

מסמך עמדה

שימוש קליני בבדיקות להערכת תפקוד טסיות ותגובתיות לקלופידוגרל

מסמך עמדה של

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ISRAEL HEART SOCIETY



מאי 2011



ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף לאבחון איכות

תוכן העניינים:

226	מבוא
228	סיכום והמלצות

חברי הועדה:

ד"ר אלי לב – יו"ר, המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי רבין
ד"ר שלומי מטצקי – מכון הלב ע"ש לבייב, המרכז הרפואי שיבא, תה"ש
וי"ר החוג לטיפול נמרץ לב של האיגוד הקרדיולוגי בישראל

בשנים האחרונות התפרסמו מחקרים רבים בנושא של תגובתיות לפלביקס (קלופידוגרל) ומשמעות של תגובתיות נמוכה או "עמידות" לתרופה. מחקרים אלו מעלים את השאלה של הצורך והערך המוסף בביצוע בדיקות שגרתיות ("רוטיניות") של תפקוד טסיות להערכת תגובתיות לפלביקס בחולים המטופלים בתרופה זו. בבואנו לדון בשאלה זו, נסכם תחילה בקצרה מה ידוע בנושא:

1. אין ספק שקיימת שונות (Variability) ניכרת בתגובתיות של חולים לפלביקס, כפי שבאה לידי ביטוי במדידת תפקוד או שפעול טסיות (Platelet Reactivity) בשיטות שונות, אך בעיקר ע"י מדידת אגרגציית (איגור) טסיות בתגובה ל-ADP. למעשה מדידת דרגת עיכוב אגרגציית טסיות ע"י פלביקס במאות חולים מדגימה שקיימת התפלגות כמעט נורמלית ובצורת פעמון (Bell Shaped Curve) בתגובתיות של חולים לפלביקס (Gurbel P et al, Circulation 2003, Serebrauny V et al. JACC 2004). חלק מהחולים בהתפלגות זו מדגימים תגובתיות נמוכה לתרופה וכונו בעבר "עמידים" לפלביקס, וחלק נמצאים בצד ההפוך של ההתפלגות ומדגימים תגובתיות יתר לתרופה. התופעה של תגובתיות נמוכה לפלביקס מכונה בשנים האחרונות באופן יותר מדויק ומדעי – "High on treatment platelet reactivity" וזאת מתוך נייר הקונצנזוס שפורסם לפני כחצי שנה (Bonello et al JACC white paper, 2010). במונח זה נשתמש מעתה ואילך במסמך הנוכחי.

2. אחוז החולים עם High on treatment platelet reactivity תלוי מאוד באוכלוסיית החולים הספציפית שנבדקה, בבדיקה (Assay) בה נעשה שימוש להערכת תפקוד טסיות ותגובתיות לפלביקס, ובסך בו השתמשו החוקרים להגדרת תגובתיות נמוכה - High on treatment platelet reactivity. למרות כל המשתנים הללו, במרבית המחקרים החשובים בנושא הם נעשה שימוש בסף מוגדר, אחוז זה נע בין 15% ל-40%, ובדר"כ סביב 25-35%. אולם, האם לתופעה זו יש משמעות קלינית?

נכון להיום התפרסמו קרוב ל-30 מחקרים שכללו סה"כ אלפי חולים, אשר עברו צנתור כלילי התערבותי (PCI), בחלקם עם תסמונת כלילית חריפה (ACS) וחלקם יציבים, ובדקו את המשמעות הקלינית – פרוגנוסטית של High on treatment platelet reactivity לפלביקס. מחקרים אלו מסוכמים היטב בנייר הקונצנזוס הלבן ב-2010 JACC, ומהראשונים שבהם, אגב, בוצעו בארץ (למשל Matetzky et al, Circulation 2004). כל המחקרים הללו, ללא יוצא מן הכלל, הראו ש- High on treatment platelet reactivity, נמצא בקשר מובהק וחזק עם התפחות סיבוכים לבביים – Major Adverse Cardiac Events (MACE). ללא תלות בבדיקה שנעשתה לתגובתיות לפלביקס ובהגדרת High on treatment platelet reactivity, הרי חולים עם תגובתיות נמוכה היו בסיכון מוגבר לפתח MACE (המורכב בדר"כ מתמותה, MI, Stent thrombosis), עם Odds Ratio שנע בין 2-5, וביחוד סיכון מוגבר לפתח Stent thrombosis, עם Odds Ratio שנע בין 3-9 (!). לפיכך, קיימות עדויות חזקות ביותר וברורות לכך ש- High on treatment platelet reactivity לפלביקס הינו גורם סיכון חזק להתפתחות סיבוכים לבביים בחולים העוברים PCI.

3. המנגנון לשונות הניכרת בתגובתיות לפלביקס נחקר רבות. נראה כי הסיבה העיקרית לשונות נעוצה במטבוליזם המורכב של פלביקס (שהינה Pro-drug), הכולל תהליך בן שני שלבים בכבד המצריך אנזימים רבים – אחד החשובים שבהם הוא CYP2C19. תהליך המטבוליזם של פלביקס בכבד נתון להשפעות רבות, כגון תרופות שונות, עישון, וביחוד השפעות גנטיות. לגבי תרופות, דווח רבות לאחרונה על האינטראקציה הפוטנציאלית בין פלביקס ל-PPI ברמת CYP2C19. נושא זה הינו מחוץ להיקף נייר עמדה זו. נציין רק שלמרות שהעדויות הפרמקודינמיות

(ברמת עיכוב טסיות) לאינטראקציה בין התרופות חזקות, הרי המשמעות הקלינית שנויה במחלוקת, והעדויות לאינטראקציה בעלת משמעות קלינית בשלב זה חלשות ולא משכנעות. ברמת ההשפעה על אנזים CYP2C19 נראה כי לפולימורפיזמים גנטיים תפקיד חשוב. כ- 30% מהאוכלוסייה ה-Caucasian הינם נשאים של פולימורפיזם של CYP2C19 הגורם לירידה בפעילות האנזים - Loss of function (ביחוד מדובר בנשאים של CYP2C19*2 allele). עקב ירידה בפעילות האנזים CYP2C19, המטבוליזם של פלביקס איטי ופחות יעיל בחולים אלו ופחות מטבוליט פעיל מיוצר. מספר מחקרים הראו שחולים נשאים ל-Loss of function alleles (ביחוד CYP2C19*2) נמצאם בסיכון יתר לפתח סיבוכים קרדיאליים - MACE, וביחוד Stent thrombosis, עם Odds Ratio של כ- 3 לפתח סיבוך זה (מטה-אנליזות של Mega et al, JAMA 2010, ושל Hulot et al, JACC 2010). יש לציין אולם, שכלל הפולימורפיזמים הגנטיים שדווחו עד עתה מסבירים רק חלק קטן מהשונויות הניכרות בתגובתיות לפלביקס שהוזכרה בסעיף 1.

4. לנוכח הנאמר בסעיפים 1 ו- 3 והעדויות הברורות לכך ש-High on treatment platelet reactivity כרוך בסיכון יתר, נשאלת השאלה האם ניטור רוטיני של תפקוד טסיות ותגובתיות לפלביקס, והתערבות טיפולית בהתאם לתוצאות הבדיקות (במקרה של High on treatment platelet reactivity) יכולים להוביל לשיפור פרוגנוסטי. Bonello וחב. במחקר ראשוני וקטן שכלל כ- 200 חולים הראו שניתן להוריד את הסיכון ל-MACE בחולים עם High on treatment platelet reactivity ע"י מתן מנות העמסה חוזרות של פלביקס 600 מ"ג (Bonello et al JACC 2008, 2009). אולם זהו מחקר קטן עם מיגבלות רבות. התשובה לשאלה מעל היתה אמורה להינתן במחקר ה- GRAVITAS אשר פורסם לאחרונה (Price et al, JAMA 2011). מחקר זה כלל סה"כ 5429 חולים שעברו PCI עם השתלת DES. ברובם ההתוויה ל-PCI היתה תעוקת חזה יציבה או בלתי יציבה. כל החולים עברו בדיקת VerifyNow P2Y12 (Accumetrics) 12-24 שעות לאחר ה-PCI (ומתן פלביקס). על פי הבדיקה 2214 חולים נמצאו כבעלי High on treatment platelet reactivity וחולקו אקראית לקבוצות של טיפול בפלביקס במינון של 150 מ"ג (מינון מוגבר) או 75 מ"ג (מינון סטנדרטי) לתקופה של 6 חודשים. תוצאות המחקר היה שליליות לחלוטין ולא היו כל הבדלים בין שתי קבוצות הטיפול (75 מול 150 מ"ג פלביקס), עם שיעור MACE (תמותה קרדיווסקולרית, MI, Stent thrombosis) זהה של 2.3% בשתי הקבוצות. יש לציין שגם במחקר זה, בדומה למחקרים המוזכרים בסעיף 2, לחולים עם High on treatment platelet reactivity היתה נטייה לשיעור ארועים גבוה יותר בהשוואה לחולים עם תגובתיות תקינה (אותם חולים עם תוצאה "תקינה" ב-VerifyNow). אולם, כאמור בחלקו ההתערבותי של המחקר, טיפול במינון גבוה יותר של פלביקס לא הובילה לכל שיפור ב-Outcomes בחולים עם High on treatment platelet reactivity. ניתן לנסות להסביר את התוצאות המאכזבות של המחקר בשיעור ארועים נמוך ביותר (2.3%). ייתכן גם וה"התערבות" - העלאת מינון הפלביקס ל-150 מ"ג - לא היתה חזקה מספיק מבחינת הפוטנציאל לעיכוב טסיות מוגבר, בכדי להוביל לשיפור קליני משמעותי. אולם השורה התחתונה איננה משתנה וזהו המחקר הגדול, פרוספקטיבי ועם חלוקה אקראית היחיד שדן בשאלת יישום קליני של בדיקת תפקוד טסיות ותגובתיות לפלביקס, ותוצאותיו כאמור שליליות. לציין שלאחרונה היתבשרנו כי מחקר פרוספקטיבי אקראי נוסף, ה- TRIGGER PCI - אשר בדק השפעת מתן פרזוגרל (במקום העלאת מינון פלביקס) לחולים עם High on treatment platelet reactivity על פי בדיקת VerifyNow, נעצר בטרם עת עקב event rate נמוך.

קיימת שונות ניכרת בתגובתיות לפלביקס בקרב חולים הנוטלים את התרופה לאחר PCI ו/או ACS. תגובתיות נמוכה לפלביקס - High on treatment platelet reactivity כרוכה בסיכון מוגבר להתפתחות ארועים איסכמיים לאחר PCI, ביחוד סיכון גבוה ל - Stent thrombosis. למרות זאת, אין בשלב זה עדויות שניטור עקבי של תפקוד טסיות ותגובתיות לפלביקס בחולים הנוטלים את התרופה לאחר PCI, וטיפול בהתאם לתוצאות, מוביל לשיפור פרוגנוסטי וירידה בסיכון ל - MACE. אין גם עדויות לכך שבדיקה שגרתית של הגנוטיפ לפולימורפיזמים של CYP2C19 בחולים המטופלים בפלביקס ושינוי טיפולי כלשהו על פי תוצאות הבדיקה מוביל לשיפור במדדים קליניים. לנוכח זאת, לא ניתן בשלב זה להמליץ על ניטור שגרתי ("רוטיני") של תגובתיות לפלביקס (או בדיקות גנטיות) בחולים המטופלים בתרופה. ניתן לשקול באופן פרטני שימוש בבדיקות לתפקוד טסיות בחולים בסיכון גבוה לסיבוכים קרישתיים (thrombotic events), כגון חולים עם ארוע של Stent thrombosis בעברם, או לחליפין להערכת תזמון אופטימלי לניתוח (מעקפים ואחר) בחולים שטופלו בפלביקס סמוך לניתוח. יש גם להזכיר שנערכים או מתוכננים להערך מחקרים התערבותיים גדולים נוספים לבחון את הערך של ניטור עקבי ורחב היקף של תגובתיות לפלביקס בחולים העוברים PCI וטיפול בהתאם, כגון ARCTIC ו - TARGET-PCI. אולם עד היוודע תוצאות מחקרים אלו ועל בסיס המידע הקיים, לא ניתן בשלב זה להמליץ על ניטור שגרתי של תגובתיות לפלביקס כחלק מהגישה הטיפולית לחולים המטופלים בתרופה.