GenesIla

Innovation

Automated System

Complete Solution

Standardisation

Barcelona 19 de noviembre de 2020

PROYECTO GENERACIÓN DE TROMBINA

Stago

Resultados preliminares del estudio RETROVE

Joan Carles Souto
Unitat d'Hemostàsia i Trombosi
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

El Test de Generación de Trombina en la evaluación de la enfermedad tromboembólica venosa

Medición del riesgo basal
Medición del riesgo de recidiva

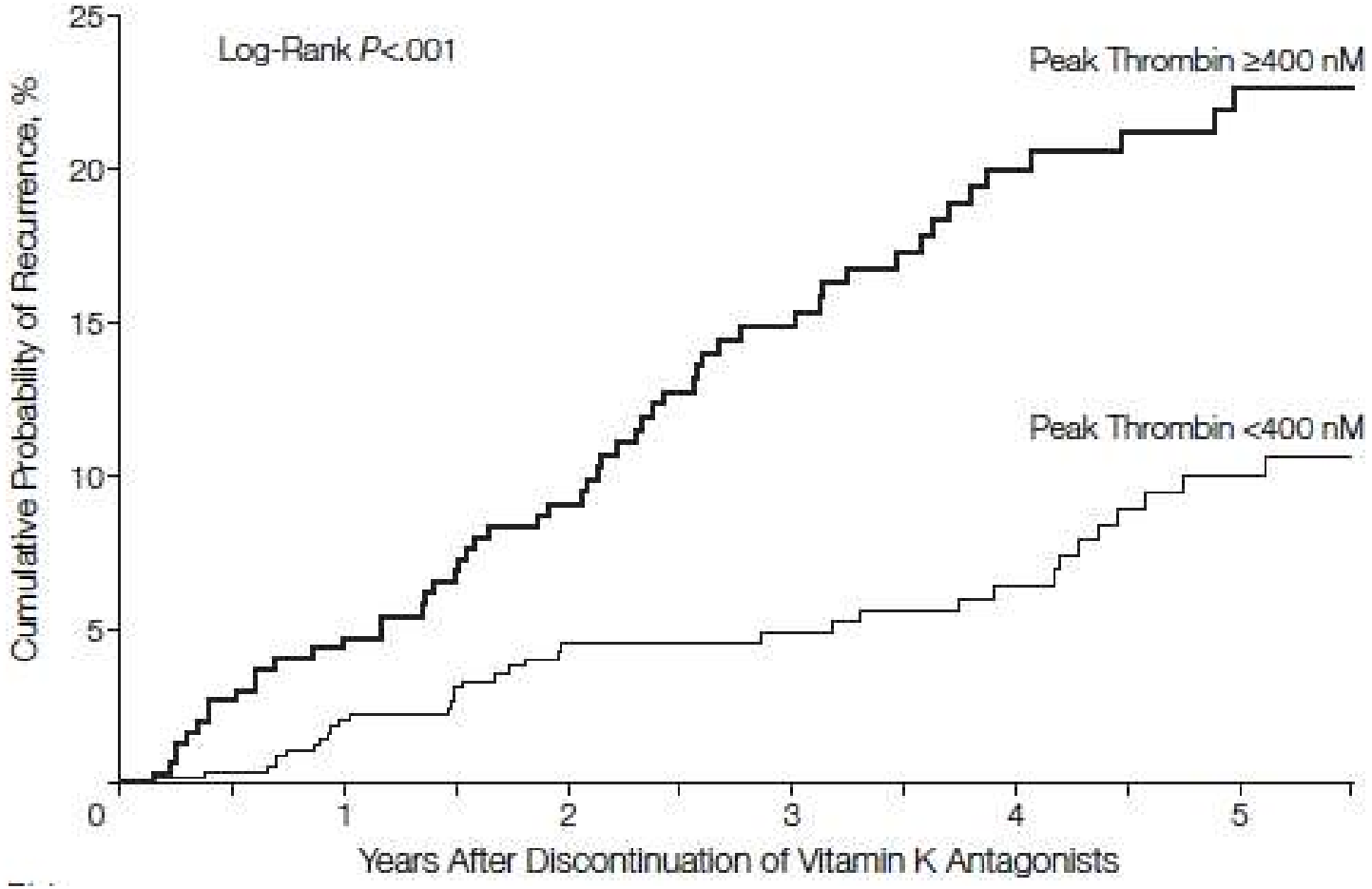
Estudios de TGT y riesgo de primer evento

Estudio	Población	N	Parámetro	Resultado
BJH 2007 Van Hylckama Vlieg	Estudio LETS de VTE Consecutivos < 70a	360 casos/404 contr.	**ETP > P90** (2109 nM·min) No con otros	**OR 1.5** (0.9-2.3) VTE espont. **OR 1.7**
JTH 2009 Lutsey	LITE = ARIC + CHS Cohortes población ARIC 56a y CHS 73a	1000 casos 430 contr.	**Peak > P75** (144 nM)	**OR 1.8** (1.3-2.5)
JTH 2015 Van Hylckama Vlieg	Cohortes de Leiden y Cambridge	626 casos 361 contr. (54a)	**ETP>P90** (2052 nM·min)	**OR 1.8** (1.2-2.7)

Estudios de TGT y riesgo de recidiva

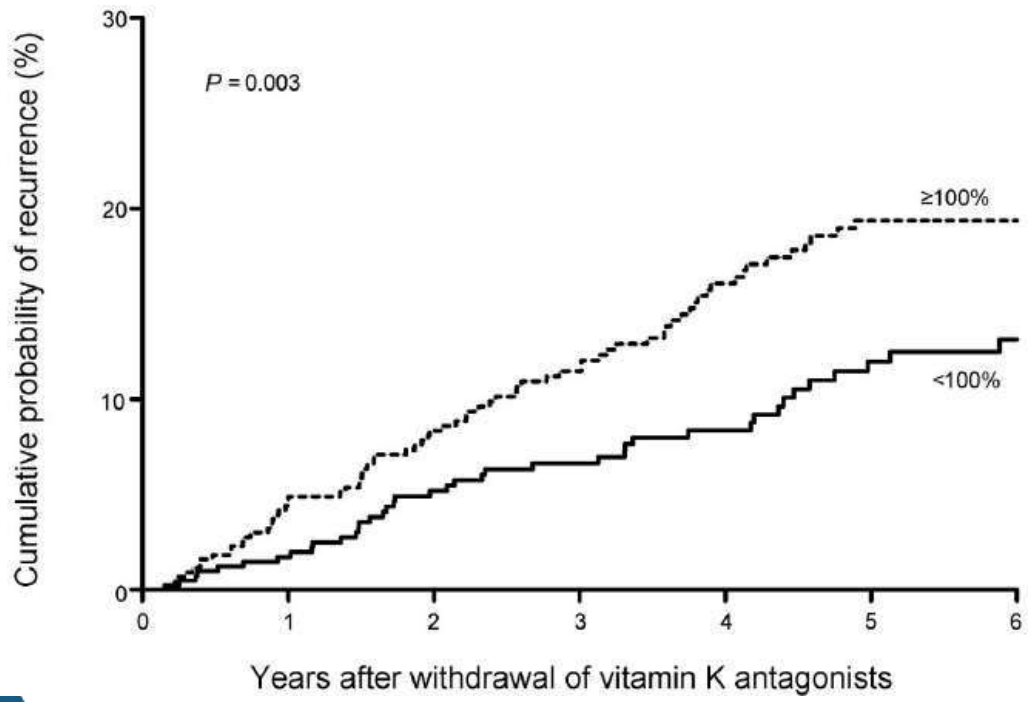
Estudio	Población	N	Parámetro	Resultado
JAMA 2006 Hron	VTE no provocado Excluyen trombofilia	914 casos 47a	**Pico < 400 nM**	**OR 0.4** (0.20-0.65)
BJH 2007 Van Hylckama Vlieg	Estudio LETS de VTE Consecutivos < 70a	360 casos	ETP > P90 (2109 nM·min)	OR 1.1 (0.5-2.2)
JTH 2008 Besser	VTE no provocado	188 casos 66a	**ETP > P50** (1489 nM·min)	**HR 2.9** (1.3-6.6)
JTH 2008 Tripodi	VTE no provocado	254 casos 66a	**ETP > P66** (1565 nM·min) **Pico >P66** (237 nM) Lag time <P33 (10.7 min)	**HR 2.5** (1.05-6.1) **HR 3.1** (1.30-7.3) HR 2.3 (0.93-5.6)
Clin Chem 2008 Eichinger	VTE no provocado Excluyen trombofilia	861 casos 48a	**ETP > P50** (100%)	**HR 1.6** (1.1-2.3)
JTH 2015 Vn Hylckama Vlieg	Cohortes de Leiden y Cambridge	626 casos 361 contr. (54a)	ETP>P90 (2052 nM·min)	OR 1.3 (0.8-2.3)

Riesgo de recidiva de TEV en función del pico de la generación de Trombina

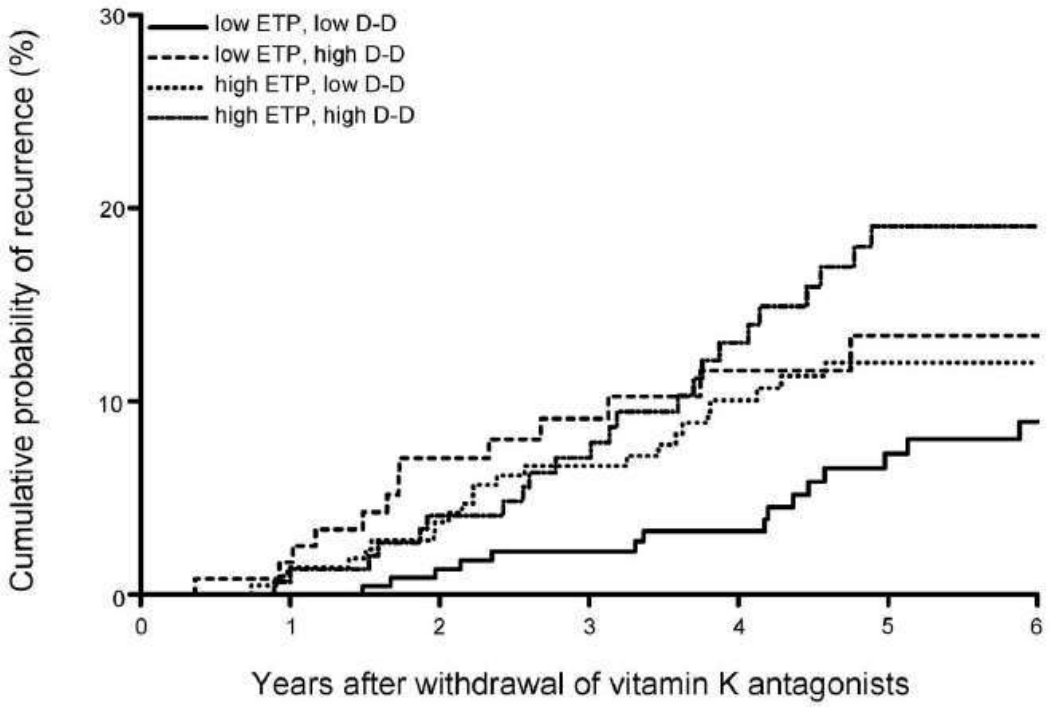


Hron G, *et al*. JAMA 2006;296:397-402

Riesgo de recidiva de TEV en función del ETP aislado y del ETP + DD



ETP



ETP + DD

Eichinger *et al*, Clin Chem 2008;54:2042-8.

Bases genéticas del TGT en GAIT-2 (2005-2010)

- **Los parámetros del TGT tienen una base genética considerable**
- **Heredabilidades:**
  - ETP: **0.52**
  - Pico: **0.54**
  - Lag Time: **0.49**
- **Correlación con el riesgo de TEV:**
  - Correlación genética entre ETV y ETP: **0.50**
  - Correlación genética entre ETV y Pico: **0.47**
- **Esto significa que ambos parámetros son fenotipos intermediarios**

Martín-Fernández L, *et al*. PLoS ONE 2016;11:e0146922

Proyecto RETROVE

- **Estudio caso-control**
- **Reclutamiento 2012-2016**
- **Pacientes con ETEV en cualquier situación y edad**
  - Excepto paraneoplásicas

- **Controles reclutados siguiendo la pirámide poblacional española**

- **Determinación de múltiples biomarcadores**
  - Plasmáticos
  - Celulares
  - Genéticos
  - Epigenéticos
  - Tests globales de la Hemostasia

Proyecto RETROVE

Test de generación de trombina

Mediante CAT

Calibrated Automated Thrombogram (ThrombinoscopeTM)

Características clínicas de las poblaciones RETROVE

Table 1
Clinical characteristics of patients and controls in the RETROVE Study.

Baseline characteristics[a]	Patients		Controls		$p^{\dagger}$
	Males	Females	Males	Females	
Gender (n)	196	204	194	206	
Age (year) (mean ± SD)	61.5 ± 16.9	66.2 ± 20.0	47.6 ± 17.7	50.5 ± 18.7	$< 2.2 \cdot 10^{-16}$
BMI ($kg \cdot m^{-2}$) (mean ± SD)	28.0 ± 4.1	28.3 ± 6.1	26.0 ± 25.4	24.4 ± 4.1	$< 2.2 \cdot 10^{-16}$
Smoking (n, %)	37 (18.9)	18 (8.8)	40 (20.6)	35 (17.0)	NS
Alcohol consumption (n, %)	119 (60.7)	76 (34.3)	130 (67.0)	98 (47.6)	0.023
Hypertension (n, %)	83 (42.3)	94 (46.1)	35 (18.0)	40 (19.4)	$8.27 \cdot 10^{-15}$
Dyslipidaemia (n, %)	62 (31.6)	75 (36.8)	36 (18.6)	43 (20.9)	$3.46 \cdot 10^{-6}$
Statins (n, %)	46 (23.5)	60 (29.4)	18 (9.3)	32 (15.5)	$5.81 \cdot 10^{-7}$
Diabetes mellitus (n, %)	23 (11.7)	17 (8.3)	10 (5.2)	10 (4.9)	0.0073
Autoimmune disease (n, %)	20 (10.2)	21 (10.3)	14 (7.2)	18 (8.7)	NS
Ictus haemorrhagic (n, %)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	NS
Arterial thrombosis background (n, %)	14 (7.1)	15 (7.4)	1 (5.0)	1 (5.0)	$1.08 \cdot 10^{-6}$
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (n, %)	29 (14.8)	58 (28.4)	23 (11.9)	34 (16.5)	0.0058
Anti-platelet drugs (n, %)	24 (12.2)	18 (8.8)	2 (1.0)	5 (2.4)	$2.46 \cdot 10^{-7}$

Vázquez-Santiago *et al*. Thromb Res 2018,169:57-63.

Eventos tromboembólicos venosos en RETROVE

Table 2

Characteristics of 400 consecutives thrombotic events in the RETROVE Study.

	Spontaneous			Non-spontaneous		
	M[a]	F[a]	Total[b]	M[a]	F[a]	Total[b]
Isolated deep vein thrombosis	82 (56.2)	63 (49.6)	145 (53.1)	27 (54.0)	38 (49.4)	65 (51.2)
No isolated deep vein thrombosis	30 (20.6)	19 (15.0)	49 (18.0)	10 (20.0)	11 (14.3)	21 (16.5)
Isolated pulmonary embolism	31 (21.2)	42 (33.1)	73 (26.7)	12 (24.0)	26 (33.8)	38 (29.9)
Visceral thrombosis	2 (1.4)	-	2 (0.7)	1 (2.0)	-	1 (0.8)
Venous sinus thrombosis	1 (0.7)	3 (2.4)	4 (1.5)	-	2 (2.6)	2 (1.6)
Total[c]	146 (36.5)	127 (31.8)	273 (68.3)	50 (12.5)	77 (19.3)	127 (31.8)

Vázquez-Santiago *et al*. Thromb Res 2018,169:57-63.

Efecto de las covariables sobre parámetros TGT en los controles sanos

Coeficiente de correlación de Pearson

	ETP	Pico	Lag time	Tiempo al pico
Edad	No	No	Positiva (0.24)	Positiva (0.21)
BMI	Positiva (0.11)	No	Positiva (0.31)	Positiva (0.31)
Sexo	No	No	No	No

TGT en RETROVE y riesgo de ETEV

			Riesgo de ETEV	
Parámetro	**Media (DS)**	***Cut-off***	**Crudo**	**Ajustado***
ETP (nM·min)	Casos: 1531 (527) Controles: 1410 (389)	**P50** (1347)	**1.8** (1.3 – 2.4)	**1.7** (1.3-2.4)
Pico máximo (nM)	Casos: 250 (91) Controles: 235 (87)	**P50** (224)	**1.4** (1.1 – 1.9)	**1.6** (1.1-2.1)

* Ajustado por edad y BMI

TGT en RETROVE y riesgo de ETEV (2)

			Riesgo de ETEV	
Parámetro	**Media (DS)**	***Cut-off***	**Crudo**	**Ajustado***
Lag time (min)	Casos: 3.23 (1.0) Controles: 2.92 (1.0)	**P50** (2.7)	**2.05** (1.5 – 2.7)	1.13 (0.8-1.6)
Tiempo al pico (min)	Casos: 6.8 (1.6) Controles: 6.5. (1.7)	**P10** (4.7)	**1.8** (1.1-2.9)	0.9 (0.5-1.6)

* Ajustado por edad y BMI

Conclusiones

- El ETP y el pico máximo en el Test de Generación de Trombina, medidos con el método CAT se asocian con el riesgo de trombosis venosa.
- El Tiempo de latencia (*lag time*) y el Tiempo al pico máximo dependen de la edad y del IMC.
- Lag time y Tiempo al pico máximo NO se asocian de manera independiente al riesgo de trombosis venosa.
- Los resultados de GAIT 2 y de RETROVE sugieren de forma coherente que los fenotipos ETP y Pico máximo del TGT son fenotipos intermediarios con el riesgo de trombosis venosa.

Comparación resultados de la generación de trombina entre
los métodos CAT y ST-GENESIIA

Muestra RETROVE

Correlaciones entre valores CAT (Thrombinoscope TM) y Valores ST-Genesiia

Muestra de 80 controles sanos de RETROVE

Table 1

	Correlation	Proportional differences IC 95%
Lag Time CAT vs Genesia	0.78 (p<0.0001)	0,75 (IC95%: 0,60-0,92)
Maximum peak CAT vs Genesia	0.75 (p<0.0001)	0,86 (IC95%: 0,70-1,03)
TTP CAT vs Genesia	0.79 (p<0.0001)	0,76 (IC95%: 0,65-0,87)
ETP CAT vs Genesia	0.57 (p<0.0001)	0,71 (IC95%: 0,53-0,91)

Vilalta *et al*. ECTH 2018, Marsella

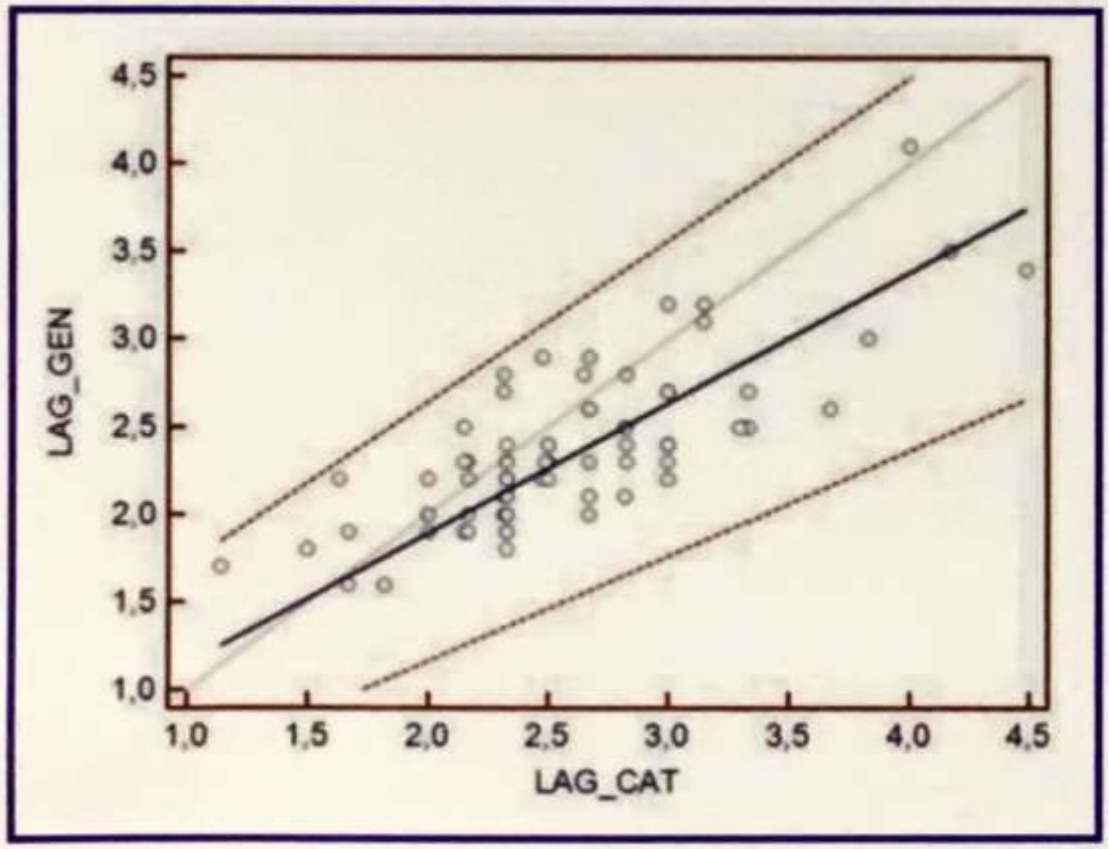


Figure 1. Passing & Bablok regresion:
Lag Time ST-Genesia® (LAG_GEN) vs.CAT (LAG_CAT)

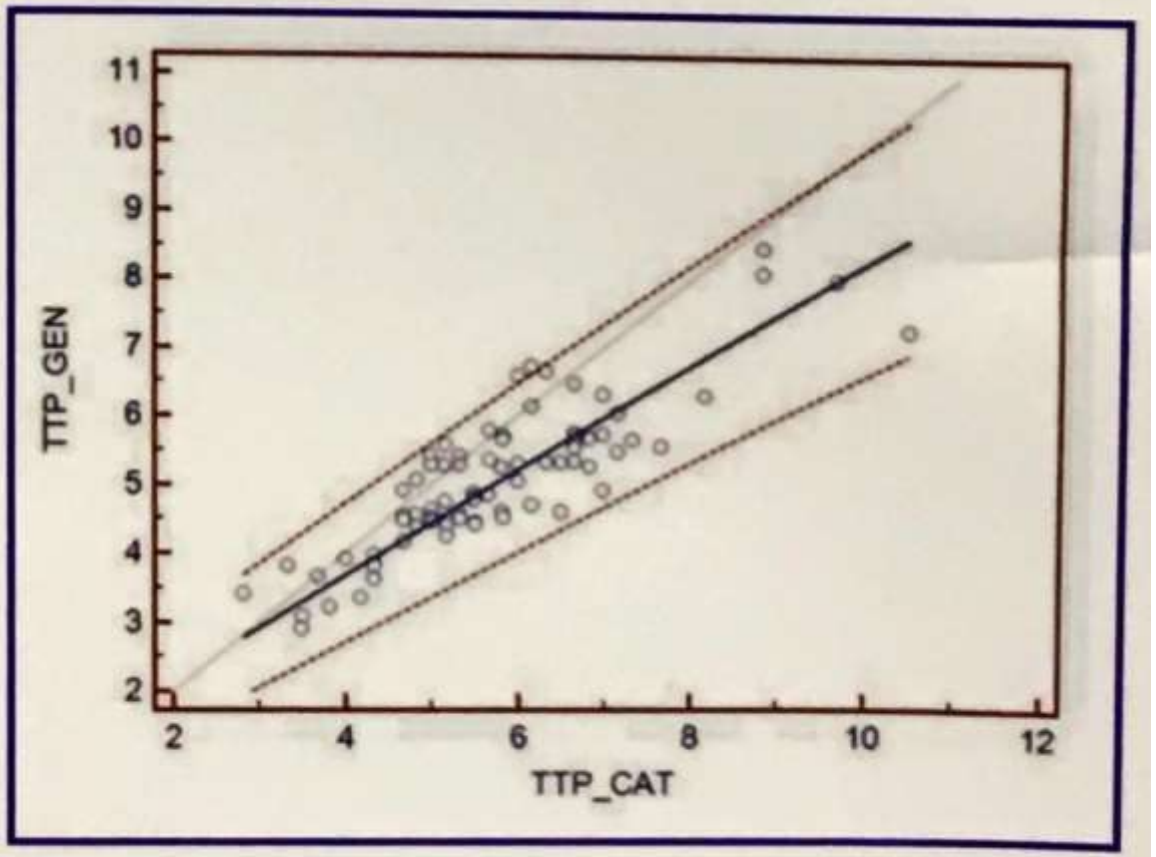


Figure 2. Passing & Bablok regresion:
TTP ST-Genesia® (TTP_GEN) vs. CAT (TTP_CAT)

Vilalta *et al*. ECTH 2018, Marsella

Correlaciones entre valores CAT (ThrombinoscopeTM) y Valores ST-Genesiia

Muestra de 200 controles sanos y 200 casos de RETROVE

	Media control y paciente / diferencia e intervalo de diferencias (IC95%)
Lag Time CAT (min)	Control 2,81 Paciente 3,20 (0,38 IC95%: 0,17-0,60) p<0.001
Lag TIME GENESIIA (min)	Control 2,39 Paciente 2,85 (0,47 IC95%: 0,32-0,61) p<0.001
Pico máximo CAT (nM)	Control 246,1 Paciente 245,3 (0,76) NS
Pico máximo GENESIIA (nM)	Control 216,1 Paciente 214,7 (1,44) NS
TTP CAT (min)	Control 6,2 Paciente 6,7 (0,47 IC95%: 0,13-0,84) p=0.007
TTP GENESIIA (min)	Control 5,3 Paciente 6,0 (0,73 IC95%: 0,48-0,98) p<0.001
ETP CAT (nM.min)	Control 1396,5 Paciente 1486,3 (89,8 IC95%: 3-183) P=0.059
ETP GENESIIA (nM.min)	Control 1262,2 Paciente 1345,7 (83,6 IC95%: 23,6-143,5) p=0.006

Vallvé C, *et al*. SETH Valencia 2019