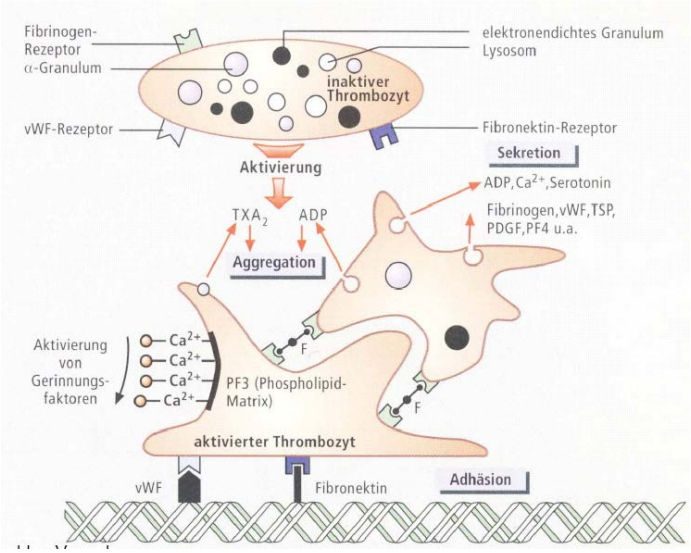
TFH
Was, Wann, Wie, Wo, Warum etc.?

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Thomas Gary
Angiologie Graz

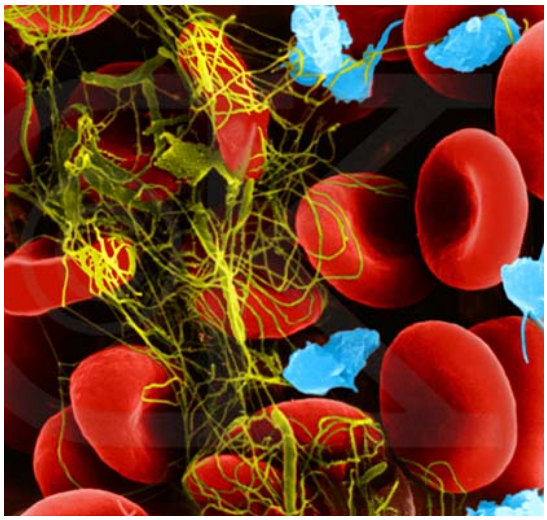
Überblick

- ➔ TFH alte Generation
- ➔ Thrombozytenaggregationstestungen
- ➔ TFH neue Generation – Studienlage
- ➔ steirische ACS Empfehlungen Neu
- ➔ Empfehlungen für die Dauer der TFH (bei gleichzeitiger OAK)
- ➔ perioperatives Management TFH
- ➔ Blutung unter TFH

Thrombozytenaggregation



Gerinnselbildung

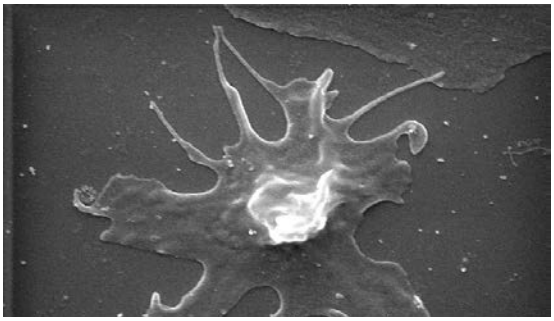


- Fibrin
  - Verbindet Thrombozyten untereinander
  - Verankerung mit extrazellulärer Matrix (FXIIIa!)
- aggregierte Thrombo-zyten

Hohe mechanische Stabilität bei gleichzeitig erhaltener Elastizität

Thrombozytenaggregation

- Induktion durch
  - Thrombin
  - Prostacyclin
  - Thromboxan
  - ATP/ADP



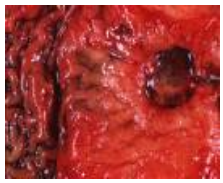
Shape change

Ausbildung von Pseudopodien
Entleerung intrathrombozytärer Granula

Thrombozytenfunktionshemmer

- **Acetylsalizylsäure (ASS)**
  - Irreversible Hemmung der COX 1
  - Dadurch wird Bildung von Thromboxan und Prostacyclin blockiert
  - Thromboxan (Thrombozyten): wirkt proaggregatorisch
  - Prostacyclin (Endothelzellen): hemmt Thrombozytenaktivierung
  - Thrombozyten sind kernlos!! Können somit COX 1 nicht mehr selber synthetisieren
  - Endothelzellen können COX 1 selber synthetisieren – somit ist Prostacyclin nicht irreversibel blockiert

Thrombozytenfunktionshemmer



- Acetylsalizylsäure (ASS) – Nebenwirkungen
  - Blutungsrisiko
  - Erhöhtes Risiko von Magen – Darm – Ulcera (natürliche Säureprotektion ist gestört)
  - ASS induziertes Asthma
  - Neutropenie (selten)

Thienopyridine

- Ticlopidin
  - Hemmt irreversibel einen der drei thrombozytären ADP Rezeptor
  - Blockiert somit ADP abhängige Thrombozytenaktivierung

Thienopyridine

- Nebenwirkungen Ticlopidin
  - Blutungsrisiko
  - Wirkung ist irreversibel
  - Neutropenie (2.4% !); Beginn: 3 Wochen bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn
  - TTP

Thienopyridine

- Clopidogrel
  - Handelsname: Plavix bzw. Generika
  - Wirkung wie Ticlopidin
  - Dosierung: einmal tägl. 75 mg
  - weniger Neutropenie!!

Nachteile Clopidogrel

➔langsamer Wirkungseintritt (Aufsättigungsdosis)

➔unklare von Patient zu Patient unterschiedliche Wirkungsweise (zwei Cytochrom P450 abhängige Metabolisierungsschritte in der Leber ➔ low- und non-responder Phänomen möglich!)

Was ist Aspirin oder Clopidogrel Resistenz genau??

➔Auftreten von vaskulären Endpunkten trotz Einnahme eines TFH Präparates ➔ **klinischer Endpunkt**

➔ Nicht ausreichende Thrombozytenfunktionshemmung mit einem von mehreren Testverfahren ➔ **Laborendpunkt**

Welche Testverfahren haben wir am Markt?

Test	Platelet stimulation	Detection	Advantages	Disadvantages
Laboratory-based methods				
Light transmission aggregometry (LTA)	ADP, collagen, arachidonic acid, TRAP	reduction of optical density after stimulation in PRP	instrument adjustment possible, good predictivity, long experience	time consuming, complex sample preparation, no standardization
VASP	ADP and ADP + PGE1 in parallel	flow cytometric detection of VASP phosphorylation	whole-blood assay, longer sample storage possible, P2Y12 receptor specific	very time consuming, complex sample preparation, need for a flow cytometer, weak sensitivity and predictivity
Impedance aggregometry (Chronolog)	ADP, collagen, arachidonic acid	coating of 2 arch-shaped electrodes by platelets	whole-blood assay, instrument adjustment possible	cleaning of reusable electrodes required, limited study results
Impact cone-and-platelet analyser	ADP, arachidonic acid	shear induced platelet adhesion on polystyrene surfaces	whole-blood assay, instrument adjustment possible	limited study results, complex procedure, requires pipetting

Sibbing et al.; Thromb Haemost 2011; 106: 191-202

Welche Testverfahren haben wir am Markt?

Point-of-care methods				
Multiplate Analyser (MEA)	ADP, ADP+PGE1, arachidonic acid, TRAP-6	coating of 2 electrode pairs by platelets	whole-blood assay, simple and rapid, standardized procedure, good predictivity for bleeding and stent thrombosis	semi-automated (requires pipetting), rapid processing of samples necessary
VerifyNow	ADP+PGE1 (P2Y12 assay), arachidonic acid (Aspirin assay), TRAP-6 (IIb/IIIa assay)	platelet-mediated aggregation of fibrinogen-coated polystyrene beads	whole-blood assay, simple and rapid, standardized procedures	no assay adjustment possible, expensive cartridges
PFA-100	ADP+collagen+shear stress (COL-ADP) / epinephrin+collagen+shear stress (COL-EPI) / ADP+PGE1+collagen+shear stress (P2Y*)	closure of an aperture of a collagen-coated membrane	whole-blood assay, simple and rapid, standardized procedures	no assay adjustment possible, dependent on hematocrit and vWF, limited experience with P2Y12 inhibitors, limited study results
Plateletworks (single platelet counting)	ADP, collagen, arachidonic acid	counting of single platelets following aggregation	whole-blood assay, simple and rapid, standardized procedures	not widely used, limited study results
TEG Platelet Mapping Assay	ADP + reptilase+ FXIIIa, arachidonic acid + reptilase + FXIIIa	Clot formation	whole-blood assay	complex procedure, time-consuming, requires pipetting

Sibbing et al.; Thromb Haemost 2011; 106: 191-202

Wie häufig ist eine Clopidogrel Resistenz?

Table 1 Prevalence of clopidogrel resistance [15]

Study	n	Patients	Dose (mg, load/qd)	Method and definition of clopidogrel resistance	Time	Prevalence
Gurbel et al. [1]	92	PCI	300/75	5 and 20 μM ADP-induced aggregation: <10% absolute change	24 h	31–35%
Jaremo et al. [81]	18	PCI	300/75	ADP-induced fibrinogen binding <40% of baseline	24 h	28%
Müller et al. [2]	119	PCI	600/75	5 and 50 μM ADP-induced aggregation: <10% relative change	4 h	5–11%
Mobely et al. [82]	50	PCI	300/75	1 μM ADP-induced aggregation, TEG and Ichor PW: <10% absolute inhibition	Pre and post	30%
Lepantalo et al. [83]	50	PCI	300/75	2 or 5 μM AD-induced aggregation and PFA-100: <10% inhibition	2.5 h	40%
Angiolillo et al. [84]	48	PCI	300/75	6 μM ADP-induced aggregation: <40% inhibition	10 min, 4 and 24 h	44%
Matetzky et al. [10]	60	STEMI	300/75	5 μM ADP-induced aggregation and CPA: <10% inhibition	Daily for 5 days	25%
Dziewierz et al. [85]	31	CAD	300	20 μM ADP-induced aggregation: <10% absolute change	5 days 24 h	23%
Lev et al. [86]	150	PCI	300	5 μM ADP-induced aggregation: <10% absolute change	20–24 h	24%
Angiolillo et al. [87]	52	Diabetics and nondiabetics	300	<10% relative inhibition	24 h	38% diabetic; 8% nondiabetic
Gurbel et al. [88]	190	PCI	300 or 600/75	5 and 20 μM ADP-induced aggregation <10% absolute inhibition	24 h	28–32% (300 mg) 8% 600 mg

PCI, percutaneous coronary interventions; ADP, adenosine diphosphate; CAD, coronary artery disease; TEG, thromboelastography; Ichor PW, Ichor Platelet-works; PFA-100, platelet function analyzer-100; CPA, cone and platelet analyzer; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Uchiyama; Cardiovasc Ther 2011; 1-12

Wie gut korrellieren diese Geräte bei Patienten unter Clopidogrel Therapie?

➔ Studie bei **116 stabilen KHK Patienten**

➔ Patienten bekamen **Clopidogrel Therapie**

➔ Blutproben wurden **vor** der Clopidogrel Therapie und **unter** Clopidogrel Therapie bestimmt und mit unterschiedlichen **Thrombofunktionsmethoden** verglichen

Lordkipanidzé et al., Eur Heart J 2008; 29: 2877-85

Wie gut korrellieren diese Geräte bei Patienten unter Clopidogrel Therapie?

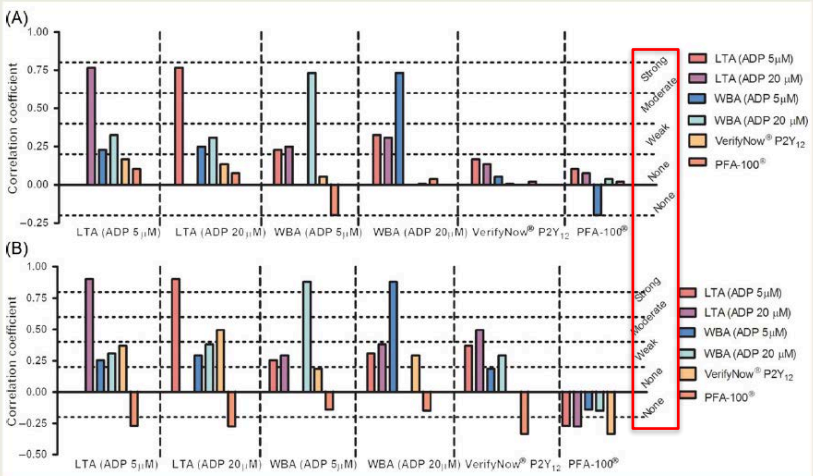


Figure 2 Partial correlation (controlling for the randomization group) between aggregation results obtained by the various platelet function assays. (A) Correlation between tests at baseline. (B) Correlation between tests after clopidogrel ingestion. ADP, adenosine diphosphate; LTA, light transmission aggregometry; WBA, whole-blood aggregometry.

Lordkipanidzé et al., Eur Heart J 2008; 29: 2877-85

Wie häufig ist eine ASS Resistenz?

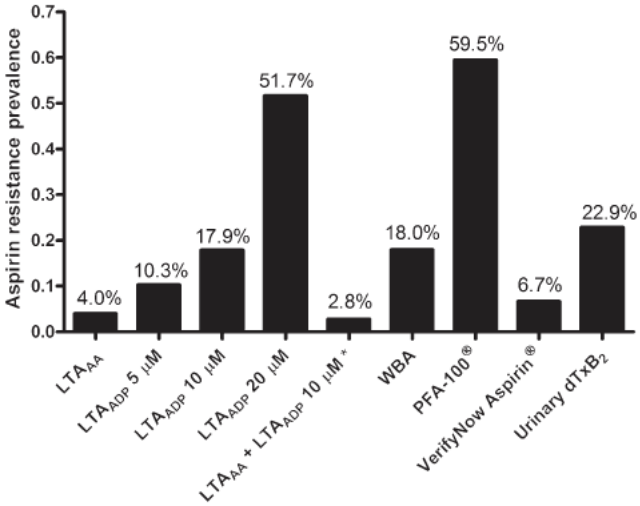
➔ Studie bei **201 stabilen KHK Patienten**

➔ Patienten bekamen **ASS Therapie**

➔ Blut der Patienten wurden mit **unterschiedlichen Thrombofunktionsmethoden** verglichen

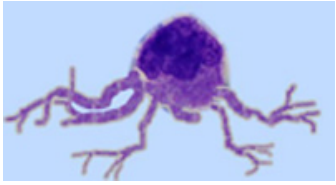
Lordkipanidzé et al., Eur Heart J 2007; 28: 1702-8

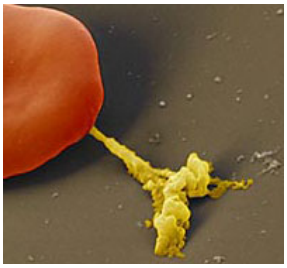
Wie häufig ist eine ASS Resistenz?



Lordkipanidzé et al., Eur Heart J 2007; 28: 1702-8

Was sind Einflußfaktoren auf die Thrombozytenfunktion?





Was sind Einflußfaktoren auf die Thrombozytenfunktion? Individuelle Faktoren

➔ **109 Patienten mit symptomatischer AVK**

➔ **Thrombofunktionsbestimmung unter ASS vor EVR** und an **mehreren Zeitpunkten binnen eines Jahres im follow up**

➔ **Starke individuelle Abweichung** während des follow ups

➔ Es war **kein Zusammenhang** zwischen den starken **Abweichungen** auf die ASS Therapie und **vaskulären Endpunkten** festellbar (Endpunkt: Restenose beinnen einem Jahr bzw. Tod oder vaskuläre Endpunkte im 8 Jahres FU)

van der Loo et al.; Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; epub ahead of print

Individuelle Faktoren!

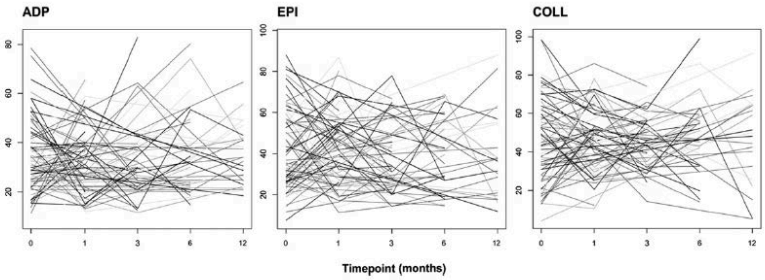
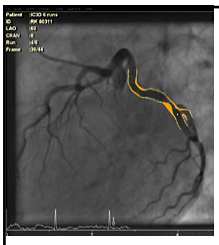


Figure 1 Platelet aggregation to ADP, collagen and epinephrine separately for each individual at five different time points (n = 109). There are variable numbers of measurements per individual.

van der Loo et al.; Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; epub ahead of print



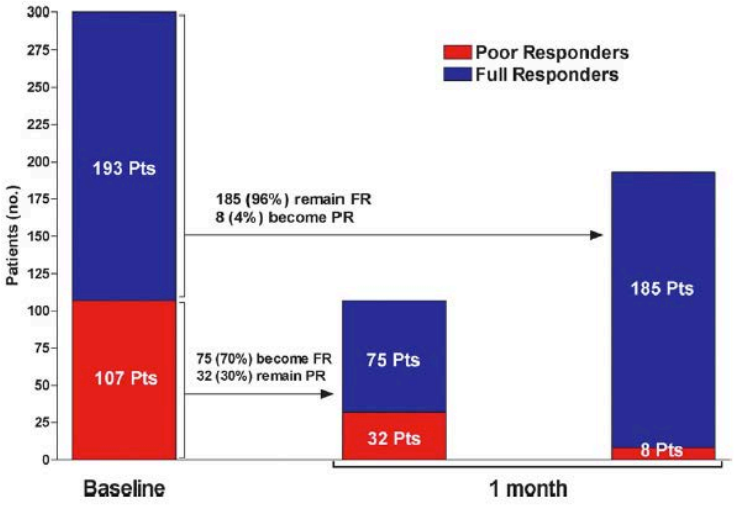
Was sind Einflußfaktoren auf die Thrombozytenfunktion? Zeitpunkt der Thrombozytenfunktionsmessung

➔ **300 Patienten mit KHK**, die **Indikation zur PCI** wurden **unter Clopidogrel Therapie** einer Thrombofunktionsmessung unterzogen

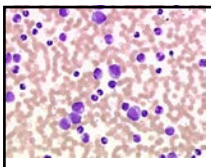
➔ Die Messung wurde zum **PCI Zeitpunkt** und **ein Monat danach** durchgeführt

Campo et al.; JACC 2011; 57:2474-83

Akut-Phase Situationen – Der Zeipunkt der Thrombozytenfunktionsmessung ist entscheidend!



Campo et al.; JACC 2011; 57:2474-83



Was sind Einflußfaktoren auf die Thrombozytenfunktion? Andere Bestandteile des Blutbildes

➔ **417 stabile KHK Patienten** unter **ASS Therapie**

➔ Einfluß **unterschiedlicher Zellreihen** des Blutbildes auf die Thrombofunktion mit unterschiedlichen Meßmethoden wurde bestimmt

Würtz et al.; Thromb Res. 2011 epub ahead of print

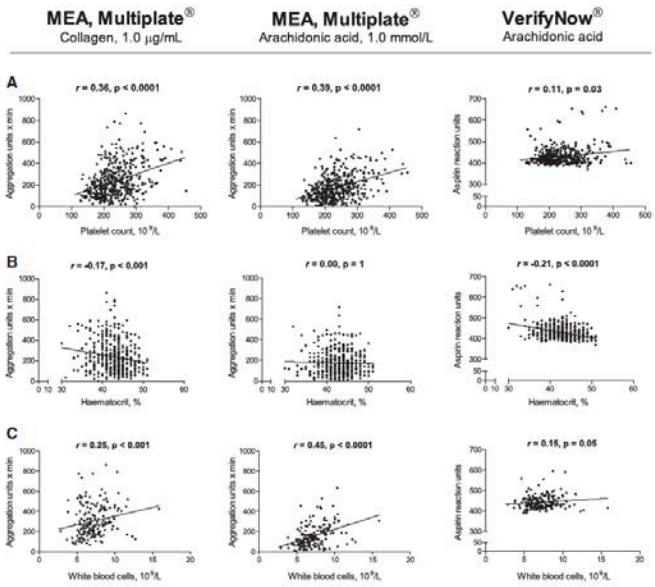
Indikationen für TF Messung 2016

➔ vaskulärer Endpunkt bei vorhandener Compliance

➔ Nicht routinemäßig (außer in einem Studiensetting)

➔ Das verwendete Verfahren sollte von Labormediziner und Kliniker ausgesucht werden

Andere Bestandteile des Blutbildes!!



Würtz et al.; Thromb Res. 2011 epub ahead of print

Mögliche Ursachen

Aspirin resistance

Extrinsic factors	Medical conditions	Intrinsic factors	Genetic polymorphisms
• Female gender • Cigarette smoking • Exercise/stress (catecholamine surge) • Drug-drug interaction (NSAID, ? PPI) • Bioavailability • Inappropriate dosing • **Non-compliance** • Variability in drug absorption	• DMII/glucose intolerance • Obesity • Hypercholesterolemia • Renal failure • ACS/CABG/CHF • Acute or chronic Infection/inflammation	• COX-2 mRNA over-expression • ↑ Urinary 8-iso-PGF2-α (women with android obesity) • Resolvins • ↑ Soluble P-selectin • TXA2 production by non-platelet cells • COX-1 structure modification • ↑ Platelet production	• Glycoprotein IIb/IIIa receptor • vWF receptor • Platelet-collagen receptor • COX-1 • Platelet-activating COX-2 polymorphism • UDP-glucoronosyltransferase

Musallam et al.; Int J Lab Med 2011; 33: 1-18

Mögliche Ursachen

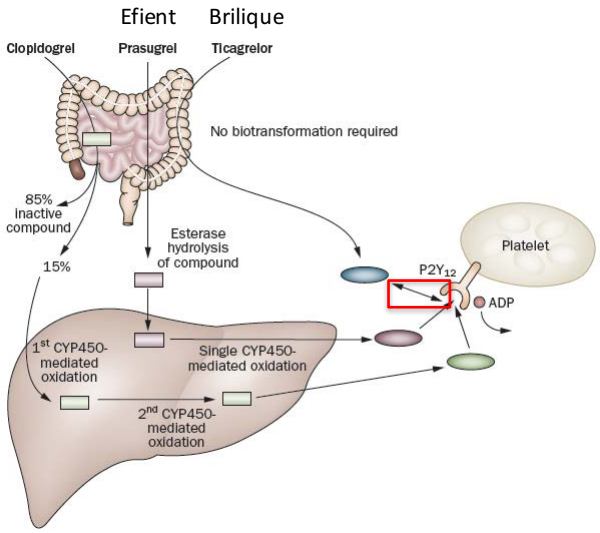
Clopidogrel resistance

Extrinsic factors	Medical conditions	Intrinsic factors	Genetic polymorphisms
• Female gender • Exercise/stress (catecholamine surge) • Drug-drug interaction (Atorvastatin, PPI, ACEI, CCB) • Long stents • Bioavailability • Inappropriate dosing • Non-compliance • Variability in drug absorption	• DMII • Obesity • ACS	• Platelet activation via alternate pathway • ↑ Release of ADP • ↑ In number of P2Y12 receptors • ↑ Hemoglobin A1c • ↑ C peptide • ↑ vWF level	• P2Y1 receptor • P2Y12 receptor • CYP450 3A4 system

Musallam et al.; Int J Lab Med 2011; 33: 1-18

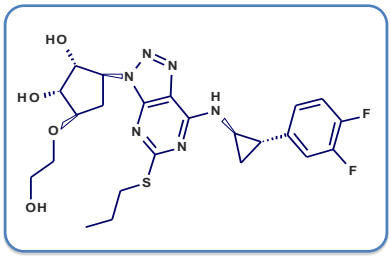
Wir suchen das ideale TFH…

Wirkungsweise der neuen TFH



Yousuf, O. & Bhatt, D. L. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 547–559 (2011)

Ticagrelor („Brilique“)



- Oraler ADP Rezeptor-Antagonist
- P2Y12 Inhibitor
- Direkt wirkend (kein Prodrug)
  - braucht keine metabolische Aktivierung
  - hat einen raschen Wirkeintritt
- **<u>Reversible Bindung</u>**
  - Halbwertszeit ca. 12 Stunden
  - komplette Erholung der Plättchenfunktion
- Primärer Eliminationsweg über biliäre Sekretion, renale Ausscheidung spielt nur geringe Rolle

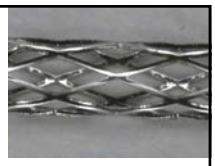
Übersicht Wirkungsweise neue TFH

		Efient	Brilique
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Prodrug	Yes	Yes	No
CYP450 activation	Yes	Yes	No
Interaction with PPI	Yes	Unknown	No
Time to peak IPA	6–12 h	2 h	2 h
Reversibility	No	No	Yes, in 3–5 days
Plasma half-life	7–8 h	7–8 h	7–12 h
Preparation	Oral	Oral	Oral
Administration	Once daily	Once daily	Twice daily

CYP450, cytochrome p450; IPA, inhibition of platelet activity; IV, intravenous.

TRITON-TIMI 38

weniger Stentthrombosen unter Efient



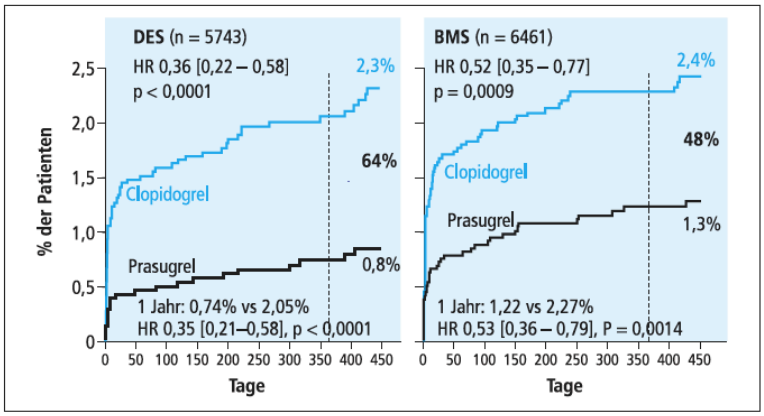


Abb. 2 Stentthromboserate bei Patienten der TRITON-TIMI-38-Studie nach Implantation von entweder ausschließlich Medikamenten-freisetzenden Stents (DES) oder reinen Metallstent (BMS) (8)

TRITON-TIMI 38

Efient besonders wirksam bei DM

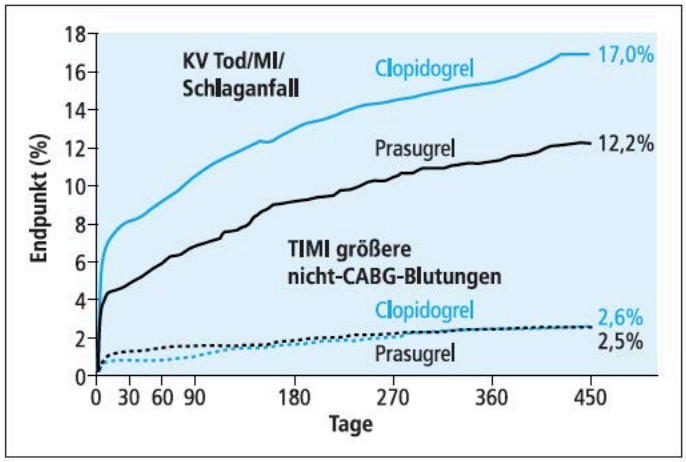


Abb. 5 Wirksamkeit von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei 3146 Patienten mit Diabetes mellitus in der TRITON-TIMI-38-Studie: Beachtenswert ist das stark erhöhte Ereignisrisiko der Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

TRITON-TIMI 38

Vorsicht bei Alten und Leichten!!

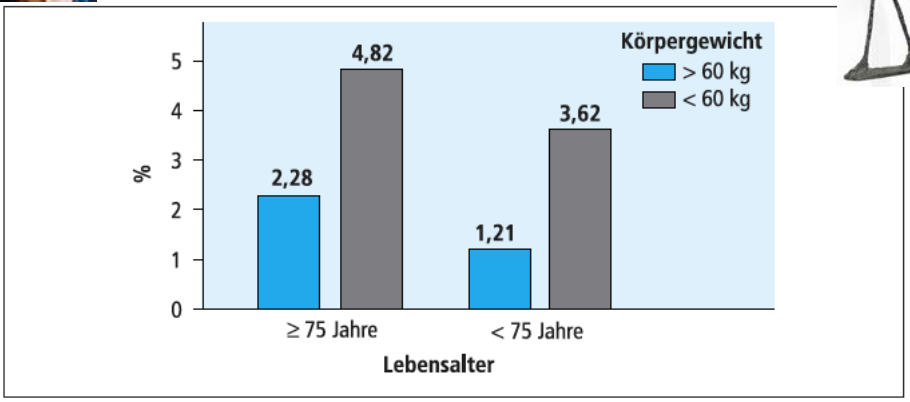
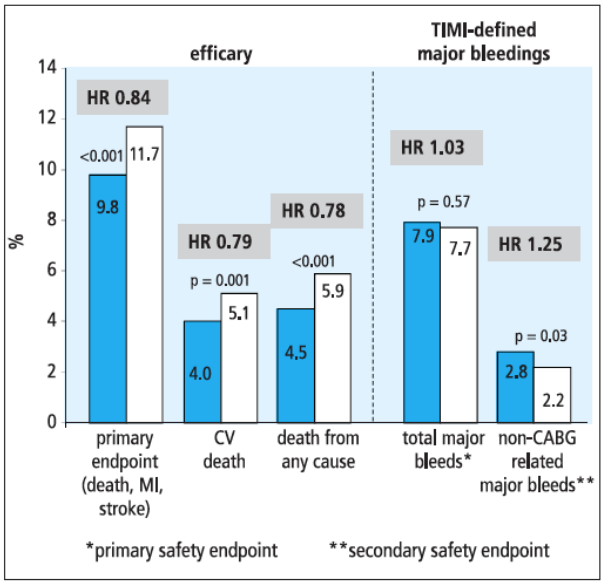


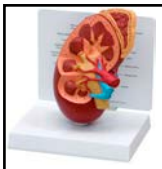
Abb. 7 Zunahme schwerer, nicht Bypass-Operation-assoziierten Blutungskomplikationen nach der TIMI-Klassifikation in Abhängigkeit vom Alter und Körpergewicht der Prasugrel-behandelten Patienten: Daher wurde ein Warnhinweis für die älteren und leichten Patienten in die Zulassung aufgenommen und die Dosis von 5 mg/Tag bei gleicher Aufsättigungsdosis von 60 mg für diese Patienten zugelassen.

PLATO Trial
Brilique wirksamer als Clopidogrel

(■ ticagrelor;
□ clopidogrel)



Wallentin L, et al. NEJM 2009;361:1045-57



PLATO Trial
Subgruppenanalysen
Niereninsuffiziente profitieren besonders!!!

PLATO	# of patients enrolled	primary endpoint			CV death			all-cause death			ref
		HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	
main	18624	0.84	0.77–0.92	<0.001	0.79	0.6–0.91	0.001	0.78	0.6–0.89	<0.001	11
invasive	13408 (72.0%)	0.84	0.75–0.94	0.0016	0.82	0.68–0.98	0.0025	0.81	0.68–0.95	0.001	12
non-invasive	5216 (28%)	0.85	0.73–1.00	0.04	0.76	0.61–0.96	0.02	0.75	0.61–0.93	0.01	13
STEMI	7026* 7544**	0.84* 0.87**	0.72–0.98 0.75–1.01	<0.01 0.07	0.83**	0.67–1.02	0.07	0.82**	0.67–1.00	0.05	11* 14**
diabetes	4662	0.88	0.76–1.03	ns		--		0.82	0.66–1.01	ns	15
renal • CrCl ≥60 ml/min • CrCl < 60 ml/min	15202 12640 2562	0.84 0.90 0.71	0.76–0.93 0.80–1.02 0.59–0.86	ns		--		0.79 0.91 0.64	0.68–0.92 0.75–1.09 0.50–0.81	ns	16
CABG	1261	0.84	0.60–1.16	0.29	0.52	0.32–0.85	<0.01	0.49	0.32–0.77	<0.01	18

*STEMI only; **STEMI-ACS

Steirische ACS Empfehlungen Neu

➔**STEMI**
- ➔Efient (loading 60 mg; dann 1 mal 10 mg)
- ➔Brilique (loading 180 mg; dann 2 mal 90 mg)

➔**NSTEMI**
- ➔Brilique (loading 180 mg; dann 2 mal 90 mg)

Kontraindikationen:

Brilique: st.p. ICH
Efient: st.p. TIA; Insult; ICH
Bei Lysetherapie, OAK oder KI: Clopidogrel

zusätzlich ASS 80-150 mg iv; UFH (60 IE/kgKG iv max 4000 IE)

Dauer der TFH nach Koronarintervention – Information im Fluss

➔**elektive PCI nach DES**: ASS und Clopidogrel für 6 Monate; danach ASS alleine

➔**NSTEMI/STEMI**: Ticragrelor oder Prasugrel und ASS für 12 Monate; danach ASS alleine

➔**Nicht Koronarintervention (pAVK; Karotisstent etc.) plus Stent**: ASS und Clopidogrel für 3 Monate; danach ASS (oder Clopidogrel) alleine

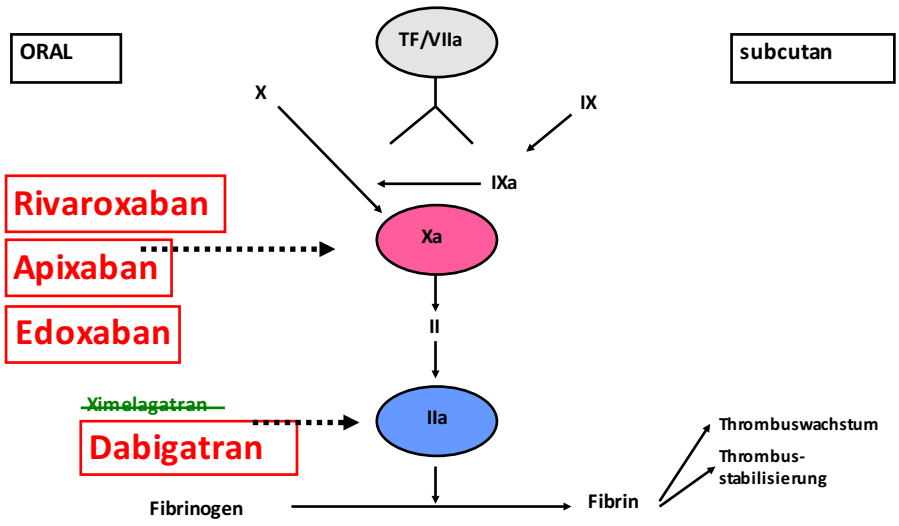
Kombination TFH und OAK

➔Antikoagulation üblicherweise bei gleichzeitiger VHFA vorhanden

➔TFH bei kardialen Interventionen wichtiger als Antikoagulation

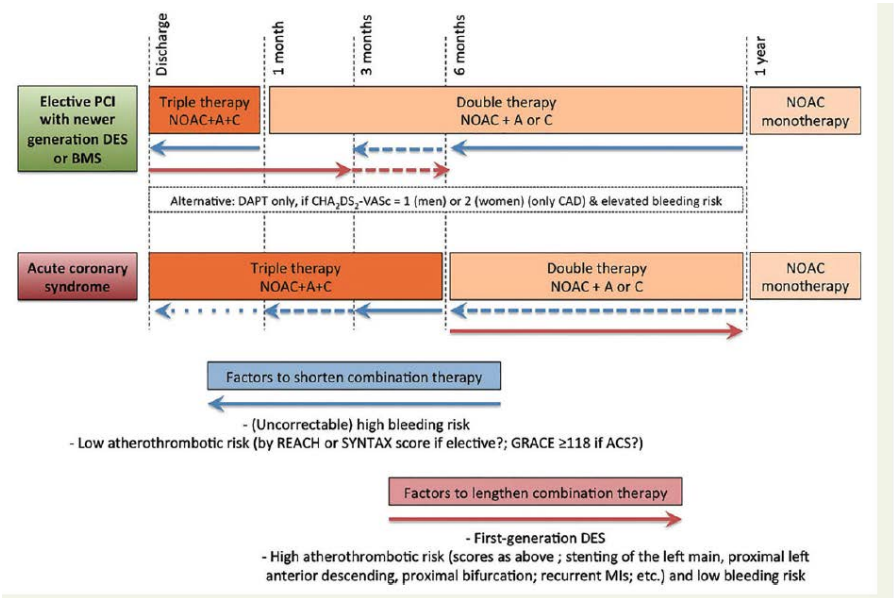
➔Zentrale Fragen:
- ➔Welche Substanzen kann ich kombinieren?
- ➔Wie lange soll ich nach koronaren Interventionen TFH zusätzlich zu Antikoagulation geben?

Wirkungsweise neuer Antikoagulantien



VHFA + Koronarintervention =

Tripletherapie (ASS+Clopidogrel+OAK) mit DOAK??



EHRA Guidelines 2015 Europace

Wichtig!!

➔Kombination neue TFH (Efient; Brilique) plus DOAK nicht möglich

➔ *TFH bei gleichzeitiger OAK ein Jahr nach Stent immer kritisch hinterfragen!!*

Wann sollen TFH vor elektiven Operationen abgesetzt werden?

Europen Society of Anaesthesiology

Empfohlene Dauer des Absetzens bei Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko

ASS/Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
5 Tage	7 Tage	5 Tage

Blutung unter TFH

Thrombozytenkonzentrate

Lagerung: 22 +/- 2°

Permanente Agitation

Maximale Lagerungsdauer: 5 Tage