

# VerifyNow P2Y12 för analys av graden av trombocythämning vid behandling med ADP-receptorhämmare i Region Skåne

## Sammanfattning

VerifyNow P2Y12 är en patientnära analys framtagen för att mäta graden av hämning av ADP-receptorn P2Y12 vid behandling med trombocythämmande läkemedel. Analysen görs på helblod (antikoagulerat med citrat). Graden av trombocythämning mätt som PRU är framför allt studerat som en riskmarkör för återinsjuknande i hjärtinfarkt och stenttrombos vid behandling med clopidogrel (Plavix) efter akuta kornara syndrom med stentimplantation. Sammanfattningsvis är bristande hämning och högt PRU under behandling med clopidogrel associerat med ökad risk men interventions studier som studerar åtgärder för att förbättra hämningsgraden saknas (1). Vad gäller graden av hämning av ADP-receptorn mätt med PRU och risken för blödning vid kirurgi finns i princip inget publicerat. Baserat på olika sätt att mäta hämningsgraden av ADP-receptorn kan man uppskatta den ungefärliga relativa graden av hämning (2). Det kliniska korrelatet till detta är dåligt studerat men grovt sätt föreslås följande indelning och tolkning:

## Tolkning av resultat

PRU <100	uttalad hämningsgrad (uppskattningsvis >75% hämning)
PRU 100 – 230	måttligt hämningsgrad (uppskattningsvis 50 - 75% hämning)
PRU >230	lindrig hämningsgrad (uppskattningsvis <50% hämning)

I litteraturen brukar PRU > 230 anges som gräns för bristande svar vid behandling med clopidogrel (ibland, lite missvisande, kallat ”clopidogrelresistens”) (1,3).

## Användning

Då det saknas studier på graden av trombocythämning mätt med VerifyNow och risken för blödning vid operativa ingrepp eller akutmedicinska situationer där trombocythämning kan vara relevant kan ovanstående ge en vägledning för den kliniska handläggningen.

## Begränsningar

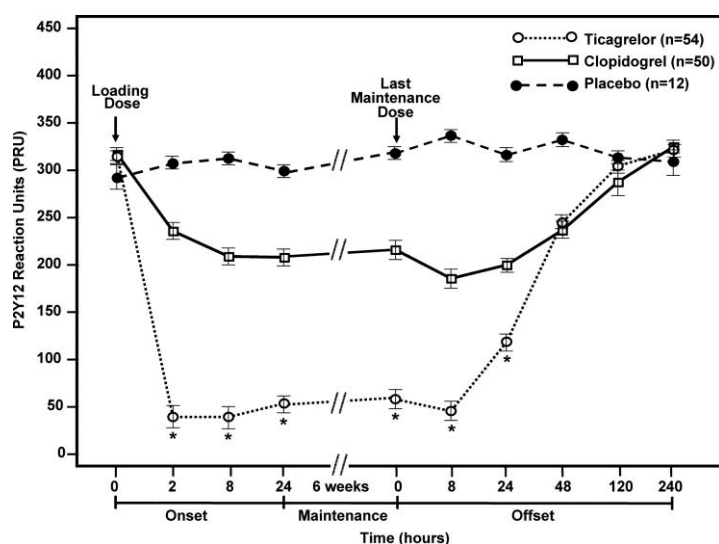
- Provet bör analyseras inom 4 timmar.
- Patienter med trombocytantal <100 x10<sup>9</sup> /l är inte studerade.
- Behandling med GPIIb/IIIa blockerande läkemedel (Reopro, Aggrastat och Integrillin) omöjliggör analys.
- Patienter med trombocytdfekeer är inte studerade.

Vid lågt trombocytantal och vid behandling med GPIIb/IIIa blockerande läkemedel rekommenderas analys av ADP-receptorhämmning med VASP istället.

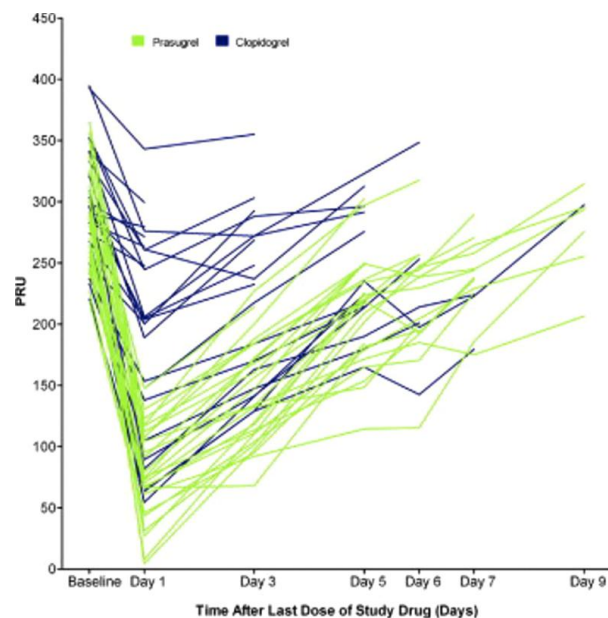
## Bakgrund

Analysen är framtagen för att specifikt kunna följa hämningsgraden av trombocyternas ADP-receptor (P2Y12). Metoden i VerifyNow P2Y12 bygger på att trombocyter får fibrinogen-täckta mikropartiklar att aggregera och därmed ändrar genomsläppligheten för ljus i provet vilket detekteras. Instrumentet ger tre olika mätvärden: PRU (platelet reaction units), % inhibition och BASE. PRU ger ett mått på graden av ADP-inducerad trombocyttaggregation efter stimulering med ADP och PGE1, BASE ger ett mått på trombocyttaggregation inducerad efter stimulering med trombin- och PAR4-agonist (alltså icke ADP-beroende stimulering) och % inhibition är en procentuell uppskattning den relativa hämningsgraden av P2Y12-receptorn. Det är framförallt PRU som har kommit att användas i kliniska studier.

I nuläget finns tre registererade P2Y12-receptor hämmare: clopidogrel (Plavix), prasugrel (Efient) och ticagrelor (Brilique). De två första hämmar ADP-receptorn irreversibelt och nyproduktion av trombocyter behövs för att återhämta trombocytfunktionen. Ticagrelor är en reversibel hämmare med en halveringstid på ca 8 timmar. Ticagrelor och prasugrel har ett snabbt tillslag och ger generellt en betydligt kraftigare hämning av trombocyterna jämfört med clopidogrel. Vid behandling med clopidogrel ser man stor interindividuell variation i effekten vilket framför allt beror på genetiska variationer i de enzymer som aktiverar läkemedlet. Det tar cirka två till tre dygn att återhämta större delen ADP-receptor effekten efter utsättning av ticagrelor, cirka fem dygn efter utsättning av clopidogrel samt cirka sju dygn efter utsättning av prasugrel (se figurer nedan) (4,5).



Gurbel et al. *Circulation* (2009)



Price et al. *JACC* (2012)

## Referenser

1. Brar SS, Berg ten J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim H-S, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011 Nov. 1;58(19):1945–54.
2. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Brandt JT, Winters KJ, et al. Assessment of P2Y<sub>12</sub> inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y<sub>12</sub> in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am. Heart J.* 2009 Mar.;157(3):562.e1–9.
3. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011 Mar. 16;305(11):1097–105.
4. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009 Dec. 22;120(25):2577–85.
5. Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of Platelet Function After Discontinuation of Prasugrel or Clopidogrel Maintenance Dosing in Aspirin-Treated Patients With Stable Coronary Disease. *JAC.* Elsevier Inc; 2012 Jun. 19;59(25):2338–43.

## Författare

Oscar Braun