mg) VS **Clopidogrel** (300mg, onderhoud 75mg),
i.c.m. ASA 1dd100mg (21 dagen)

Primair eindpunt (HTPR op 90 dagen): **12.5%** vs **29.7%** (P<0.001)

Stroke **6.3%** vs **8.8%** (P=0.20), in LA-stroke **6.0%** vs **13.1%** (P=0.04)

Bloeding **4.8%** vs **3.5%**(P=0.42)

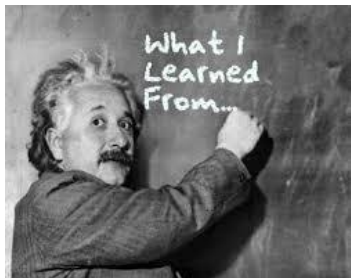
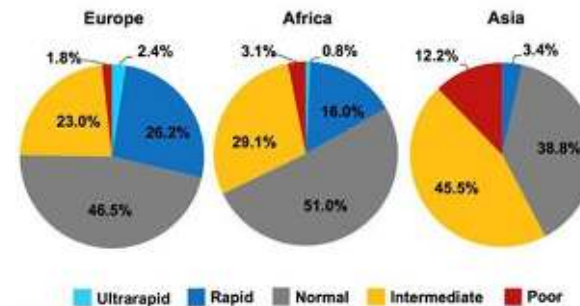
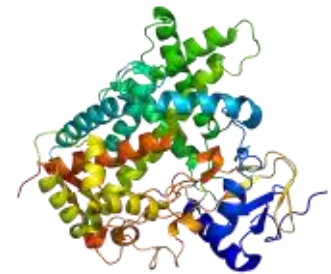


Take home (1)

1. Diverse oorzaken voor klinisch falen van clopidogrel

2. Clopidogrel metabolisme afhankelijk van CYP2C19 polymorfismen

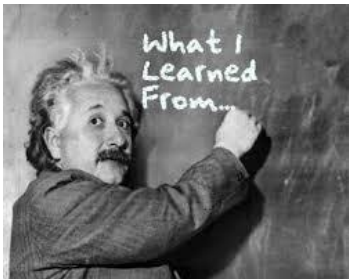
- LOF (*2, *3) allel: een oorzaak voor klinisch falen clopidogrel
- Klinische relevantie m.n. aangetoond in Aziatische stroke populaties



Take home (2)

3. Alternatief voor Clopidogrel

- ASA/DP-ER
- ASA monotherapie
- Ticagrelor: lijkt alternatief (data korte termijn)



Voor de discussie...

1. Recidief TIA/CVA onder clopidogrel

- Etiologie LVD
 - Alternatieve verklaring voor falen ontbreekt (therapieontrouw, interactie)

2. CYP2C19 polymorfisme (kost 75-100 euro)

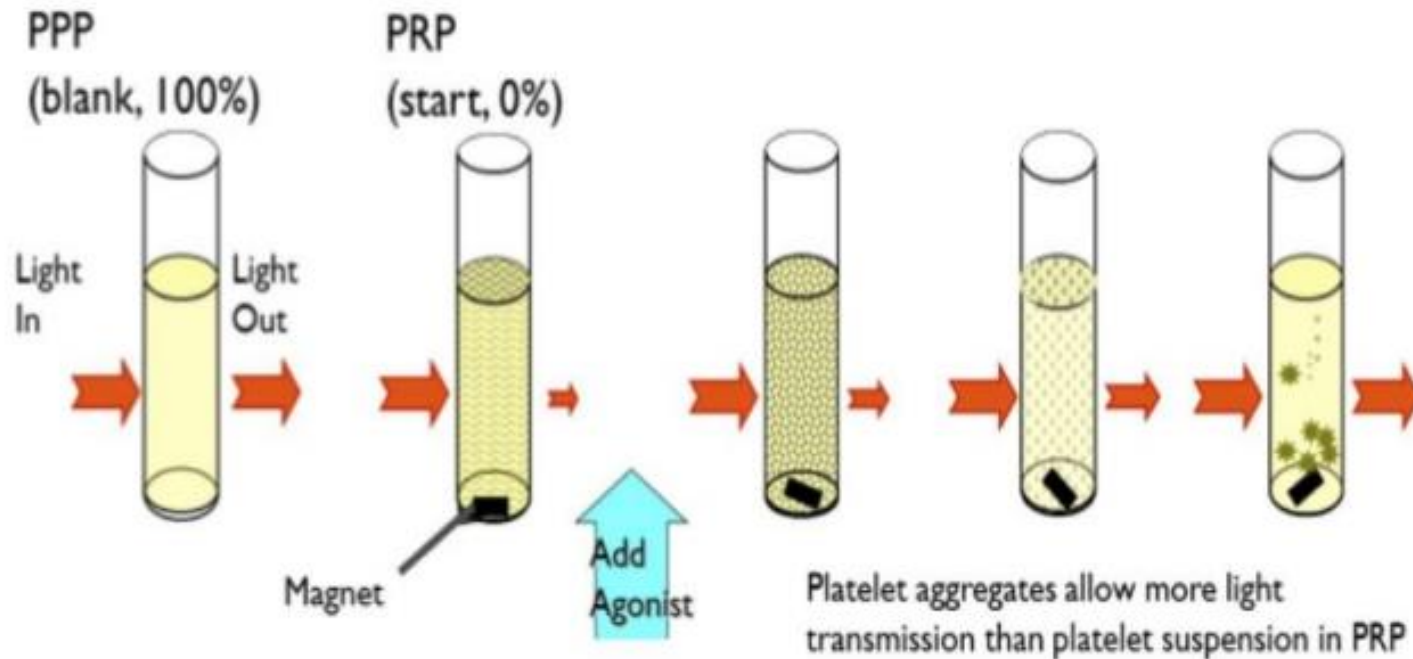
3. Indien LOF (*2/*3)

- ASA/CR-dipyridamol
- Indien niet verdragen dan Ticagrelor overwegen



Vragen/opmerkingen op later moment: i.knottnerus@mst.nl

Functietest trombozytenaggregatie



1. Klassieke lichttransmissie (LT)-aggregometrie
2. VASP-fosforylering
3. VerifyNow P2Y12-assay
4. Platelet works-assay
5. Multiplate

High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis

Aidonio Fiolaki ^{a,b}, Aristeidis H Katsanos ^{a,*}, Athanassios P Kyritsis ^{a,c}, Styliani Papadaki ^b, Maria Kosmidou ^d, Iraklis C Moschonas ^b, Alexandros D. Tselepis ^b, Sotirios Giannopoulos ^{a,c}

1. Prevalentie HTPR varieert van 23% bij ASA tot 27% bij clopidogrel (slechts 7% indien combinatie ASA/Clopidogrel)
2. Patiënten met HTPR hebben verhoogd risico op recidief CVA of TIA (OR 1.81 (1.30-2.52))
3. Echter de prevalentie van HTPR afhankelijk van meetmethode met variatie tussen 21% tot 40%

ORIGINAL ARTICLE

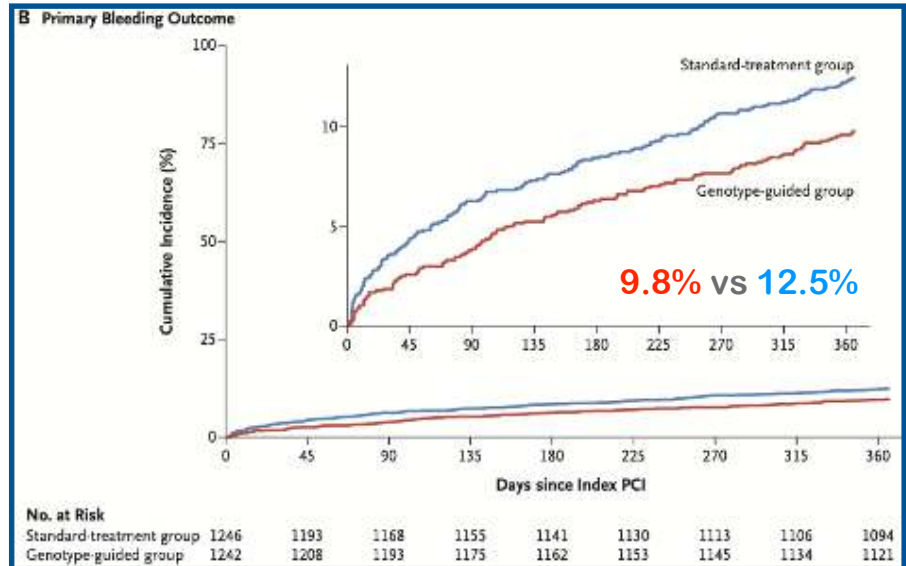
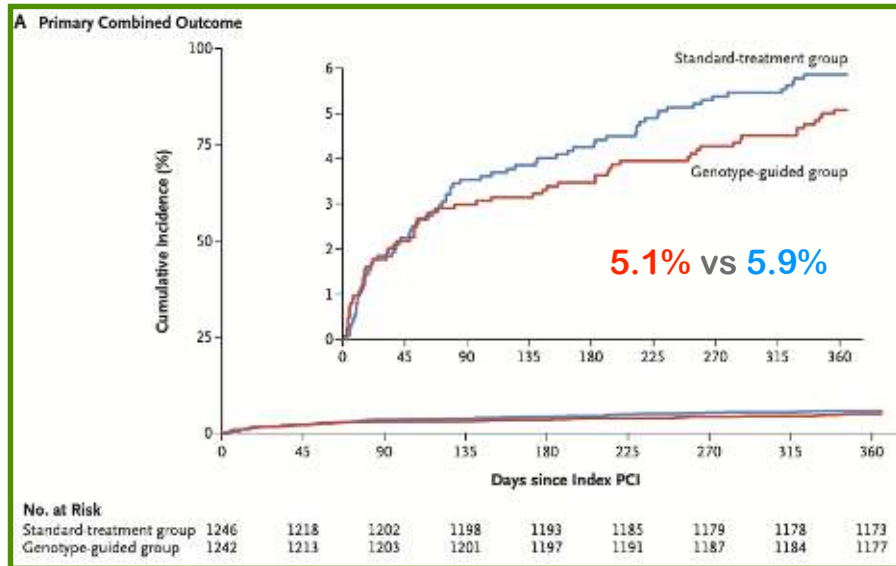
A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI

Standaard: ticagrelor of prasugrel

Genotype guided:

CYP2C19 LOF: ticagrelor of prasugrel

Non-carriers: clopidogrel



Death from any cause, myocardial infarction, definite stent thrombosis, stroke or major bleeding according to PLATO criteria at 12 months

PLATO major or minor bleeding at 12 months



Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Systematic Review and Meta-Analysis

Composite
vascular
event

13.7% vs 9.4%

Bleeding

2.4% vs 3.1%

