



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Platelet reactivity and cardiovascular events

Snoep, J.D.

Citation

Snoep, J. D. (2011, February 16). *Platelet reactivity and cardiovascular events*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16498>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16498>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



SAMENVATTING
DANKWOORD
PUBLICATIELIJST
CURRICULUM VITAE

SAMENVATTING

Hart- en vaatziekten zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit in Westerse landen. Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van ischemische hart- en vaatziekten, niet alleen in het acute ontstaan van trombose na het ruptureren van een atherosclerotische plaque, maar ook in de ontwikkeling van atherosclerose en de vorming van plaques. De laatste jaren is men er in toenemende mate bewust van geworden dat de functie van bloedplaatjes varieert tussen individuen en dat aanwezigheid van meer actieve plaatjes het risico op hart- en vaatziekten zou kunnen doen toenemen. Dit proefschrift behandelt variatie in plaatjesreactiviteit in relatie tot het optreden van ischemische hart- en vaatziekten. Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verschaffen in het vóórkomen, de oorzaken en de gevolgen van inter-individuele variatie in plaatjesreactiviteit. In **hoofdstuk 1** is dit nader uiteengezet.

In de **hoofdstukken 2, 3 en 4** is systematisch de bestaande literatuur over bloedplaatjesfunctie in patiënten met hart- en vaatziekten bestudeerd en gekwantificeerd.

In **hoofdstuk 2** hebben we de prevalentie van verhoogde plaatjesreactiviteit in patiënten met hart- en vaatziekten die aspirine, een remmer van bloedplaatjesfunctie, gebruiken, onderzocht. In deze meta-analyse werden 42 studies geïncludeerd. De gemiddelde prevalentie van verhoogde plaatjesreactiviteit was 24% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 20 tot 28%). Echter, er waren vele verschillende testen gebruikt om plaatjesreactiviteit te meten. Het bleek dat de prevalentie sterk afhing van de gebruikte test. Testen die relatief specifiek zijn voor het effect van aspirine leverden gemiddeld een veel lagere prevalentie op (6%, 95%BI 0 tot 12), dan meer algemene testen die ook aspecten van bloedplaatjesfunctie meten waar aspirine geen effect op heeft (26%, 95%BI 21 tot 31). De dosering van aspirine bleek de prevalentie eveneens te beïnvloeden: des te hoger de dosis van aspirine was, des te lager was de prevalentie van verhoogde plaatjesreactiviteit.

Hoofdstuk 3 richt zich op de vraag of verhoogde bloedplaatjesreactiviteit in patiënten met hart- en vaatziekten die aspirine gebruiken, alleen een *in vitro* fenomeen is, of ook klinische consequenties heeft. Van de 16 geïncludeerde studies lieten er 15 een toegenomen risico op recidief hart- en vaatziekten zien in patiënten met verhoogde bloedplaatjesreactiviteit. De gemiddelde *odds ratio* van alle studies was 3.8 (95%BI 2.3 tot 6.1), wat betekent dat het risico op hart- en vaatziekten in patiënten met een verhoogde bloedplaatjesreactiviteit ongeveer 3.8 keer verhoogd is. Een nadeel van dit onderzoek is dat in deze studies eveneens verschillende testen werden gebruikt om bloedplaatjesfunctie te meten. Er kan dus geen conclusie getrokken worden over de vraag of alle testen het risico even goed inschatten en welke test de beste risico-inschatting oplevert.

Het doel van **hoofdstuk 4** is om dezelfde vragen als in hoofdstuk 2 en 3 te beantwoorden, maar dan voor patiënten die clopidogrel, een remmer van plaatjesfunctie die via een ander mechanisme op bloedplaatjes aangrijpt dan aspirine, gebruiken en een dotterbehandeling moesten ondergaan. In deze analyse werden 25 studies geïncludeerd. De gemiddelde prevalentie van verhoogde plaatjesreactiviteit

was 21% (95%BI 17 to 25). De prevalentie bleek af te hangen van de tijd tussen het opladen van patiënten met clopidogrel en het meten van plaatjesfunctie: des te korter deze tijd was, des te vaker verhoogde plaatjesreactiviteit voorkwam. Bovendien bleek de prevalentie beduidend lager te zijn wanneer een hogere oplaaddosis gebruikt werd (600 versus 300 mg). Dit resulteerde in de hypothese dat een hogere oplaaddosis of eerder opladen met clopidogrel voor een dotterbehandeling leidt tot het minder vaak vóórkomen van verhoogde plaatjesreactiviteit. In vrijwel alle studies werd een vergelijkbare methode gebruikt voor het kwantificeren van plaatjesfunctie.

Alle studies rapporteerden een verhoogd cardiovasculair risico in patiënten met verhoogde bloedplaatjesreactiviteit. Gemiddeld bleek het risico ongeveer acht maal verhoogd te zijn (*odds ratio* 8.0, 95%BI 2.4 tot 19.0). Voor het goed inschatten van de klinische relevantie van verhoogde bloedplaatjesfunctie in deze context, geldt eveneens dat studies waarin verschillende testen worden vergeleken schaars zijn.

Zoals hierboven is beschreven, is een belangrijk nadeel van de gedane meta-analyses dat er slecht kon worden gedifferentieerd tussen verschillende testen van bloedplaatjesfunctie. Daarom hebben we een klinische studie uitgevoerd waarin we verschillende testen van bloedplaatjesfunctie hebben vergeleken in patiënten die aspirine gebruiken wegens een doorgemaakt hartinfarct, het SMILE-Platelets onderzoek (*Study of Myocardial Infarctions in LEiden – Platelets*). In deze studie, waarin 274 patiënten zijn geïncludeerd, zijn zowel in meer of mindere mate aspirinespecifieke testen als meer algemene plaatjesfunctietesten gebruikt. De resultaten van deze studie zijn in hoofdstuk 5 en 6 beschreven.

In hoofdstuk 5 beschrijven we de correlatie tussen de verschillende testen alsmede de associatie tussen verhoogde plaatjesreactiviteit volgens de verschillende testen en klinische karakteristiek van de geïncludeerde patiënten. Er waren belangrijke verschillen in gemeten plaatjesfunctie volgens de verschillende testen. De *point-of-care* VerifyNow™ aspirine test bleek goed te correleren met de gouden standaard voor het meten van het effect van aspirine, namelijk tromboxaan B₂ waarden in serum. De correlatie tussen andere testen was zwakker of zelfs nagenoeg afwezig. De diverse testen bleken elk verschillende patiënten te selecteren met – volgens die test – verhoogde bloedplaatjesreactiviteit. Dit geeft aan hoe belangrijk onderzoek naar de klinische relevantie van de verschillende testen is: verhoogde bloedplaatjesfunctie volgens welke test levert klinisch waardevolle informatie op? Logischerwijze verschilden ook de klinische determinanten van de verschillende testen. Variabelen die van belang bleken te zijn voor hoge bloedplaatjesreactiviteit voor een of meer testen bleken onder andere een aspirine dosis lager dan 80 mg (alleen voor aspirinespecifieke testen), obesitas, dyslipidemie, het hebben van hoge bloedplaatjesaantallen of grote bloedplaatjes, afgenomen nierfunctie en een laag hemoglobine en hematocriet.

In hoofdstuk 6 hebben we de relatie tussen verhoogde bloedplaatjesreactiviteit volgens de verschillende testen en het optreden van recidief hart- en vaatziekten onderzocht. Gemiddeld zijn de patiënten 15 jaar vervolgd. Opmerkelijk genoeg waren sommige aspirinespecifieke testen omgekeerd geassocieerd met het optreden van recidieven: patiënten met verhoogde plaatjesreactiviteit (dus een minder sterk plaatjesremmend effect van aspirine) hadden een lager risico dan

patiënten zonder verhoogde plaatjesreactiviteit. Echter, de aspirineonafhankelijke testen van plaatjesfunctie waren wel positief geassocieerd met het optreden van hart- en vaatziekten. Adenosine-difosfaat-geïnduceerde P-selectine-expressie door bloedplaatjes was het sterkst geassocieerd met een verhoogd risico. Per kwintiel toename in plaatjesreactiviteit liep het risico op hart- en vaatziekten rechtevenredig op. De 20% patiënten met de hoogste bloedplaatjesreactiviteit hadden een tweeënhalf keer verhoogd risico (*odds ratio* 2.51, 95%BI 1.14 tot 5.51). In de discussie van hoofdstuk 6 geven we verschillende mogelijke verklaringen voor de discrepantie in de bevindingen tussen de verschillende testen. Het zou kunnen zijn dat de gebruikte studieopzet voor vertekening heeft gezorgd. Een andere mogelijkheid, waar enige aanwijzing voor is, zou zijn dat langdurig aspirinegebruik daadwerkelijk negatieve gevolgen heeft, waardoor patiënten met de minste plaatjesremming door aspirine (dus de hoogste plaatjesreactiviteit volgens aspirinespecifieke testen) het laagste risico hebben. Er is meer onderzoek nodig om deze bevindingen nader te bestuderen.

Jonge, premenopauzale vrouwen hebben een erg klein risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Desalniettemin treden hart- en vaatziekten ook in deze groep soms op. **Hoofdstuk 7** richt zich op de vraag of verhoogde basale bloedplaatjesreactiviteit bijdraagt aan een verhoogd risico op een hartinfarct in premenopauzale vrouwen. Om deze vraag te beantwoorden hebben we verschillende maten van bloedplaatjesreactiviteit in plasma gemeten in 203 vrouwen die een hartinfarct hadden doorgemaakt en in 628 voor zover bekend gezonde vrouwen. Interessant genoeg zijn deze moleculen niet allen een maat voor bloedplaatjesreactiviteit, maar hebben ze ook zelf een direct op het ontwikkelen van atherosclerose. Hoge waarden van deze stoffen (afkappunt: 90^{ste} percentiel gezonde vrouwen) bleken geassocieerd met een twee- tot drievoudig verhoogd risico op het ontwikkelen van een hartinfarct. Wanneer meer dan één van deze maten tegelijk was verhoogd, liep het risico op tot een zelfs tien keer verhoogd risico (*odds ratio* 9.9, 95%BI 2.0 tot 48.3).

Een van de meest belangrijke determinanten van bloedplaatjesreactiviteit kan genetische variatie zijn. Immers, dit zou een levenslang effect op de bloedplaatjes hebben en zou ook het effect van antiplaatjetherapie kunnen modifieren. In **hoofdstuk 8** hebben we binnen het SMILE-Platelets project onderzoek gedaan naar variatie in *GP6*, het gen dat codeert voor glycoproteïne VI, een receptor op bloedplaatjes voor collageen. We hebben het effect van de puntmutatie T13254C op het *GP6* gen op zowel bloedplaatjesfunctie alsook het risico op hart- en vaatziekten en sterfte onderzocht. Plaatjesfunctie werd gekwantificeerd door het meten van P-selectine expressie en plaatjesaggregatie, geïnduceerd door een specifieke agonist van glycoproteïne VI. De effecten op zowel bloedplaatjesfunctie als op klinische uitkomstmaten hebben we gerepliceerd in onafhankelijke studies. Het bleek dat dragers van het C-allel verminderde plaatjesreactiviteit hadden vergeleken met patiënten die homozygoot waren voor het T-allel. Per C-allel daalde de P-selectine expressie in absolute zin met 23% (95%CI 18 tot 28) en de aggregatie met 10% (95%BI 2 tot 18). Deze daling van plaatjesfunctie bleek niet te resulteren in een reductie van het risico op een eerste myocardinfarct, maar was wel geassocieerd met een verlaagd risico op recidief hart-

en vaatziekten en sterfte in patiënten met een reeds doorgemaakt hartinfarct, met respectievelijk 19% (95%BI 1 tot 34) en 27% (95%BI 4 tot 45).

Een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten is hypertensie. Aspirine wordt doorgaans geacht geen effect te hebben op bloeddruk. Echter, recente studies suggereren dat aspirine wel degelijk bloeddrukverlagend zou kunnen werken, maar alleen wanneer het 's avonds, in tegenstelling tot 's morgens, wordt ingenomen. In **hoofdstuk 9** hebben wij in een klinische studie onderzocht wat de achterliggende mechanismen zijn van dit mogelijke tijdsafhankelijke effect van aspirine op bloeddruk. Zestien verder gezonde personen met een licht verhoogde bloeddruk kregen een periode aspirine 's morgens en een periode aspirine 's avonds. De volgorde werd door het lot bepaald. De personen en de onderzoekers wisten niet op welk tijdstip van de dag aspirine werd geslikt, omdat op het andere moment van de dag een placebo, een niet te onderscheiden neppil, werd gegeven. Na beide perioden werden de deelnemers 24 uur in ons ziekenhuis opgenomen. Gedurende deze 24 uur werden allerlei metingen gedaan. Het bleek dat aspirine 's avonds vergeleken met 's morgens allerlei determinanten van bloeddruk verlaagde. Zo waren plasma-renineactiviteit en de 24-uursurinewaarden van cortisol, dopamine en noradrenaline lager wanneer aspirine 's avonds werd ingenomen dan wanneer aspirine 's morgens werd ingenomen. Deze effecten kunnen het tijdsafhankelijke effect van aspirine op bloeddruk verklaren. In een vervolgonderzoek zullen we onderzoeken of het voor patiënten met hart- en vaatziekten daadwerkelijk nuttiger is om aspirine 's avonds in te nemen dan 's morgens.

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten die gepresenteerd zijn dit proefschrift samengevat en bediscussieerd in het licht van de overige literatuur. Zo wordt onder andere bediscussieerd of het op dit moment aanbevolen zou moeten worden om in patiënten die aspirine of clopidogrel gebruiken de plaatjesfunctie te meten, en zo ja, met welke test. Een ander discussiepunt is het mogelijke verschil in effect van variatie in bloedplaatjesfunctie op het voor het eerst en opnieuw optreden van hart- en vaatziekten.

Samengevat blijkt uit dit proefschrift dat inter-individuele variatie in plaatjesreactiviteit een belangrijke factor is in het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. De verschillende hoofdstukken laten zien dat verhoogde plaatjesreactiviteit in patiënten die aspirine of clopidogrel gebruiken is gerelateerd aan het risico op hart- en vaatziekten. Dit geldt ook voor plaatjesreactiviteit in gezonde premenopauzale vrouwen en genetische variatie van plaatjesreactiviteit. Bovendien bleek het 110 jaar oude aspirine interessante tijdsafhankelijke pleiotrope effecten te hebben op allerlei systemen die van belang zijn voor bloeddruk.

Zoals bediscussieerd in dit proefschrift zou het, alhoewel er veelbelovende resultaten zijn gepubliceerd, op dit moment te vroeg zijn om in de dagelijkse klinische praktijk routinematig de bloedplaatjesfunctie te testen. Vervolgstudies zijn nodig om de klinische toepassing van het testen van plaatjesfunctie in patiënten met een hoog cardiovasculair risico verder te onderzoeken.