

On-Site-Thrombozyten- aggregationstest im herz- chirurgischen Bereich unter Einsatz von VerifyNow[®]

ZUSAMMENFASSUNG

In der heutigen Herzchirurgie werden immer häufiger Patienten aus anderen Kliniken überwiesen, deren aktueller Status der P2Y12-Inhibitoren unklar ist und eine intra- und postoperative Behandlung der Thrombozytenaggregation erfordert. Die in der Kardiologie häufig verwendeten antithrombozytären Medikamente wie ASS (Aspirin[®]), Clopidogrel (Plavix[®]), Prasugrel (Efient[®]), Ticlopidin (Ticlid[®]) und Ticagrelor (Brilique[®]) mit ihren unterschiedlichen Reaktions- und Halbwertszeiten sind ein Hauptproblem bei der Bewertung der aktuellen Thrombozytenfunktion im Rahmen von herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen. Bei einem Verdacht auf eine beeinträchtigte Thrombozytenfunktion wurden bisher Thrombozytenkonzentrate (TK) laut SOP (Verfahrensweisung) bestellt und je nach klinischem Bedarf verabreicht. Dies bedeutete zusätzliche Risiken für den Patienten und verursachte hohe Kosten. Das Point-of-Care-Testing-System (POCT) VerifyNow[®] von der Firma Accu-metrics, San Diego (Vertrieb in Deutschland durch Keller Medical) erlaubt eine quantitative Bestimmung der Thrombozytenaktivität in wenigen Minuten, so dass der Grad der aktuellen Hemmung bestimmt und eine individuelle Behandlungsnotwendigkeit für die Thrombozytensubstitution davon unmittelbar abgeleitet werden kann.

Es wurden Patienten untersucht, die im Immanuel Klinikum Bernau in den Fachbereichen Herzchirurgie, Intensivtherapie und Kardiologie einer Therapie mit antithrombozytären Medikamenten ausgesetzt waren oder bei denen eine solche vermutet wurde und eine intra- bzw. postoperative Therapie mittels Desmopressin (Minirin[®]) bis hin zur Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten indiziert schien. Die mit VerifyNow gemessenen P2Y12-Reaktionseinheiten (PRU-Werte) erlaubten eine quantitative Bestimmung der Thrombozytenfunktion im Sinne einer individuellen prozentualen Hemmung.

Durch die Messung wurde im Beobachtungszeitraum bei 60 % der entsprechenden Patienten die Gabe von TK eingespart.

Aufgrund dessen konnte bei diesen Patienten eine nicht indizierte „Übertherapie“ vermieden und dadurch vermutlich die Rate thromboembolischer Komplikationen reduziert werden. Die Messergebnisse korrelierten mit der intraoperativ angetroffenen Blutungssituation. Die Testergebnisse für die Patienten mit unklarem Status hinsichtlich der Thrombozytenaggregation ermöglichten eine optimale Behandlung.

Die durch das System VerifyNow gemessenen P2Y12-Reaktionseinheiten (PRU-Wert) und die Erfassung der prozentualen Inhibierung gegenüber der Ausgangsaggregation erlaubt eine bessere Einschätzung hinsichtlich des Blutungsrisikos. Daneben ist das Einsparpotential an TK die ökonomische Rechtfertigung für das gezielte Bestimmen des PRU.

SCHLÜSSELWÖRTER

VerifyNow[®], Thrombozytenaggregationsmessung, P2Y12-Inhibitoren, Thrombozytenkonzentrat

ABSTRACT

An increasing number of patients is submitted to cardiac surgery with an unclear P2Y12-inhibitor medication status requiring intra- or perioperative therapy to improve platelet function. The frequently used antiplatelet drugs Acetylsalicylic acid (Aspirin[®]), Clopidogrel (Plavix[®]), Prasugrel (Efient[®]), Ticlopidin (Ticlid[®]), and Ticagrelor (Brilique[®]) with their different reaction- and half-lives represent a major problem for the evaluation of current platelet function in cardiac or peripheral vascular surgery. Thus far, in case of a suspicious impairment of platelet function platelet concentrates (PC) are ordered according to a standard operating procedure (SOP) and given on a clinical judgement resulting in additional risk for the patient and increased costs. The point of care testing (POCT) system VerifyNow[®] allows a quantitative assessment of platelet activity in only a few minutes so that the degree of actual inhibition can be evaluated and an individual treatment necessity for platelet substitution can be derived.

Patients from the department of cardiac surgery, intensive care medicine, and cardiology of the Immanuel Klinikum Bernau with P2Y12-inhibitor medication or suspicious thereof, for whom intra- or perioperative therapy with desmopressin (Minirin[®]) and platelet concentrates was deemed necessary, were investigated. P2Y12-reaction units (PRU-values) were quantitatively measured by means of VerifyNow yielding a percentage of actual platelet inhibition.

During the entire observation period in which VerifyNow was utilized application of PC could be avoided in 60 % of the patients, thereby preventing a superfluous therapy and assuming a reduction of thromboembolic complications. The measurement results correlated with the intraoperatively observed clinical coagulation state. The results allowed an optimized therapy for patients with an unclear status regarding their actual platelet aggregation.

The P2Y12-reaction units (PRU-value) measured by means of VerifyNow and the thus observed percentage of platelet aggregation inhibition allowed an improved judgement of the individual bleeding risk. Furthermore, the cost saving potential of platelet concentrates economically justifies the targeted assessment of PRU-values.

KEY WORDS

VerifyNow[®], P2Y12-inhibitors, P2Y12-reaction-units, platelet concentrate

EINFÜHRUNG

VerifyNow, der P2Y12-Test der Firma Accu-metrics, San Diego (Vertrieb in Deutschland durch Keller Medical), ist ein Vollbluttest, der zur Messung des Grades der Thrombozyten-P2Y12-Rezeptorblockade eingesetzt wird. Da das System eine schnelle und einfache Bestimmung aus Vollblut innerhalb weniger Minuten erlaubt, ist es ideal als sogenanntes Point-of-Care-Testing-System (POCT) z. B. im Operationssaal oder auf der Intensivstation einsetzbar. Durch diesen Test können Patienten identifiziert werden, bei denen die P2Y12-Inhibitoren wirksam sind und bei denen damit ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Im Ge-

genzug erkennt man Patienten, bei denen die Wirkung nicht oder nicht ausreichend auftritt und die dadurch einem erhöhten Risiko zukünftiger thrombotischer Ereignisse ausgesetzt sind. Die Ursachen für diese mangelnde Wirksamkeit sind vielfältig: genetisch bedingte Fehlfunktion des Metabolismus, Diabetes, Wechselwirkung mit anderen Medikamenten, Leberunterfunktion oder eine mangelhafte Compliance des Patienten. Eine P2Y12-Rezeptorblockade korreliert auch intraoperativ mit geringeren Thrombose- und erhöhten Blutungsraten.

Im Immanuel Klinikum Bernau mit interventioneller Kardiologie und Herzchirurgie gibt es Standard Operating Procedures (SOP) für die Verabreichung von TK bei Patienten mit bekannter oder auch unklarer Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Die Information darüber stammt entweder aus der Anamnese oder Historie bei zurückliegenden Behandlungen (hausintern bzw. -extern) und ist nicht in jedem Fall ausreichend informativ oder verlässlich. Vor dem Hintergrund von folgeschweren Komplikationen durch unerwartete Blutungen oder Thrombosen (z. B. bei Patienten mit Stents), aber auch wegen der hohen Kosten von TK (2 TK ca. 600 €) wurde nach einer geeigneten Methode gesucht, das thrombozytäre Gerinnungsmanagement zu optimieren.

MATERIAL UND METHODE

Das Prinzip des Tests basiert auf der Fähigkeit aktivierter Thrombozyten zur Bindung von Fibrinogen. Mit Fibrinogen beschichtete Mikropartikel aggregieren im Vollblut proportional zur Anzahl exprimierter Thrombozyten-GP-IIb/IIIa-Rezeptoren. Die Lichttransmission nimmt zu, wenn die aktivierten Thrombozyten fibrinogenbeschichtete Perlen binden und aggregieren. Das Gerät (Abb. 1) misst die Veränderung des optischen Signals und bringt es als P2Y12-Reaktionseinheiten (PRU-Wert) bzw. als Inhibierung in % aus. Die P2Y12-Testkassette enthält in einem zweiten Kanal Thrombinrezeptoragonisten, mit denen



Abb. 1: POCT-System VerifyNow® von der Firma Accumetrics

sich eine Basis-Thrombozytenfunktion berechnen lässt, ohne dass der Patient seine Medikation absetzen muss. Der P2Y12-Test VerifyNow liefert zwei Ergebnisse und einen berechneten Wert pro Test.

- P2Y12 (PRU) = spezifische ADP-vermittelte Aggregation am P2Y12-Rezeptor
- BASE = Thrombin-Receptor-Activating-Peptid-vermittelte (iso-TRAP) Aggregation
- aus diesen beiden Werten wird errechnet: % Inhibierung (Hemmung) der P2Y12-Rezeptoren nach der Formel:

$$\% \text{ Hemmung} = \frac{(\text{BASE} - \text{PRU})}{\text{BASE}} \times 100$$

Der empfohlene Cutoff (Abb. 2) liegt bei: PRU < 208 gute Hemmung (Sensitivität von 79 %, Spezifität von 97 %), ein PRU > 208 bedeutet eine nicht ausreichende Hemmung.



Abb. 2: Überblick Blutungsereignisse und ischämische Ereignisse in Abhängigkeit vom PRU

Beeinträchtigungen der Testergebnisse können durch nicht eingehaltene Testzeitpunkte nach Entnahme, durch unsachgemäße Probenentnahme (Thrombozytenaktivierung) oder hämatologische Probleme (Hämatokrit, Anzahl der Blutplättchen) auftreten [1].

Das VerifyNow steuert die gesamte Testsequenzierung, die Temperaturregelung, das Mischen von Reagenz und Probe und die Durchführung von Selbstdiagnosen selbstständig. Die Messung erfolgt auf Basis eines optischen Erfassungssystems mittels Turbidimetrie. Die unkomplizierte Handhabung des Geräts durch Einweg-Testkassetten sowie die elektronische Qualitätskontrolle (EQC) mittels mehrfach verwendbarer Materialien und die interne Qualitätskontrolle ermöglichen einen einfachen und zuverlässigen klinischen Einsatz. Nachteil ist das Fehlen einer Schnittstelle.

In der vorliegenden Studie wurden folgende Daten erfasst:

- Prä- bzw. Intraoperativ:
- Test-Datum/-Uhrzeit
- Fachbereich, der die Messung beauftragte

- Patienten-ID
- Testkassette/zu untersuchender Wirkstoff (Medikament)
- Letzte Medikamentengabe (Datum/Uhrzeit/ggf. Dosis)
- PRU/ARU (P2Y12/Aspirin Reaction Units)
- Ergebnis in % (Hemmung)
- BASE
- therapeutische Konsequenzen
- Postoperativ:
- Nachblutung (Rethorakotomie)
- Blutproduktgabe (postoperative Anzahl Transfusionseinheiten EK)

ERGEBNISSE

Die Messung der Patienten mit unbekanntem Medikamenten bzw. unbekanntem Verabreichungszeitpunkt (Abb. 3) ergaben bei 10 Patienten einen unkritischen PRU-Wert. Bei den anderen 8 Patienten konnte ein er-

niedriger PRU-Wert (< 208) gemessen werden, d. h. bei diesen Patienten besteht potentiell ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Messungen der Patienten mit bekannter Medikation und bekanntem Verabreichungszeitpunkt (Abb. 4) ergaben, dass nur drei Patienten überhaupt als Responder identifiziert werden konnten (PRU < 208). Nach 60 h Differenz zwischen Medikamentengabe und Messung konnte bei keinem einzigen Patienten mehr ein therapeutischer PRU-Wert nachgewiesen werden. Die Thrombozytenaggregation unterlag somit keiner wesentlichen Hemmung mehr und zwar unabhängig vom eingesetzten Medikament.

Bei der Auswertung der Hemmung bezogen auf den Verabreichungszeitpunkt (Abb. 5) zeigten die Patienten eine individuelle Wirksamkeit der Medikamente, d. h. es kam zu keiner erwarteten linearen Abnahme der Hemmung in Bezug auf den Verabreichungszeitpunkt. Hier wurde die %-Inhibierung verwendet, die den PRU-Wert in Beziehung zur Basis-Thrombozytenfunktion (BASE) betrachtet und somit eine noch genauere Graduierung der Hem-

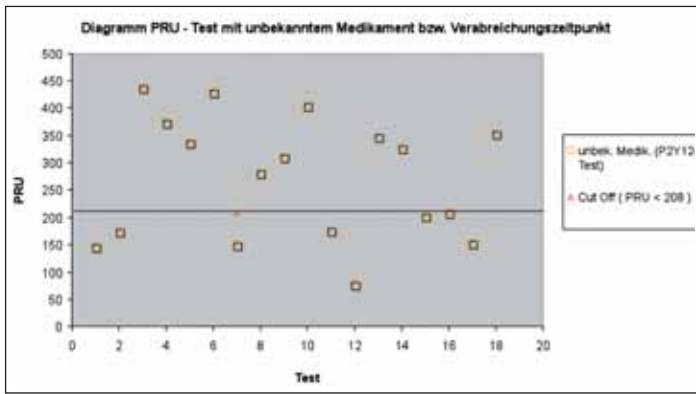


Abb. 3: PRU-Werte zu Test mit unbekanntem Medikament bzw. Verabreichungszeitpunkt

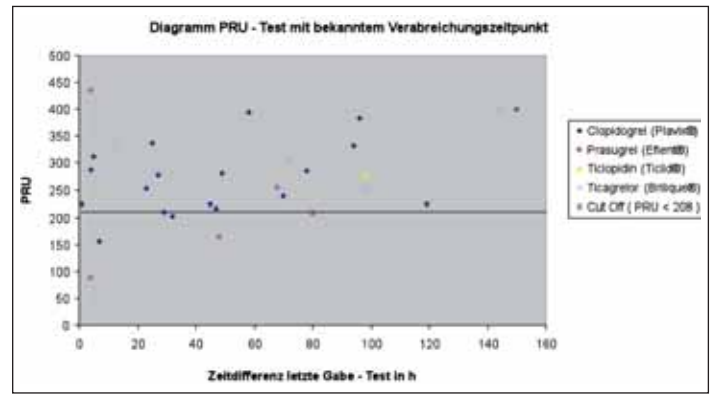


Abb. 4: PRU-Werte zu Test mit bekanntem Verabreichungszeitpunkt

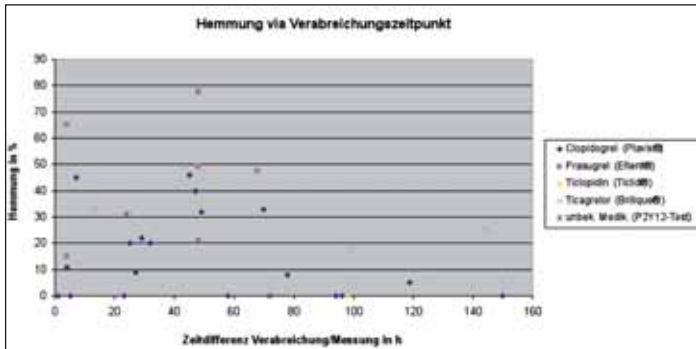


Abb. 5: Hemmung via Verabreichungszeitpunkt

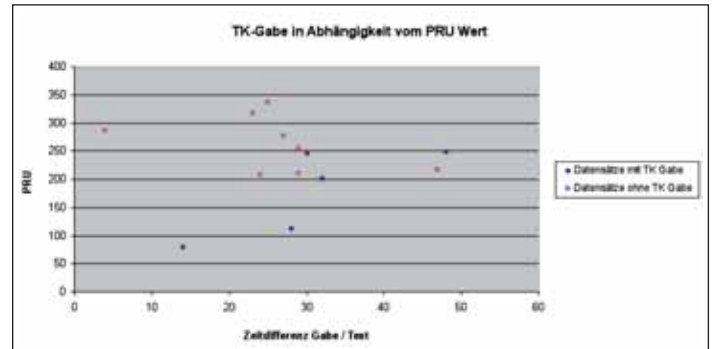


Abb. 6: TK-Gabe in Abhängigkeit vom PRU-Wert

mung der Thrombozytenfunktion in Bezug auf die Ausgangsaktivität zulässt. Nach etwa 60 h Differenz zwischen Medikamentengabe und Messung wiesen die meisten Patienten (ausgenommen Patienten mit Ticagrelor [Brilique®]) keine therapeutische Hemmung mehr auf. Als Cutoff wird hierbei ein Wert von 16 % Hemmung angenommen [1].

Die Auswertung der Datensätze, bezogen auf die Standard Operating Procedures in der Klinik zum Vorgehen bei Patienten unter laufender Thrombozytenaggregationshemmung, ergaben die in Abb. 6 dargestellte Verteilung. Im Zeitfenster von 48 h benötigten von aktuell 13 Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt worden waren, 8 Patienten keine Thrombozytenkonzentrate. 5 Patienten erhielten TK, wobei 3 davon im PRU-Grenzbereich von 200–260 lagen.

DISKUSSION

Das derzeitige verwendete POCT-System VerifyNow zur Messung der individuellen Reaktion der Thrombozyten hilft bei verschiedenen Fragestellungen, eine Therapieentscheidung zu treffen. Die Empfehlungen, vor einem chirurgischen Eingriff die P2Y12-Hemmer für 5–7 Tage abzusetzen [2, 3], um eine normale Thrombozytenfunktion wiederherzustellen [5], sind in der OP-Routine schwer umzusetzen.

Die Terminsteuerung einer angesetzten OP mit Hilfe eines Thrombozytenaggregationstests anstatt einer kostenintensiven Wartezeit wird auch von den aktuellen Guidelines 2012 (Class II b, Level B) empfohlen [6].

Ein großes Problem sind die genaue Terminierung und Dosierung der Medikamente mit P2Y12-Inhibition bei Patienten von auswärtigen Einrichtungen. Oft sind nur sporadische Informationen im Überweisungsbrief oder mündliche Aussagen vom Patienten, in manchen Fällen auch keine Angaben vorhanden. In Abbildung 3 sind die Ergebnisse von Testungen 18 solcher Patienten mit unklaren Angaben dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass etwa 55 % der Patienten keinen kritischen PRU-Wert aufwiesen und damit keine wesentliche Blutungsneigung bestand. Die anderen 45 % wurden in Bezug auf ihre Blutungsneigung als gefährdet eingestuft und entsprechend der klinischen Situation behandelt.

Abbildung 4 ist zu entnehmen, dass alle Patienten, deren Einnahmezeitpunkt länger als 60 h zurücklag, einen unkritischen PRU-Wert und damit keine wesentliche Erhöhung der Blutungsneigung aufwiesen. Bei einem Einnahmezeitpunkt unter 60 h ist ein Test der Thrombozytenfunktion auf jeden Fall sinnvoll, auch wenn das Medikament nur wenige Stunden vorher verab-

reicht wurde (Erkennung von Non-Respondern!). Die unterschiedlichen Reaktionen auf P2Y12-Inhibitoren von Patient zu Patient werden bereits in verschiedenen Studien beschrieben [4] und sind auch in unseren Ergebnissen sichtbar. Insbesondere bei Verdacht auf Einnahme von Ticagrelor sollte auch bei länger als 60 h zurückliegender Medikation eine Testung in Erwägung gezogen werden. Auffällig ist bei den hier vorliegenden Daten, dass nur 3 Patienten überhaupt einen kritischen PRU-Wert aufwiesen.

Abbildung 5 bestätigt die bereits in Abbildung 4 ersichtlichen unterschiedlichen Reaktionen von Patienten auf unterschiedliche Einnahmezeitpunkte. Für einen individuellen Patienten kann keine Vorhersage bezüglich der Hemmung vom Zeitpunkt der letzten Medikamentengabe getroffen werden. Dies gilt für alle untersuchten Medikamente. Lediglich Ticagrelor (Brilique) zeigt eine länger anhaltende Hemmung über 60 h, die jedoch in Zusammenhang mit dem PRU-Wert als unkritisch zu werten ist.

Die in Abbildung 5 berechneten Hemmungswerte korrelieren nur zum Teil mit den gemessenen PRU-Werten in Abbildung 4. Grund dafür ist die sehr breite individuelle Streuung der BASE-Werte, die bei der Berechnung der Werte von %-Hemmung verwendet werden. Die Referenz-

werte für die Plättchenreaktivität ohne Clopidogrel (BASE) liegen bei 194–418 [7].

Das bedeutet, dass ein Patient mit einem niedrigen BASE (also einer niedrigen Thrombozyten-Ruhereaktivität) unter Clopidogrelgabe einen noch niedrigeren absoluten PRU erreichen wird als im Normalfall, bei allerdings geringerer prozentualer Hemmung. Im anderen Fall wird jemand mit einem hohen BASE (einer hohen Ruhereaktivität der Thrombozyten) unter Clopidogrel eine hohe prozentuale Hemmung erreichen können, bei einem identischen PRU wie der Patient mit einem niedrigen BASE. Beide haben dann denselben PRU, dasselbe Risiko für thrombotische oder Blutungsereignisse, aber ganz unterschiedliche prozentuale Hemmungen. Daraus folgern wir, dass die in Abbildung 2 der Herstellerfirma angegebene Abhängigkeit vom PRU-Wert zur Hemmung (in %) nicht als absolut zu betrachten ist.

In Abbildung 6 ist die TK-Gabe in Abhängigkeit vom PRU-Wert dargestellt. PRU-Werte über 260 wurden generell als nur unwesentlich gestörte Thrombozytenfunktion eingestuft und es erfolgte keine TK-Gabe. Problematisch stellte sich der Grenzbereich zwischen PRU-Werten von 200–260 dar. Hier wurde nach klinischer Situation durch das Operationsteam entschieden, ob der Patient TK erhalten sollte oder nicht.

Aufgrund dieser Datenlage und entsprechender anderer Studien werden in unserer Klinik alle Patienten mit bekannter Medikation oder mit unbekanntem Verabreichungsdatum und Wirkstoff sowie beim Vorliegen eines Verdachts auf eine gestörte Thrombozytenfunktion mittels P2Y12-Inhibitor einem Test mit dem VerifyNow unterzogen.

Durch die guten Erfahrungen mit dem Testgerät konnte die SOP (Verfahrensweisung „Patienten unter laufender Thrombozytenkonzentrationshemmung“) und das damit verbundene Management der Substitution mit TK überarbeitet und mittels einer definierten Indikation für den Einsatz von VerifyNow optimiert werden. Diese neue Vorgehensweise führt zu einer erheblichen Einsparung an TK. Für die Patienten bedeutet das eine Risikominimierung durch nicht erfolgte TK-Gabe und die Reduktion entsprechender Nebenwirkungen, insbesondere thromboembolischer Ereignisse. Der Vergleich der Patientengruppen mit und ohne TK-Gabe zeigte keinen Unterschied in Bezug auf Rethorakotomie und Blutproduktebedarf. Nicht zu vernachlässigen ist auch der ökonomische Aspekt bedingt durch die Einsparung an TK.

In weiteren Untersuchungen soll bei Patienten mit einem höheren PRU (> 208) nach einem herzchirurgischen Eingriff verbunden mit einem bestehenden Stent im kritischen Zeitraum (Bare Metal Stent < 3 Monate, Drug Eluting Stent < 12 Monate nach Implantation) der Zeitpunkt zur Wiederaufnahme der dualen Plättchenhemmung bestimmt werden, um so das Risiko einer drohenden Stent-Thrombose bzw. eines drohenden Myokardinfarkts zu minimieren. Des Weiteren wird eine Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Patienten mit vorhandenen Stents ohne ein Screening bzw. ohne Einstellung auf Grundlage von PRU-Werten als bedenklich angesehen. Hier sind weitere Studien erforderlich, da die hier dargestellten Ergebnisse als erste Erfahrungen zu werten sind.

LITERATUR

- [1] *Accumetrics VerifyNow e-Brochure, 2012, unter www.accumetrics.com/en/products (27.10.2013)*
- [2] *Hamm et al: ESC Guideline for Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. European Heart Journal 2011 Dec; 32(23): 2999–3054*
- [3] *Eagle, KA et al: ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Summary. Circulation 2004;110: 1168–1176*
- [4] *Jakubowski, JA et al: The Use of the VerifyNow P2Y12 Point-of-Care Device to Monitor Platelet Function Across a Range of P2Y12 Inhibition Levels Following Prasugrel and Clopidogrel Administration. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008; 99: 409–415*
- [5] *Price, MJ et al: Onset and Offset of Platelet Inhibition After High-Dose Clopidogrel Loading and Standard Daily Therapy Measured by a Point-of-Care Assay in Healthy Volunteers. American Journal of Cardiology 2006; 98: 681–684*
- [6] *Ferraris, VA et al: 2012 Update to the STS Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. The Annals of Thoracic Surgery 2012; 94: 1761–81*
- [7] *Malinin A et al: Monitoring Platelet Inhibition After Clopidogrel With the VerifyNow P2Y12(R) Rapid Analyzer: The VERify Thrombosis Risk ASsessment (VERITAS) study. Thrombosis Research 2007; 119(3): 277–284*

Dr. med. Ralf-Uwe Kühnel
Dipl.-Ing. (FH) Torsten Mueller
Herzchirurgie/Kardiotechnik
Immanuel Klinikum Bernau
Herzzentrum Brandenburg
Ladeburger Straße 17
16321 Bernau
E-mail: r.kuehnel@immanuel.de,
t.mueller@immanuel.de