

Klopidogreelivasteen arviointi aivoinfarktin sekundaaripreventiossa

Kliininen laitos, Kliiniset neurotieteet

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Leevi Nurmi

19.5.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen opinnäyte

Koulutusohjelma: Lääketieteen lisensiaatti

Tekijä: Leevi Nurmi

Otsikko: Klopidooreelivasteen arviointi aivoinfarktin sekundaaripreventiossa

Ohjaaja: Neurologian dosentti Jori Ruuskanen

Sivumäärä: 38 sivua

Päivämäärä: 19.5.2026

Tässä kirjallisuuskatsauksena toteutetussa syventävien opintojen kirjallisessa työssä tarkastellaan klopidooreelivasteen arviointia aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa. Työssä kuvataan klopidooreeliresistenssin farmakogeneettistä taustaa sekä arvioidaan farmakogeneettisen testauksen ja verihutaleiden funktiotutkimusten merkitystä kliinisessä työssä ja potilashoidossa.

Kirjallisuushaku suoritettiin PubMedissä 22.8.2024 hakulausekkeella clopidogrel AND ischemic stroke. Kirjallisuuskatsauksen pohjaksi valittiin vertaisarvioituissa lehdissä julkaistut katsausartikkelit sekä kansainväliset hoitosuosituksot kahden vuoden ajalta. Myös aiheen kannalta keskeisiä alkuperäistutkimuksia sisällytettiin kirjallisuuskatsaukseen.

Klopidooreelin ja asetyyliisilylihapon yhdistelmä on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi aivoinfarktin sekundaariprevention alkuvaiheessa. Klopidooreeliresistenssi aiheuttaa osalle potilaista vaillinaisen vasteen klopidooreelille. Keskeinen syy tähän on CYP2C19-geenin polymorfia. Toimimattomien alleelien kantajilla klopidooreelin aktivaatio on vähäisempää, mikä lisää riskiä uudelle aivoinfarktille. Klopidooreeliresistenssiä aiheuttavat lisäksi monet hankinnaiset tekijät, kuten diabetes ja munuaisten vajaatoiminta.

Antitromboottihoidon tehoa voidaan parantaa hoitoa yksilöllistämällä. Farmakogeneettinen testaus mahdollistaa CYP2C19-genotyypin mukaan ohjatun lääkehoidon. Verihutaleiden funktiotutkimukset kuvaavat saavutettua lääkevastetta ja mahdollistavat lääkkeen vaihdon, mikäli tavoiteltua vastetta ei saavuteta. Molemmilla menetelmillä on omat vahvuutensa ja rajoitteensa, eikä kumpikaan menetelmä yksin takaa optimaalista antitromboottihoidoa.

Avainsanat: klopidooreeli, aivoinfarkti, TIA, CYP2C19, sekundaaripreventio

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Klopidogreeli	7
3	Klopidogreeliresistenssi	10
3.1	CYP2C19-entsyymin genetiikka	10
3.2	Muut geenit	12
3.3	Hankinnaiset tekijät	12
3.4	ABCD-GENE-pisteytys	14
4	Muut lääkkeet aivoinfarktin sekundaaripreventiossa	15
4.1	Tikagrelori	15
4.2	Silostatsoli	17
4.3	Prasugreeli	18
5	Farmakogeneettinen testaus	19
5.1	Geenitutkimusmenetelmät	20
5.1.1	Perinteiset laboratoriomenetelmät	20
5.1.2	GMEX point of care	20
5.1.3	Genomadix Cube CYP2C19	20
5.1.4	Genedrive CYP2C19 ID Kit	21
5.2	Geeniohjattu antitromboottihoito	21
6	Verihiutaleiden funktiotutkimukset	25
6.1	Verihiutaleiden funktiotutkimusmenetelmät	25
6.2	Verihiutaleiden funktiotutkimukset potilastyössä	27
7	Pohdinta	30
	Lähteet	33

1 Johdanto

Aivoverenkiertohäiriö (AVH) on yläkäsite, joka kattaa aivoinfarktin, aivoverenvuodon, lukinkalvonalaisen verenvuodon sekä aivolaskimotromboosin. Aivoinfarktit luokitellaan lakunaarisiin ja ei-lakunaarisiin. Lakunaarisessa aivoinfarktissa pään tietokonetomografiakuvauksessa (TT) tai magneettikuvauksessa (MRI) todetaan korkeintaan 1,5 cm:n suuruinen aivokuoren alainen infarkti tai normaali kuvantamislöydös. Lakunaarinen aivoinfarkti on yleensä pienten suonten taudin aiheuttama, ja sen osuus aivoinfarkteista on noin viidesosa. (1,2)

Ei-lakunaarisen aivoinfarktin tärkeimmät alaryhmät ovat sydänperäisen embolisaation aiheuttama aivoinfarkti, kryptogeeninen aivoinfarkti ja suurten suonten taudin aiheuttama aivoinfarkti. Kryptogeeninen aivoinfarkti on kuvantaen todettu infarkti, jonka etiologia jää tutkimuksista huolimatta epäselväksi. Aivoinfarkteista noin neljäsosa on kryptogeenisiä. (1,2)

Suurten suonten taudissa suurissa kaulan ja kallon sisäisissä valtimoissa on kuvantamistutkimuksessa todettu yli 50 %:n kaventuma tai tukkeuma ateroskleroosin vuoksi. Yli 1,5 cm:n suuruiset aivokuoren, pikkuaivojen tai aivokuorenalaiset iskeemiset muutokset sopivat suurten suonten taudin aiheuttamiksi. Aivoinfarkteista noin viidesosa on suurten suonten taudin aiheuttamia. Sydänperäisen embolisaation aiheuttamassa aivoinfarktissa aivojen valtimon verenkierto estyy oletettavan sydänperäisen embolian vuoksi. Aivoinfarkteista noin neljäsosa on sydänperäisiä embolisaatioita. TIA (transient ischemic attack) on aivoverenkierron kohtausmainen ohimenevä häiriö, joka ei jätä pysyvää neurologista oiretta tai kudolvauriota. (1,2)

Vuonna 2021 maailmassa todettiin 11,9 miljoonaa uutta aivoverenkiertohäiriötä, joista noin kaksi kolmasosaa oli aivoinfarkteja. Aivoverenkiertohäiriöt aiheuttivat 7,3 miljoonaa kuolemaa ja 160,5 miljoonaa menetettyä tervettä elinvuotta.

Aivoverenkiertohäiriöt ovat maailman toiseksi yleisin kuolinsyy ja kolmanneksi yleisin menetettyjen terveiden elinvuosien aiheuttaja, jos tartuntatauteja ei oteta huomioon. Aivoverenkiertohäiriöiden ikävakiointu ilmaantuvuus ja esiintyvyys ovat laskeneet 1990-luvulta lähtien. Vuonna 2015 laskeva trendi pysähtyi ja joillain alueilla, kuten Kaakkois-

Aasiassa, Itä-Aasiassa ja Oseaniassa, aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus kääntyi nousuun. (3)

Suomessa vuonna 2021 todettiin 8875 aivoinfarktia ja aivoinfarktien ilmaantuvuus oli 161/100 000. Suomessa aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuuden arvioidaan vähentyneen noin 40 % vuosien 1990 ja 2021 välillä. Aivoinfarktien ilmaantuvuus Suomessa on läntisen Euroopan tasoa. (4)

Aivoinfarktin akuuttivaiheen hoidossa käytetyt hoitomenetelmät ovat mekaaninen trombektomia ja laskimonsisäinen liuotushoito. Mekaanisessa trombektomiassa vaikeaoireiselta potilaalta poistetaan suonensisäisesti erikoiskatetrilla ahtauttava veritulppa suurista etu- tai takaverenkierron aivovaltimoista. Mekaaninen trombektomia on tehtävä kuuden tunnin kuluessa oireiden alusta. Laskimonsisäisessä liuotushoidossa aivovaltimoita ahtauttava veritulppa liuotetaan alteplaailla. Laskimonsisäinen liuotushoito on tehtävä etuverenkierron infarkteissa 4,5 tunnin kuluessa oireiden alusta tai joissain tilanteissa tarkemman kuvantamisen jälkeen 9 tunnin kuluessa. Mekaanista trombektomiaa ja laskimonsisäistä liuotushoitoa voidaan käyttää myös yhdistelmänä vaikeaoireisen aivoinfarktipotilaan hoidossa. (2)

Aivoinfarktilla ja TIA:lla on suuri uusiutumiseriski. Ilman hoitoa noin 10 % potilaista saa uuden aivoinfarktin kolmen kuukauden kuluessa ensimmäisestä infarktista. Suurin osa aivoinfarktin uusiutumisista tapahtuu 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä infarktista. Tämän vuoksi aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiivisen hoidon aloitus on päivystyksellinen toimenpide. (5)

Vuoden 2021 American Stroke Associationin aivoverenkiertohäiriöiden sekundaaripreventiosuosituksessa ohjeistetaan akuutin lievän aivoinfarktin ja korkean riskin TIA:n sekundaaripreventiossa käytettävän klopidogreelin ja asetyyilisalisyylihapon (ASA) yhdistelmähoitoa 21–90 vuorokauden ajan. ASA:n ja klopidogreelin, tai muun P2Y12-estäjän kuten tikagrelorin, yhdistelmähoitoa kutsutaan DAPT-hoidoksi (dual antiplatelet therapy). DAPT-hoidon jälkeen suositellaan jatkamaan yhdellä antitromboottisella lääkkeellä, kuten klopidogreelillä, ASA:lla tai dipyridamolin ja pieniannoksisen ASA:n yhdistelmällä. (1)

American Stroke Associationin suosituksessa lievä aivoinfarkti määritellään National Institutes of Health Stroke Scale -pisteytyksessä (NIHSS) enintään kolmeksi pisteeksi (1). Lievän aivoinfarktin määritelmässä on vaihtelua, myös enintään viittä NIHSS-pistettä tai ei-invalidisoivia oireita käytetään lievän aivoinfarktin määritelmänä (6). Suuri NIHSS-pistemäärä tarkoittaa vaikeaa aivoverenkiertohäiriötä. NIHSS-pisteytyksen suurin arvo on 42 pistettä. Suuren riskin TIA määritellään ABCD²-pisteytyksessä vähintään neljäksi pisteeksi. Pisteytys arvioi TIA:n jälkeisen aivoinfarktin riskiä iän (≥ 60 vuotta), verenpaineen ($\geq 140/90$ mmHg), oireiden (toispuolinen lihasheikkous tai puheen häiriö), oireiden keston ja diabeteksen sairastavuuden mukaan. Suuri pistemäärä tarkoittaa suurta aivoinfarktin riskiä. Maksimipistemäärä on seitsemän pistettä. (1,7)

Kliinisessä työssä aivoinfarktin sekundaaripreventiolääkityksen valinta on haasteellista. Osa potilaista saa vaillinaisen vasteen klopidogreelille ja on näin ollen altis uusille aivoinfarkteille. ASA on tehokas sekundaariprevention alkuvaiheessa aivoinfarktin etiologiasta riippumatta, mutta pitkäaikaiskäytössä sen teho on huonompi kuin klopidogreelin. Dipyridamolin yleinen haittavaikutus on päänsärky, joka estää joitakin potilaita käyttämästä lääkettä. Näin ollen tehokkaan ja hyvin siedetyn lääkkeen valinnassa on potilaskohtaista vaihtelua. (8)

2 Klopidooreeli

Klopidooreeli on tienopyridiinien ryhmään kuuluva antitromboottinen lääkeaine. Sen tavanomainen latausannos on 300 mg ja ylläpitoannos 75 mg vuorokaudessa.

Klopidooreeli on aihiolääke, joka vaatii metabolisen aktivaation maksassa farmakologisesti aktiiviseen muotoon. (8)

Karboksyylieстераasi 1-entsyymi (CES1) muuntaa hydrolyysireaktiossa 85 % suun kautta annostellusta klopidooreelistä epäaktiiviseksi metaboliitiksi. Maksan sytokromi P450-entsyymit muuntavat kaksivaiheisessa reaktiossa loput 15 % klopidooreelistä aktiiviseen muotoon. (9)

Ensimmäisessä vaiheessa klopidooreeli muuntuu 2-okso-klopidooreeliksi, joka on lääkkeen epäaktiivinen välimuoto. Ensimmäisen vaiheen reaktiosta vastaavat CYP2C19 (44,9 %), CYP1A2 (35,8 %) ja CYP2B6 (19,4 %) -entsyymit. Toisessa vaiheessa 2-okso-klopidooreeli muuntuu farmakologisesti aktiiviseen muotoon R-130,964 (clop-AM):ksi CYP3A4 (39,8 %), CYP2B6 (32,9 %), CYP2C19 (20,6 %) ja CYP2C9 (6,8 %) -entsyymien välityksellä. (10)

Klopidooreelin aktiivinen metaboliitti kiinnittyy irreversiibelisti verihutaleiden pinnan ADP-P2Y12-reseptoreihin estäen verihutaleiden aggregaatiota. Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on kahdeksan tuntia, ja verihutaleiden toiminta palautuu normaaliksi 7–10 vuorokauden kuluttua viimeisestä klopidooreeliannoksesta uusien verihutaleiden tuotannon myötä. (8,9)

Klopidooreelin tehoa aivoinfarktin sekundaaripreventiossa on tutkittu paljon. CHANCE- ja POINT-tutkimuksissa verrattiin klopidooreeli DAPT-hoidon tehoa ASA-monoterapiaan. CHANCE-tutkimuksessa 5150 kiinalaista, jotka olivat sairastaneet lievän aivoinfarktin (NIHSS \leq 3) tai suuren riskin TIA:n (ABCD² \geq 4), satunnaistettiin kahteen ryhmään. DAPT-ryhmässä potilaat käyttivät klopidooreelia 90 vuorokautta ja ASA:aa 21 vuorokautta. Plasebo-ryhmässä potilaat käyttivät ASA:aa 90 vuorokautta. DAPT-hoitoa käyttäneillä todettiin vähemmän uusia aivoinfarkteja ja aivoverenkiertohäiriöitä kuin ASA-monoterapiaa käyttäneillä. Uusi AVH ilmaantui 90 vuorokauden seurannassa 8,2 %:lle

potilaista DAPT-ryhmässä ja 11,7 %:lle potilaista ASA-monoterapiassa (vaarasuhde eli hazard ratio, HR 0,68; 95 %:n luottamusväli, lv 0,57-0,81; $p < 0,001$). (11)

POINT-tutkimuksessa 4881 lievän aivoinfarktin (NIHSS ≤ 3) tai suuren riskin TIA:n (ABCD² ≥ 4) sairastanutta potilasta enimmäkseen Yhdysvalloista, mutta myös Euroopasta ja Australiasta, satunnaistettiin kahteen ryhmään. DAPT-ryhmässä potilaat käyttivät klopidogreelia ja ASA:aa 90 vuorokautta ja plaseboryhmässä ASA:aa 90 vuorokautta. DAPT-hoito klopidogreelillä vähensi uuden aivoinfarktin riskiä. Uusi aivoinfarkti todettiin 4,6 %:lla potilaista DAPT-ryhmässä ja 6,3 %:lla ASA-ryhmässä (HR 0,72; 95 %:n lv 0,56-0,92; $p = 0,01$). (7)

DAPT-tutkimuksien keskeiset tulokset ja alaryhmäanalyysit on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1. DAPT-tutkimuksien keskeiset tulokset

Aineisto	Tutkimuskysymys	Tulos
POINT ja CHANCE	Mikä on DAPT-hoidon optimaalinen kesto?	DAPT-hoidon hyöty ilmenee ensimmäisen 21 vrk aikana. Uusi AVH 21 vrk:n kuluessa DAPT 5,2 % vs ASA 7,8 %. (HR 0,66; 95 %:n lv 0,56-0,77; p < 0,001). Vuorokausien 22–90 aikana ryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa. (12)
CHANCE	Onko DAPT-hoito tehokasta vuoden seurannassa?	DAPT-hoito on tehokasta vuoden seurannassa verrattuna ASA:aan. Uusi AVH vuoden seurannassa DAPT 10,6 % vs ASA 14,0 % (HR 0,78; 95 %:n lv 0,65–0,93; p = 0,006). (13)
POINT	Vaikuttaako DAPT-hoito toimintakyvyn vajaukseen?	DAPT-hoito vähentää primäärisen aivoinfarktin ja uuden aivoinfarktin aiheuttamaa toimintakyvyn vajuusta verrattuna ASA:aan (14).
POINT	Lisääkö DAPT-hoito verenvuotoja?	DAPT-hoito lisää suuria verenvuotoja verrattuna ASA:aan, DAPT 0,9 % vs ASA 0,2 % (HR 3,57; 95 %:n lv 1,44–8,85; p = 0,003). Ruoansulatuselimistö on yleisin vakavan verenvuodon lähde. (15)
CHANCE	Lisääkö DAPT-hoito verenvuotoja?	DAPT-hoito ei lisää kaikkien verenvuotojen määrää tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ASA:aan, DAPT 2,3 % vs ASA 1,6 % (p = 0,09). Kohtalaisten tai vakavien verenvuotojen määrässä ei ole eroa, DAPT 0,3 % vs ASA 0,3 %. (16)
CHANCE	Miten CYP2C19 genotyyppi vaikuttaa DAPT-hoidon tehoon?	DAPT-hoito vähentää uuden aivoinfarktin riskiä vain ei CYP2C19 LOF-alleelien (*2, *3) kantajilla. Ei LOF-alleelin kantajilla uusi aivoinfarkti DAPT 6,7 % vs ASA 12,4 % (HR 0,51; 95 %:n lv 0,35–0,75). LOF-alleelien kantajilla uusi aivoinfarkti DAPT 9,4 % vs ASA 10,8 % (HR 0,93; 95 %:n lv 0,69–1,26). (17)
CHANCE	Hyötyvätkö ICAS (intracranial arterial sclerosis) potilaat klopidogreelin lisäyksestä ASA:aan?	Klopidogreelin AVH:ta vähentävä vaikutus verrattuna plaseboon ei tilastollisesti merkitsevästi eroa ICAS (HR 0,79) ja ei ICAS (HR 1,12) välillä, p = 0,522 (18).
POINT	Hyötyvätkö ICAS potilaat klopidogreelin lisäyksestä ASA:aan?	Klopidogreelin aivoinfarktia vähentävä vaikutus verrattuna plaseboon ei tilastollisesti merkitsevästi eroa ICAS (HR 0,88) ja ei ICAS (HR 0,68) välillä, p = 0,0573 (19).
POINT	Vaikuttaako kuvantaen todettu aivoinfarkti DAPT-hoidon tehoon?	DAPT-hoito vähentää uuden aivoinfarktin riskiä vain potilailla, joilla on kuvantaen todettu aivoinfarkti. Kuvantaen todettu infarkti DAPT vs ASA (HR 0,56; 95 %:n lv 0,41–0,7; p < 0,001) ja ei kuvantaen todettua infarktia (HR 1,11, 95 %:n lv 0,74–1,65; p = 0,62). (20)

3 Klopido greeliresistenssi

Osa potilaista saa uuden aivoinfarktin tai muun iskeemisen tapahtuman klopido greelilääkityksestä huolimatta. Ilmiön taustalla on yleisiä lääkehoitoon liittyviä ongelmia, kuten huonoa hoitoon sitoutumista, lääkkeen väärää annostelua tai lääkeaineiden yhteisvaikutuksia.

Esimerkiksi monet PPI-lääkkeet (proton pump inhibitor) metaboloituvat CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymien välityksellä, mikä saattaa vaikuttaa klopido greelin aktivaatioon. Lisäksi PPI-lääkkeistä omepratsoli ja esomepratsoli estävät CYP2C19-entsyymin toimintaa. Tämän vuoksi klopido greelin kanssa suositellaan käytettäväksi ensisijaisesti pantopratsolia tai ilapratsolia, joilla ei ole vaikutusta klopido greelin aktivaatioon. (21)

Vaikka edellä mainitut seikat otetaan huomioon, joidenkin potilaiden vaste klopido greelille on riittämätön. Ilmiötä kutsutaan klopido greeliresistenssiksi. Klopido greeliresistenssin taustalla on useita tekijöitä, joista keskeisin on CYP2C19-geenin polymorfia eli monimuotoisuus (22).

3.1 CYP2C19-entsyymin genetiikka

CYP2C19 on tärkein entsyymi klopido greelin aktivaatiossa. CYP2C19-entsyymiä koodaava geeni on erittäin polymorfinen, eli väestössä on geenistä useita eri alleeleja, jotka tuottavat CYP2C19-entsyymiä. Toimintansa perusteella alleelit luokitellaan normaalin toiminnan alleeleihin kuten CYP2C19*1, hitaan toiminnan alleeleihin kuten CYP2C19*9, toimimattomiin alleeleihin kuten CYP2C19*2 ja *3 ja nopean toiminnan alleeleihin kuten CYP2C19*17. CYP2C19*2 on yleisin toimimaton eli LOF-alleeli (loss-of-function). Sen osuus kaikista LOF-alleeleista on valko- ja mustaihoisessa väestössä yli 95 % ja aasialaisessa väestössä yli 75 %. (9,23,24)

Yksilön fenotyyppi määräytyy kahden perityn alleelin perusteella, ja se määrittää entsyymin toiminnan aktiivisuuden. Normaalilla metaboloijalla (normal metabolizer, NM) on kaksi normaalin toiminnan alleelia, esimerkiksi CYP2C19*1/*1. Keskitason metaboloijalla (intermediate metabolizers, IM) on yksi normaalin toiminnan alleeli ja yksi toimimaton alleeli, esimerkiksi CYP2C19*1/*2. Nopean toiminnan alleeli ei riitä

kompensoimaan toimimatonta alleelia, minkä vuoksi esimerkiksi genotyyppi CYP2C19*2/*17 luokitellaan keskitason metaboloijaksi (intermediate metabolizers, IM). Hitaan toiminnan alleeli yhdessä nopean tai normaalin toiminnan alleelin kanssa eli CYP2C19*1/*9 ja *9/*17 sekä kaksi hitaan toiminnan alleelia eli CYP2C19*9/*9 luokitellaan todennäköiseksi keskitason metaboloijaksi (likely IM). Huonolla metaboloijalla (poor metabolizers, PM) on kaksi toimimatonta alleelia kuten CYP2C19*2/*3. Nopealla metaboloijalla (rapid metabolizers, RM) on yksi normaalin toiminnan alleeli ja yksi nopean toiminnan alleeli kuten CYP2C19*1/*17. Ultranopealla metaboloijalla (ultrarapid metabolizers, UM) on kaksi nopean toiminnan alleelia, kuten CYP2C19*17/*17. (9,23,24)

CYP2C19-genetiikassa on suurta vaihtelua väestöjen välillä. Keskitason ja huonoja metaboloijia on valkoihoisista eurooppalaisista 29 % ja yhdysvaltalaisista 23 %, kun taas itäaasialaisista keskitason tai huonoja metaboloijia on 59 %. (22)

CYP2C19-genotyyppi vaikuttaa mitattavaan klopidogreelipitoisuuteen sekä kliinisiin päätetapahtumiin. Eurooppalaisesta väestöstä koostuvassa meta-analyysissä on todettu CYP2C19 LOF-alleelien kantajilla olevan suurempi riski uuteen aivoinfarktiin klopidogreelihoidon aikana kuin ei LOF-alleelien kantajilla (22).

Kiinalaisessa väestössä DAPT-hoito klopidogreelillä on todettu ASA-monoterapiaa tehokkaammaksi aivoinfarktin sekundaaripreventiossa vain potilailla, jotka eivät olleet CYP2C19 LOF-alleelin kantaja (17). Lisäksi LOF-alleelien kantajilla on todettu enemmän sydän- ja verisuonisairauksien päätetapahtumia tavanomaista 75 mg:aa suuremmilla klopidogreeliannoksilla kuin LOF-alleeleja kantamattomilla henkilöillä tavallisella 75 mg:n klopidogreeliannoksella (9).

CYP2C19-genetiikan vaikutus klopidogreelivasteeseen on todettu johdonmukaisesti useissa tutkimuksissa ja se on yksi keskeisimmistä tekijöistä klopidogreeliresistenssissä. Monet uusimmista klopidogreelia aivoinfarktin sekundaaripreventiossa käsittelevistä tutkimuksista on toteutettu kiinalaisessa väestössä. Väestöjen välinen geneettinen vaihtelu vaikeuttaa tutkimustulosten yleistämistä länsimaiseen väestöön.

3.2 Muut geenit

Vaikka CYP2C19-genotyypin vaikutus klopidogreelivasteeseen on hyvin osoitettu, se ei selitä kaikkea vaihtelua klopidogreelivasteessa. CYP2B6 on toiseksi merkittävin entsyymi klopidogreelin aktivaatiossa. Sen osuus ensimmäisessä aktivaatioreaktiossa on 19,4 % ja toisessa 32,9 %. CYP2B6-entsyymin genetiikan ei ole kuitenkaan todettu vaikuttavan klopidogreelin ja ASA:n yhdistelmähoidon vasteeseen aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa. (25)

Klopidogreeli imeytyy suolistosta verenkiertoon P-glykoproteiinin säätelämänä. P-glykoproteiini on ABCB1-geenin tuottama kuljetusproteiini. ABCB1-geenin polymorfian on todettu vaikuttavan P-glykoproteiini pitoisuuksiin. ABCB1-geenin SNP:t (single nucleotide polymorphisms) eivät kuitenkaan vaikuttaneet klopidogreelivasteeseen aivoinfarktipotilailla. (10)

P2Y12-reseptoria koodaavassa geenissä on myös todettu geneettistä vaihtelua. Sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla on todettu P2Y12-genotyypin vaikuttavan verihiutaleiden aggregaatioon. Tutkimustuloksia ei ole pystytty johdonmukaisesti toistamaan, joten tällä hetkellä P2Y12-reseptorin genetiikka ei vaikuta kliiniseen työhön. (24)

Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu muiden geenien kuin CYP2C19 vaikutus mitattavaan klopidogreelivasteeseen. Tuloksia ei ole pystytty toistamaan johdonmukaisesti, minkä vuoksi klopidogreelin farmakogeneettisissä hoitosuosituksissa käsitellään vain CYP2C19-genetiikkaa.

3.3 Hankinnaiset tekijät

Klopidogreeliresistenssiä aiheuttaa perinnöllisten tekijöiden lisäksi sairaudet ja muut hankinnaiset tekijät. Diabeteksen ja klopidogreeliresistenssin välinen yhteys on osoitettu kiistattomasti.

Diabeetikkojen CYP2C19-entsyymin aktiivisuus on 46 % pienempi kuin ei-diabeetikoilla. Entsyymin alentuneen aktiivisuuden syyksi epäillään diabetekseen liittyvää elimistön tulehduksellista tilaa. In vitro -tutkimuksissa on todettu, että tulehdukselliset sytokiinit

vähensivät CYP2C19-geenin ilmentymistä ihmisen maksasoluissa. Lisäksi useissa tutkimuksissa on todettu CYP2C19-genotyypin ja fenotyypin välinen epäsuhta potilailla, jotka sairastavat tulehduksellisia sairauksia, kuten syöpiä tai multippelia myeloomaa. (26)

Diabeetikoilla on todettu klopidogreelihoidon aikana kohonnutta verihiutaleiden jäännösreaktiivisuutta sekä enemmän vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia verrattuna ei-diabeetikoihin. Diabetes näin ollen aiheuttaa mahdollisesti fenokonversiota. Fenokonversiossa yksilön todellinen lääkkeen metaboloitokyky eroaa genotyypin määrittämästä metaboloitokyvystä, esimerkiksi genotyypiltään normaali metaboloija diabeetikko vastaa klopidogreelivasteeltaan heikkoa metaboloijaa. Ilmiötä ei ole havaittu diabeetikoilla, jotka käyttävät antitromboottina tikagreloria tai prasugrelia. Kumpikaan lääkkeitä ei vaadi aktivaatiota maksassa, eikä niiden toiminta ole siten sidoksissa CYP2C19-genotyyppiin. (26)

Lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–90 ml/min) sekä kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min) on osoitettu itsenäisiksi riskitekijöiksi verihiutaleiden jäännösreaktiivisuudelle aivoinfarktin sekundaaripreventiossa klopidogreelihoidon aikana (27).

Lihavuuden on osoitettu heikentävän klopidogreelin vastetta. CHANCE-tutkimuksen geneettisessä alaryhmäanalyysissä havaittiin, että DAPT-hoito klopidogreelilla vähensi uuden aivoinfarktin riskiä vain potilailla, jotka eivät kantaneet CYP2C19 LOF-alleeleja ja olivat normaalipainoisia (BMI < 25 kg/m²). Painon vaikutus klopidogreelivasteeseen ei selittynyt muilla tekijöillä kuten diabeteksella. Samansuuntaisia tuloksia on raportoitu myös sepelvaltimotaudin yhteydessä. Tällä hetkellä klopidogreelin annosta ei kuitenkaan suositella muutettavan potilaan painon mukaan. (28)

Tupakoinnilla ja korkealla verenpaineella ei ole vaikutusta klopidogreelivasteeseen (29,30). Molemmat ovat kuitenkin keskeisiä aivoinfarktin ja TIA:n riskitekijöitä. Myöskään ALAT- ja ASAT-arvoilla ei ole vaikutusta klopidogreelin tehoon tai turvallisuuteen (31).

3.4 ABCD-GENE-pisteytys

Klopidogreeliresistenssin riskin arvioinnissa voidaan käyttää ABCD-GENE-pisteytystä. Pisteytyksen avulla voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut riski korkeaan verihiutaleiden reaktiivisuuteen (HPR, high platelet reactivity) klopidogreelihoitoaikana. HPR altistaa iskeemisille tapahtumille. (32)

ABCD-GENE-pisteytys koostuu viidestä itsenäisestä riskitekijästä: ikä yli 75 vuotta (4 pistettä), BMI > 30 kg/m² (4 pistettä), GFR < 60 ml/min (3 pistettä), diabetes (3 pistettä) sekä CYP2C19 LOF-alleelien määrä (6 pistettä, jos yksi LOF-alleeli, ja 24 pistettä, jos kaksi LOF-alleelia). Pisteytys on kehitetty ja validoitu kardiologisilla potilailla. Suuren riskin rajana on pidetty kymmentä pistettä. (32)

ABCD-GENE-pisteytys on todettu käyttökelpoiseksi työkaluksi klopidogreelivasteen arvioimisessa myös aivoinfarktin sekundaaripreventiossa. Potilaat, joilla pistemäärä on 0–5, DAPT-hoito klopidogreelillä on tehokkaampaa kuin ASA-monoterapia. Uusi aivoinfarkti todettiin DAPT-ryhmässä 6,98 %:lla ja ASA-ryhmässä 11,87 %:lla (HR 0,57; 95 %:n lv 0,38–0,85). Pistemäärän ollessa yli 24 DAPT-hoito klopidogreelillä on huonompi kuin ASA-monoterapia. Uusi infarkti todettiin DAPT-ryhmässä 12,00 %:lla ja ASA-ryhmässä 10,29 %:lla (HR 1,20; 95 %:n lv 0,44–3,28; p = 0,0052). Pistemäärän ollessa 6–24 DAPT-hoito klopidogreelillä vaikuttaisi olevan parempi kuin ASA-monoterapia, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. DAPT-ryhmässä todettiin uusia infarkteja 8,86 %:lla ja ASA-ryhmässä 11,18 %:lla (HR 0,78; 95 %:n lv 0,58–1,06; p = 0,11). (32)

4 Muut lääkkeet aivoinfarktin sekundaaripreventiossa

Klopidogreelin ja ASA:n käytöstä aivoinfarktin sekundaaripreventiossa on kattava tutkimusnäyttö. Aivoinfarktin sekundaaripreventiossa voidaan käyttää muitakin antitrombootteja.

4.1 Tikagrelori

Tikagrelori on reversiibeli P2Y₁₂-reseptoriantagonisti, joka ei vaadi annoksen muuttamista iän, painon tai munuaisten toiminnan mukaan. Toisin kuin klopidogreeli, tikagrelori ei vaadi metabolista aktivaatiota elimistössä. (9)

Sepelvaltimotautipotilailla on tunnistettu polymorfiaa muun maussa SLCO1B1-, CYP3A4-, ja UGT2B7-geeneissä, joiden on todettu vaikuttavan veren tikagreloripitoisuuteen. Polymorfian ei ole kuitenkaan todettu vaikuttavan vakaviin päätetapahtumiin. (9)

Tikagrelori on ollut laajasti käytössä sepelvaltimotaudin hoidossa. Vuonna 2020 THALES-tutkimuksen tulosten perusteella tikagrelorin käyttöindikaatio laajeni neurologian puolelle lievän ja keskivaikean aivoinfarktin sekundaaripreventioon (24,33). Tikagrelorin hoitoon sitoutumista voi klopidogreeliin verrattuna heikentää kahdesti päivässä tapahtuva annostelu, korkeampi hinta, suurempi verenvuotoriski ja hengenahdistus haittavaikutus (9).

Vertaileva tutkimustieto klopidogreelin ja tikagrelorin tehokkuudesta sekä turvallisuudesta aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa on osittain ristiriitaista. Laajassa meta-analysissä todettiin, että DAPT-hoito klopidogreelillä ja DAPT-hoito tikagrelorilla olivat yhtä tehokkaita uuden aivoverenkiertohäiriön ja kuoleman ehkäisyssä potilailla, joilla oli ollut lievä aivoverenkiertohäiriö tai suuren riskin TIA. Hemorragisten aivoverenkiertohäiriöiden tai vakavien verenvuotojen määrissä ei havaittu eroja lääkeryhmien välillä. DAPT-hoitoon klopidogreelillä liittyi kuitenkin vähemmän lieviä verenvuotoja. Molemmat DAPT-hoidot lisäsivät vakavien verenvuotojen määrää verrattuna ASA-monoterapiaan. Klopidogreelin ja ASA:n

yhdistelmä oli yhteydessä parempaan funktionaaliseen lopputulokseen verrattuna tikagrelorin ja ASA:n yhdistelmään. (34)

Uudemmassa meta-analyysissä, johon sisältyi viisi satunnaistettua DAPT-tutkimusta (CHANCE, POINT, THALES, CHANCE 2, PRINCE) todettiin, että DAPT-hoito tikagrelorilla oli lähes aina paras antitromboottinen lääkehoito lievän aivoinfarktin sairastaneilla potilailla (NIHSS < 5). Myös DAPT-hoito klopidoogreelillä todettiin paremmaksi lievän aivoinfarktin sairastaneilla kuin ASA-monoterapia. Suuren riskin TIA-potilailla (ABCD² 6 tai 7) tikagrelorin ja klopidoogreelin tehossa ei todettu merkittävää eroa. (35)

Analyysiin sisällytettiin aikaisemmasta meta-analyysistä poiketen CHANCE 2-tutkimuksen aineisto, jossa verrattiin klopidoogreeli ja tikagrelori pohjaisten DAPT-hoitojen tehoa kiinalaisilla CYP2C19 LOF-alleelien kantajilla. Ero meta-analyysien tulosten välillä selittyi CHANCE 2-aineiston sisällyttämisellä tarkasteluun. Kun CHANCE 2-aineisto poistettiin analyysistä, DAPT-hoito tikagrelorilla ei ollut enää parempi kuin DAPT-hoito klopidoogreelillä. (35)

Tällä hetkellä paras tieteellinen näyttö tikagrelorin paremmasta tehosta verrattuna klopidoogreeliin CYP2C19 LOF-alleelien kantajilla lievän aivoinfarktin ja korkean riskin TIA:n sekundaaripreventiossa perustuu aikaisemmin mainittuun CHANCE 2-tutkimukseen. CHANCE 2-tutkimuksen aineisto koostui 6412 kiinalaista CYP2C19 LOF-alleelin kantajasta, jotka olivat sairastaneet lievän aivoverenkiertohäiriön (NIHSS ≤ 3) tai suuren riskin TIA:n (ABCD² ≥ 4). Aineistossa LOF-alleelin kantajuus määriteltiin vähintään yhden CYP2C19*2 tai *3 alleelin esiintymisenä. CHANCE 2-tutkimuksessa DAPT-hoito tikagrelorilla osoittautui tehokkaammaksi kuin DAPT-hoito klopidoogreelillä. Lääkeryhmittäin uusia aivoverenkiertohäiriöitä ilmaantui 6,0 %:lle ja 7,6 %:lle 90 vuorokauden seurannassa (HR 0,77; 95 %:n lv 0,64-0,94; p = 0,008). Vakavien ja kohtalaisten verenvuotojen määrissä ei ollut eroa lääkeryhmien välillä. Tikagrelori DAPT-hoidetuilla ilmeni enemmän lieviä verenvuotoja sekä muita haittavaikutuksia kuten hengenahdistusta ja rytmihäiriöitä. (36)

Tarkemmassa alaryhmäanalyyysissä DAPT-hoito tikagrelorilla osoittautui tehokkaammaksi sekä kahta LOF-alleelia kantavilla eli huonoilla metaboloijilla, että yhtä LOF-alleelia kantavilla eli keskitason metaboloijilla. DAPT-hoito tikagrelorilla

vähensi uuden aivoverenkiertohäiriön suhteellista riskiä keskitason metaboloijilla 22 % ja huonoilla metaboloijilla 23 % verrattuna DAPT-hoitoon klopidogreelillä. Tulokset vastaavat alkuperäisen tutkimuksen tuloksia. (37)

CHANCE 2-aineistosta on tehty useita muitakin alaryhmä- ja jälkianalyyskejä. DAPT-hoito tikagrelorilla vähensi uusia aivoinfarkteja potilailla, joiden BMI oli yli 28 kg/m² verrattuna DAPT-hoitoon klopidogreelillä. Lääkeryhmien tehoissa ei havaittu eroja potilailla, joiden BMI oli alle 28 kg/m². Verenvuotokomplikaatioiden määrässä ei ollut eroa BMI-ryhmien välillä. Tikagrelorin vaste ei ole riippuvainen potilaan painosta toisin kuin klopidogreelin. (38)

Suurten suonten taudin aiheuttaman aivoinfarktin sekä etiologialtaan määrittämättömän aivoinfarktin sekundaaripreventiossa DAPT-hoito tikagrelorilla oli yhtä tehokasta kuin DAPT-hoito klopidogreelillä. DAPT-hoito tikagrelorilla oli tehokkaampaa vain pienten suonten taudissa potilailla, joilla ei ollut yli 50 %:n kallonsisäisen valtimon kaventumaa (uusia infarkteja ilmaantui 4,6 % vs 8,0 %). Potilailla, joilla oli pienten suonten tauti sekä merkittävä yli 50 %:n kallonsisäisen valtimon kaventuma, lääkeyhdistelmien tehoissa ei ollut eroa. (39,40)

4.2 Silostatsoli

Silostatsoli on fosfodiesteriäsi 3:n selektiivinen estäjä. Se lisää syklisten adenosinimonofosfaatin pitoisuutta, joka aiheuttaa verisuonten laajenemista sekä reversiibeliä verihituleiden aggregaation vähenemistä. Lisäksi silostatsolilla on iskeemisissä olosuhteissa neuroprotektiivinen vaikutus, muun muassa vähentämällä TNF-alfan muodostusta. (41)

Silostatsolin käyttö Aasiassa aivoinfarktin sekundaaripreventiossa on yleistä. Japanilaisessa väestössä silostatsoli on tehokkaampi aivoinfarktin sekundaaripreventiossa ja siihen liittyy vähemmän vuotokomplikaatioita kuin ASA:aan (8). Euroopassa ja Yhdysvalloissa sen käyttö on vähäisempää. Aivoinfarktin sekundaaripreventio ei ole silostatsolin virallinen käyttöindikaatio Suomessa. (41)

Klopidogreelia ja silostatsolia vertailevaa tutkimusta on vähän. Koreassa toteutetussa tutkimuksessa ei todettu eroa uusien aivoinfarktien eikä verenvuotokomplikaatioiden

määrässä silostatsolin ja klopidogreelin välillä aivoinfarktin sekundaaripreventiossa (41).

4.3 Prasugreeli

Prasugreeli on irreversiibeli P2Y₁₂-reseptoriantagonisti. Prasugreelin verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus on nopeampi, tasaisempi ja voimakkaampi kuin klopidogreelin, eikä siihen vaikuta geneettinen polymorfia. läkkäillä ja kevyillä henkilöillä on todettu suurentuneita prasugreeli pitoisuuksia, minkä vuoksi annos vähennystä suositellaan alle 60 kg painaville henkilöille ja käyttöä yli 75-vuotiailla ei suositella. (24,42)

Prasugreelin ja klopidogreelin tehossa aivoinfarktin sekundaaripreventiossa ei todettu eroa. Myöskään verenvuotokomplikaatioiden määrissä ei ole todettu eroja lääkkeiden välillä. (42)

Toistaiseksi prasugreelin vasta-aiheisiin kuuluu aivoinfarkti tai TIA-kohtaus, minkä vuoksi sen käyttö neurologian puolella on vähäistä lukuun ottamatta potilaita, joille on asetettu stentti suonensisäisen toimenpiteen yhteydessä (8).

5 Farmakogeneettinen testaus

Farmakogeneettistä testausta voidaan käyttää apuna valittaessa yksilölle tehokas ja turvallinen lääkeaine sekä -annos. Testauksen kohteena voi olla yhden nukleotidin polymorfiat eli SNP:t tai useamman geenin kokonaisuudet. Kliinisessä työssä klopidogreelin farmakogeneettinen testaus keskittyy tällä hetkellä vain CYP2C19-alleleihin. (24)

Geenitestit eivät ole riippuvaisia mittausajankohdasta tai olosuhteista. Potilaan genotyyppi voidaan selvittää geenitestillä ennen aivoinfarktin hoidon aloitusta tai hoidon aikana. Geenitestin tulos on pysyvä, joten ennen aivoinfarktia tehdyn geenipaneelitutkimuksen tulos soveltuu myöhemmin käytettäväksi antitromboottihoidon valintaan. Geenitesteihin liittyy myös rajoitteita. Klopidogreelivasteeseen vaikuttavat monet muutkin tekijät kuin genetiikka, eikä millään geenitestillä ei saada kokonaisvaltaista kuvaa yksilön klopidogreelivasteesta. Lisäksi nykyiset CYP2C19 spesifit geenitestit tunnistavat yleensä vain muutamia yleisiä alleleja. Esimerkiksi harvinaisemmat toimimattomat alleelit *4, *5, *6, *7 ja *8 voivat tulla virheellisesti luokitelluksi normaalin toiminnan alleleiksi. Harva testi myöskään tunnistaa uusia harvinaisia variantteja. Klopidogreelivasteeseen vaikuttaa CYP2C19-geenin lisäksi myös muut tunnetut ja vielä tuntemattomat geneettiset tekijät, jotka eivät ole tällä hetkellä testauksen kohteena. (9,24)

Markkinoilla on useamman valmistajan tuottamia kaupallisia CYP2C19-vieritestausjärjestelmiä, kuten Genedrive CYP2C19 ID Kit, Genomadix Cube ja GMEX. Vieritestausjärjestelmät ovat keskenään hyvin samankaltaisia, ja ne on todettu luotettaviksi sekä helppokäyttöisiksi. Vieritestien tulokset valmistuvat nopeammin kuin perinteisten laboratoriomenetelmien, mikä mahdollistaa geeniohjatun antitromboottihoidon aloituksen välittömästi aivoinfarktin tai TIA:n jälkeen, vaikka potilaan CYP2C19-genotyyppi ei olisikaan ennestään tiedossa. (24,32,43)

5.1 Geenitutkimusmenetelmät

5.1.1 Perinteiset laboratoriomenetelmät

Perinteisiä laboratoriossa suoritettavia geenitutkimusmenetelmiä ovat muun muassa Sanger sekvensointi ja NGS (next generation sequencing). Laboratoriotutkimukset suorittaa alan koulutuksen saanut henkilö. Laboratoriomenetelmillä pystytään tunnistamaan luotettavasti kaikki tunnetut LOF-alleelit ja mukauttamaan tutkimusta tunnistamaan tulevaisuudessa uusia alleeleja. Laboratoriomenetelmien rajoitteina on hitaampi tulosten valmistuminen verrattuna vieritesteihin. (44,45)

5.1.2 GMEX point of care

GMEX point of care -järjestelmä kehitettiin CHANCE 2-tutkimuksen tarpeita varten. Tutkimuksessa tarvittiin nopea ja luotettava menetelmä määrittää tutkittavien CYP2C19*2, *3 ja *17 alleelien kantajuus. GMEX-järjestelmän toiminta perustuu fluoresoivaan PCR-menetelmään (polymerase chain reaction) ja näytteenotto tapahtuu posken limakalvolta. Näytteenoton ja laitteen käytön suorittaa hoitava henkilökunta, mikä yksinkertaistaa hoitoketjua. GMEX-järjestelmä on todettu luotettavaksi menetelmäksi CYP2C19*2, *3 ja *17 alleelien tunnistamiseksi. 408 henkilöltä määritettiin tutkittavat alleelit GMEX-järjestelmällä, validoidulla geenitestillä verinäytteestä sekä Sanger sekvensoinnilla. GMEX-järjestelmän tarkkuus ja spesifisyys olivat 100 %, virheellisiä tai ristiriitaisia tuloksia ei ilmennyt. Testitulokset valmistui GMEX-järjestelmällä keskimäärin 85 minuutissa ja laboratoriossa tehtävällä geenitestillä keskimäärin 1630 minuutissa. (43,44)

5.1.3 Genomadix Cube CYP2C19

Genomadix Cube CYP2C19 -järjestelmä tunnistaa *2, *3, *17 alleelit. Laitteen aikaisemmat versiot, Spartan RX CYP2C19 ja Spartan FRX CYP2C19, ovat toiminnaltaan ja tarkkuudeltaan lähes vastaavia uusimpaan malliin verrattuna. (44)

CYP2C19-vieritestauslaitteita käsittelevässä järjestelmällisessä katsauksessa todettiin Genomadixin sensitiivisyydeksi ja spesifisyydeksi 100 % kahdeksan tutkimuksen perusteella. Ristiriitainen tulos vertailumenetelmään todettiin 0–2,9 % tapauksissa.

Epäonnistuneita mittauksia todettiin 7,0–14,3 %. Arvioitu yksittäisen testin hinta on 150 € ja testin kesto 60–90 minuuttia. Näytteenotto tapahtuu posken limakalvolta. Testin reagenssit vaativat säilytyksen pakastimessa. (44,45)

5.1.4 Genedrive CYP2C19 ID Kit

Genedrive CYP2C19 ID Kit -järjestelmä tunnistaa *2, *3, *4, *8, *17 ja *35 alleelit. Järjestelmän tarkkuudesta on julkaistu yksi tutkimus, joka oli valmistajan rahoittama. Tutkimuksessa järjestelmän sensitiivisyydeksi ja spesifisyydeksi todettiin 100 %. Ristiriitaisia tuloksia todettiin yksittäisissä tapauksissa, mutta ne eivät vaikuttaneet tutkittavan fenotyypin luokitukseen. Epäonnistuneita mittauksia todettiin 0,6 %. Testin kesto on 72 minuuttia ja hinta 115 €. Näytteenotto tapahtuu posken limakalvolta, ja reagenssit eivät vaadi säilytystä pakastimessa. (44,45)

5.2 Geeniohjattu antitromboottihoido

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) on antanut suosituksen klopidogreelin käytöstä. Se suosittelee CYP2C19-genotyypin mukaan ohjattua hoitoa klopidogreelia käytettäessä neurovaskulaarisilla indikaatioilla (aivoinfarktin sekä TIA:n sekundaaripreventio ja valtimoiden stenttauksen sekä endarterektomian jälkeen), mikäli potilaan genotyyppi on ennestään tiedossa tai hoitava lääkäri päätyy testaamaan genotyypin. Mikäli CYP2C19-genotyyppi ei ole tiedossa klopidogreelihoitoa aloitettaessa, suosituksessa linjataan geenitestien käyttö hoitavan lääkärin päätökseksi. (9)

Normaaleille metaboloijille CPIC suosittelee klopidogreelin tavallista 75 mg:n vuorokausiannosta. Keskitason ja huonoille metaboloijille CPIC antaa kohtalaisen tason suosituksen välttää klopidogreelia ja suosimaan muita P2Y₁₂-estäjiä, joiden metabolia ei ole CYP2C19 riippuvaista. Käytännössä tämä tarkoittaa tikagrelorin käyttöä vakioannoksella. Nopeille ja ultranopeille metaboloijille ei annettu genotyyppiin perustuvaa suositusta riittämättömän tiedon vuoksi. (9)

CPIC ei suosittele klopidogreelin annosnostoa korvaamaan heikentyneitä vastetta keskitason ja huonoilla metaboloijilla. Toimimattoman alleelin kantajilla klopidogreeli

annoksen kaksinkertaistaminen ei tuota riittävää lääkevastetta. Keskitason metaboloijalla 225 mg:n klopidogreeliannos vastaa verihiutaleiden toimintaa estävältä vaikutukselta 75 mg:n annosta tavallisella metaboloijalla. Huonot metaboloijat eivät 300 mg:n klopidogreeliannoksellakaan saavuta tavallisen metaboloijan 75 mg:n annokseen vertautuvaa verihiutaleiden toimintaa estävää vaikutusta. (9)

Alankomaiden farmakogenetiikan työryhmä DPWG puolestaan suosittelee keskitason metaboloijille klopidogreeliannoksen kaksinkertaistamista tai käyttämään ASA-dipyridamoli-yhdistelmävalmistetta klopidogreelin sijaan aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa. Myös huonoille metaboloijille DPWG suosittelee ensisijaisesti ASA-dipyridamoli-yhdistelmävalmisteen käyttöä. Muissa potilasryhmissä kuin sepelvaltimoiden pallolaajennetuilla ja aivoinfarktin tai TIA:n sairastaneilla DPWG suosittelee huonoilta metaboloijilta klopidogreelivasteen mittaamista funktiotutkimuksella ja tarvittaessa harkitsemaan klopidogreelin vaihtoa tikagreloriin. Ultranopeille metaboloijille DPWG ei suositellut toimenpiteitä. (46)

Geeniohjattu klopidogreelihoito vaikuttaa olevan tehokkaampaa kuin geeniohjaamaton hoito. Kiinalaisessa 650 potilaan randomoidussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin CYP2C19-genotyypin mukaan kohdennettua antitromboottihoitoa ja rutiinihoitoa lievän aivoinfarktin ja keskisuuren sekä suuren riskin TIA:n sekundaaripreventiossa. Geeniohjatussa ryhmässä P2Y12-estäjän valinta ja annostus valikoitui CYP2C19-genotyypin mukaan. Ultranopeat, nopeat ja normaalit metaboloijat käyttivät klopidogreelia tavanomaisella 75 mg:n annoksella. Keskitason metaboloijat käyttivät klopidogreelia suuremmalla 150 mg:n annoksella. Huonot metaboloijat käyttivät tikagreloria 90 mg kahdesti vuorokaudessa. Rutiinihoidon ryhmässä kaikki käyttivät klopidogreelia tavanomaisella 75 mg:n annoksella. Molemmissa tutkimusryhmissä P2Y12-estäjiä käytettiin vähintään 21 vuorokautta. Kaikki tutkittavat käyttivät lisäksi ASA 100 mg 90 vuorokautta. Uusia aivoinfarkteja todettiin geeniohjatussa ryhmässä 3 (0,92 %) ja rutiinihoidon ryhmässä 11 (3,39 %). Ero on tilastollisesti merkitsevä (HR 0,27; 95 %:n lv 0,08-0,97; p = 0,04). Suurten verenvuotojen määrissä ei ollut eroa. Geeniohjatussa ryhmässä suuria vuotoja todettiin 3 (0,92 %) ja rutiinihoidon ryhmässä 2 (0,62 %) (p = 0,66). (47)

Geeniohjatun antitromboottihoidon kustannustehokkuutta on tutkittu ja tulokset ovat olleet vaihtelevia riippuen mallinnusten lähtökohdista.

Kanadassa toteutetussa mallinnuksessa 65-vuotiailla aivoinfarktin tai vakavan TIA:n sairastaneilla potilailla geeniohjattu hoito lisäsi laatupainotettuja elinvuosia 0,12 vuotta. Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) eli geeniohjatulla hoidolla saavutetun laatupainotetun elinvuoden hinnaksi arvioitiin 2667 €, jota voidaan pitää matalana. Geeniohjatun hoidon ryhmässä LOF-alleelin kantajat käyttivät DAPT-hoitoa tikagrelorilla ja LOF-alleeleja kantamattomat käyttivät DAPT-hoitoa klopidogreelillä. Rutiinihoidon ryhmässä kaikki käyttivät DAPT-hoitoa klopidogreelillä. (48)

Singaporessa 65-vuotiailla ensimmäisen aivoinfarktin tai suuren riskin TIA:n sairastaneilla toteutetussa mallinnuksessa todettiin DAPT-hoidon tikagrelorilla olevan kustannustehokkaampaa kuin DAPT-hoidon klopidogreelillä tai geeniohjatun DAPT-hoidon. Kaikissa ryhmissä DAPT-hoito kesti 21 vuorokautta, jonka jälkeen jatkettiin elinikäisellä ASA:lla. Mallinnus jatkui 85 ikävuoteen asti. Mallinnuksessa geenitestin hinta oli 80 €, klopidogreelin hinta oli 0,13 € vuorokaudessa ja tikagrelorin hinta oli 2,68 € vuorokaudessa. Laatupainotetun elinvuoden hinnaksi määritettiin bruttokansantuotteen perusteella 40 272 €. Geeniohjattu 21 vuorokauden DAPT-hoito tulisi mallinnuksen mukaan kustannustehokkaammaksi verrattuna DAPT-hoitoon klopidogreelillä, kun LOF-alleelien kantajien määrä olisi 48 % tai enemmän. (49)

Kustannustehokkuusmallinnusten vertailu keskenään on vaikeaa ja yleistettävyyss huonoa monista syistä. Kuten aikaisemmin käsitelty, CYP2C19 LOF-alleelien kantajien määrissä on suurta väestökohtaista vaihtelua. Myös valtioiden terveydenhuoltojärjestelmien erot vaikeuttavat vertaamista. Esimerkiksi Kanadassa tikagrelori ei kuulu vakuutuksen korvaamiin lääkkeisiin aivoinfarktin sekundaaripreventiossa (48). Suomessa tikagrelorin viitehintaa on 0,43 € vuorokaudessa ja hinta potilaalle peruskorvauksen kanssa on 0,25 € vuorokaudessa (50). Klopidogreelin viitehintaa on 0,15 € vuorokaudessa ja hinta potilaalle peruskorvauksen kanssa on 0,11 € vuorokaudessa (51). Vaikka lääkkeiden välinen suhteellinen hintaero on vielä merkittävä, voidaan molempia lääkkeitä pitää Suomessa edullisina.

Iso-Britannian National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on antanut ohjeistuksen geenitutkimuksien käytöstä aivoverenkiertohäiriön ja TIA:n jälkeen. Ohjeistuksessa todetaan CYP2C19-geenitestaus ja LOF-alleelien kantajien hoito muilla antitrombooteilla kuin klopidogreelilla kannattavaksi ja kustannustehokkaaksi riippumatta valitusta vaihtoehtoisesta antitromboottilääkityksestä. NICE suosittelee käyttämään perinteisiä laboratoriossa suoritettavia geenitestejä vieritestien sijaan CYP2C19-genotyypin määrittämisessä. Jos laboratoriotestiä ei ole saatavilla, NICE suosittelee käyttämään ensisijaisesti Genedrive CYP2C19 ID Kit -vieritestiä. (45)

Vaikka NICE totesi laboratorio ja vieritestien terveyshyödyt samansuuruisiksi, perinteiset laboratoriomenetelmät tunnistavat enemmän harvinaisia alleleja ja ovat näin ollen tasa-arvoisempia eri väestöryhmien välillä. Lisäksi geenipaneelitutkimuksissa saadaan tietoa useammista geeneistä yhden tutkimuksen aikana. Vaikka yksittäisenä tutkimuksena geenipaneelitutkimus on kalliimpi verrattuna vieritestiin, niin paneelitutkimuksen tieto tallentuu potilastietojärjestelmään myöhempää käyttöä varten. Geneettisen tiedon tarpeen ja käyttömahdollisuuksien oletetaan lisääntyvän tulevaisuudessa, mikä lisää geenipaneelitutkimuksen kustannustehokkuutta verrattuna yhden geenin akuuttivaiheen testaamiseen. (45)

6 Verihiutaleiden funktiotutkimukset

Verihiutaleiden funktiotutkimuksilla mitataan yksilön verihiutaleiden aktivaatioprosessin aiheuttamaa vastetta. Klopidoogreelin osalta funktiotutkimus kertoo yksilön fenotyypin, johon sisältyy sekä geneettiset- että ympäristötekijät. Funktiotestaus kuvaa aina mittausajankohdan verihiutalereaktiivisuutta, joka on sekä mittauksen etu että rajoite. Antitromboottilääkitystä on käytettävä riittävän pitkään, klopidoogreelin osalta vähintään 1–2 viikkoa, jotta lääkkeen todellinen vaste voidaan mitata. Viive luotettavassa mittauksessa lääkehoidon aloituksen jälkeen vaikeuttaa funktiotestauksen käyttöä antitromboottihoidon valinnassa aivoinfarktin hoidon akuuttivaiheessa. Yksilön mittaustulokset saattavat myös vaihdella eri mittausajankohtina, joten luotettavan tuloksen saamiseksi vaaditaan useita mittauksia. (24,52)

Eri funktiotutkimukset antavat tuloksen eri yksiköissä. Paljon käytetty yksikkö on P2Y12-reaktioyksikkö eli PRU (P2Y12-reaction unit). Eri lähteissä käytetään eri PRU arvoja viitatessa korkeaan verihiutalereaktiivisuuteen hoidon aikana, eli HTPR:ään (high on treatment platelet reactivity). PRU yli 208 on yleisesti hyväksytty raja HTPR:lle. Aivoinfarktin jälkeen HTPR:n on osoitettu olevan yhteydessä uuteen aivoinfarktiin lyhyellä 21 vuorokauden ja pidemmällä 3–6 kuukauden aikavälillä. (53)

6.1 Verihiutaleiden funktiotutkimusmenetelmät

Turbidimetrinen verihiutaleiden aggregometria eli LTA (light transmission aggregometry) on verihiutaleiden funktiotutkimuksien kultainen standardi, vaikka se alun perin kehitettiin verihiutaleiden toimintahäiriöiden mittaamiseksi eikä tromboosin ennustajaksi. Määritys perustuu valon läpäisyn muutokseen $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -integroini riippuvaisten verihiutaleiden aggregoituessa vasteena agonistille. LTA-mittaus vaatii suuria näytemääriä ja näytteiden käsittelyä verihiutalepitoiseksi plasmaksi. Se tekee mittausmenetelmästä hitaan, työlään ja kalliin. (52)

Impedanssiaggregometriassa mitataan antikoaguloitun kokoveren verihiutaleiden aggregaatiota impedanssilla. Impedanssi- ja turbidimetrisessä verihiutaleiden aggregometriassa molemmissa mitataan $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -integroini riippuvaista verihiutaleiden

aggregaatiota. Impedanssiaggregometriassa mitattavien verihiutale aggregaattien koko on pienempi. Menetelmä on fysiologisempi ja vähemmän työläs kuin turbidimetrinen verihiutaleiden aggregometria, sillä kokoverestä ei tarvitse erottaa verihiutalepitoista plasmaa. Menetelmä on silti kallis ja aikaa vievä. (52)

Multiplate on kaupallinen vieritestijärjestelmä verihiutaleiden reaktiivisuuden mittaamiseen. Mittaus perustuu samaan periaatteeseen kuin impedanssiaggregometria. Multiplate havaitsee muutoksen impedanssissa, joka aiheutuu reagenssilla aktivoitujen verihiutaleiden kiinnittymisestä sensoriin. Käytettävissä on neljä eri reagenssia, joista ADP-reagenssia voidaan käyttää klopido greelivasteen määrittämiseen. Multiplate on nopea ja helppokäyttöinen. Yhden näytteen käsittely kestää 10 minuuttia ja laitteella on mahdollista käsitellä viittä eri näytettä samanaikaisesti. Näytteeksi riittää pieni määrä kokovertä, joka vähentää näytteen käsittelyn tarvetta. (54) Multiplaten tulokset ovat riippuvaisia näytteen verihiutaleiden määrästä ja matalilla verihiutaletasolla tulokset eivät ole luotettavia (55). B-MPADP tutkimus Multiplate-järjestelmällä oli käytössä Tyksin laboratorioissa klopido greelivasteen määrittämisessä kesään 2025 saakka (56). Vuonna 2022 testin hinta oli 25 € Tyksin laboratorioissa (57).

VerifyNow on verihiutaleiden reaktiivisuutta mittaava vieritesti. Mittaus perustuu $\text{aIIb}\beta 3$ -integroiniin riippuvaisten verihiutaleiden aggregaatioon. VerifyNow:ssa verihiutaleiden aggregaatiota on täydennetty fibrinogeeni päänlystetyillä helmillä. Tutkimus on nopea ja helppo tehdä. Se tarvitsee pienen kokoverinäytteen, joka ei vaadi käsittelyä. Hematokriitti ja verihiutaleiden määrä vaikuttavat mittauksen luotettavuuteen. (52) Tyksin laboratorioihin VerifyNow tuli käyttöön kesällä 2025 tutkimusnimikkeellä B-TrVeADP (56). Tutkimuksen hinta on Tyksin laboratorioissa 90 € (58).

Platelet function analyzer-100 (PFA-100) arvioi verihiutaleiden toimintaa mittaamalla aikaa, joka kuluu pienen aukon sulkeutumiseen verihyytymän muodostumisen vuoksi. PFA-100:n on fysiologisempi mittausmenetelmä kuin aikaisemmin tarkastellut menetelmät. Mittaus tapahtuu suuren leikkausnopeuden ympäristössä, joka vastaa paremmin etenkin sepelvaltimoissa vallitsevia olosuhteita. Leikkausnopeus kuvaa kuinka nopeasti neste liikkuu verrattuna kerroksien väliseen etäisyyteen. Testaus PFA-

100:lla on nopeaa ja laite on helppokäyttöinen. Analysoitava näyte on kokoverta, mikä vähentää näytteen vaatimaa käsittelyä. Klopidoagregolivasteen mittaamisessa PFA-100:n sensitiivisyys on huono, minkä vuoksi sitä käytetään lähinnä ASA vasteen mittaamiseen. Von Willebrandin tekijän pitoisuus ja hematokriitti vaikuttavat mittauksen luotettavuuteen. (52)

Verihiutaleiden funktiotutkimusmenetelmistä on koottu yhteenveto taulukkoon 2.

Taulukko 2. Verihiutaleiden funktiotutkimusmenetelmät

Testi	Mittauksen perusta	Edut	Rajoitteet
Turbidimetrinen aggregometria	Verihiutaleiden aggregaatio	Tarkka	Vaatii suuren näytemäärän Hidas ja työläs
Impedanssi aggregometria	Verihiutaleiden aggregaatio	Kokoveri näyte	Vaatii suuren näytemäärän Hidas
Multiplate (MPADP)	Verihiutaleiden aggregaatio	Nopea Pieni näytemäärä Kokoverinäyte	Verihiutaleiden määrä vaikuttaa tulokseen
VerifyNow (TrVeADP)	Verihiutaleiden aggregaatio	Nopea Pieni näytemäärä Kokoverinäyte	Hematokriitti ja verihiutaleiden määrä vaikuttavat tulokseen
PFA-100	Verenkulun pysähtyminen verihiutaletulpan vuoksi	Nopea Pieni näytemäärä Kokoverinäyte Fysiologisempi	Korreloi huonosti klopidoagregolivasteen kanssa Riippuvainen vWF

6.2 Verihiutaleiden funktiotutkimukset potilastyössä

Verihiutaleiden funktiotutkimuksia akuuttien verenkiertosairauksien yhteydessä on tutkittu paljon. Sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa verihiutaleiden funktiotutkimuksesta on osoitettu olevan hyötyä potilaan ennusteeseen, mikä on vaikuttanut sepelvaltimotaudin hoitosuositukseen. Aivoinfarktin hoidossa verihiutaleiden funktiotutkimusten vaikutuksesta ennusteeseen on vähemmän tutkimustietoa ja tieteellinen näyttö on ristiriitaista. (59)

30 tutkimuksen meta-analyysissä todettiin HTPR:n vaikuttavan aivoinfarktipotilaiden ennusteeseen. HTPR aivoinfarktipotilailla oli suurempi riski uuteen aivoinfarktiin tai TIA:aan (riskisuhde, RR 2,05; 95 %:n lv 1,43–2,95) sekä sydän- ja verisuonisairauksien (aivoinfarkti, TIA, sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimokovettumatauti) aiheuttamiin päätetapahtumiin sekä kuolleisuuteen (RR 2,94; 95 %:n lv 2,04–4,23), kuin potilailla, joilla ei ollut HTPR:ää. (59)

Tarkemmassa alaryhmäanalyyysissä klopidogreelia käyttävillä potilailla HTPR:n ja sydän- ja verisuonisairauksien päätetapahtumien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Yllättävä negatiivinen tulos voi selittyä pienellä otannalla. Vain kahdessa tutkimuksessa käytettiin klopidogreelia monoterapiana ja kolmessa tutkimuksessa käytettiin klopidogreeli DAPT-hoitoa. (59)

Meta-analyysissä verrattiin myös eri funktiotutkimusmenetelmillä todettujen HTPR vaikutusta ennusteeseen. HTPR-potilailla, joiden mittaukset tehtiin optisella aggregometrialla tai VerifyNow:lla todettiin suurempi riski sydän- ja verisuonisairauksien päätetapahtumille, kuin potilailla, joilla ei ollut HTPR:ää. Impedanssi aggregometrialla ja PFA-100 kanssa todennetuilla HTPR-potilailla ei ollut suurentunutta riskiä sydän- ja verisuonisairauksien päätetapahtumille. (59)

Japanissa toteutetussa PRAISE-seurantatutkimuksessa selvitettiin kohonneen PRU:n vaikutusta uuteen aivoinfarktiin potilailla, jotka olivat sairastaneet suurten suonten taudista johtuvan aivoinfarktin tai TIA:n. Tutkimuksessa todettiin, että vuorokauden jälkeen aivoinfarktista koholla oleva PRU-arvo yli 254 oli yhteydessä uuteen aivoinfarktiin. Lisäksi koholla olevalla PRU-arvolla oli vastaava ennustearvo uuteen aivoinfarktiin kuin kahden CYP2C19 LOF-alleelin kantajuudella. (60)

Farmakogeneettisen testauksen ja verihiutaleiden funktiotutkimuksien ominaisuuksia ja käyttöperiaatteita on koottu taulukkoon 3.

Taulukko 3. Farmakogeneettisen testauksen ja verihutaleiden funktiotutkimusten vertailu

Ominaisuus	Farmakogeneettinen testi	Verihutaleiden funktiotutkimus
Mittauksen kohde	CYP2C19-genotyyppi	Verihutaleiden reaktiivisuus klopidoogreelihoidon aikana
Testausjärjestelmät	Genedrive CYP2C19 ID Kit Genomadix Cube CYP2C19 GMEX	VerifyNow LTA Multiplate
Kesto	Vieritestit 60–90 minuuttia Laboratoriotesteissä suurta vaihtelu mutta yleensä muutama vuorokausi (61)	VerifyNow 3–5min (62)
Yksittäisen testin hinta	Vieritestit noin 150 € Laboratoriotestit 50 €–160 € (51)	VerifyNow 90 €
Tuloksen pysyvyys	Pysyvä	Kertoo mittaus ajankohdan lääkevästeen
Kliininen käyttötarkoitus	Selvitetään yksilön soveltuvuus klopidoogreelihoitoon ennen hoidon aloitusta	Selvitetään antitromboottilääkityksen vaste hoidon aikana tai ongelmatilanteissa
Edut	Antaa helposti tulkittavan vastauksen, jonka avulla voidaan valita sopiva hoito ennalta määritetyn protokollan mukaisesti	Tulokseen sisältyy genotyypin lisäksi muutkin lääkevästeeseen vaikuttavat tekijät
Rajoitteet	Vieritestit tunnistavat rajallisen määrän CYP2C19-alleeleja Klopidoogreelivasteeseen vaikuttaa monet muutkin tekijät kuin genetiikka	Ei voida käyttää ennakoivasti antitromboottihoidon vasteen määrittämiseen Testin avulla ei voida päätellä mistä huono lääkeväste johtuu

7 Pohdinta

Klopidogreeli on vakiinnuttanut asemansa aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa huolimatta siitä, että sen vasteessa on suurta yksilökohtaista vaihtelua. Tämä havainto on johtanut vaihtoehtoisten lääkkeiden, kuten tikagrelorin, sekä uusien hoitostrategioiden, kuten geeniohjatun hoidon tutkimiseen.

Vaikka tikagrelori on tehokas antitrombootti, joka ei vaadi aktivaatiota maksassa, sitä ei nykyisissä hoitosuosituksissa ohjeisteta käytettäväksi ensisijaisena antitromboottina aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa. Tikagrelorin käyttäjillä on enemmän lieviä vuotoja kuin klopidogreelin käyttäjillä. Vakavien vuotojen määrissä ei kuitenkaan ole eroa. Lisäksi tikagreloriin liittyvä hengenahdistus ja kahdesti vuorokaudessa tapahtuva annostelu lisäävät hoidon keskeytyksiä sekä vähentävät hoitomyönteisyyttä verrattuna klopidogreeliin. Tehon osalta klopidogreeli ja tikagrelori yhdistettynä ASA:aan ovat yhtä tehokkaita valikoimattomassa väestössä.

Tikagrelorin etu klopidogreeliin verrattuna on sen parempi teho CYP2C19 LOF-alleelien kantajilla. Se ei ole kuitenkaan toistaiseksi riittänyt klopidogreelin käytön syrjäyttämiseen lievän aivoinfarktin ja suuren riskin TIA:n sekundaaripreventiossa. Tikagrelori näyttäytykin enemmän yksilöllistetyn lääketieteen työkaluna osana geeniohjattua antitromboottihoidoa.

Paras tieteellinen näyttö tikagrelorin paremmasta tehosta aivoinfarktin sekundaaripreventiossa CYP2C19 LOF-alleelien kantajilla klopidogreeliin verrattuna on kiinalaisesta CHANCE 2-tutkimuksesta. Etenkin aasialaisia tutkimuksia yleistettäessä länsimaalaiseen väestöön on tärkeää pitää mielessä väestöjen väliset erot. CYP2C19 keskitason ja huonoja metaboloijia on eurooppalaisessa väestössä 29 % ja aasialaisessa väestössä 59 %. Myös intrakraniellin ateroskleroosin esiintymisessä on merkittävä ero väestöjen välillä. POINT-tutkimuksen enimmäkseen yhdysvaltalaisessa aineistossa vähintään 50 %:n ateroskleroottinen ahtauma kallonsisäisissä valtimoissa oli 7,0 %:lla potilaista. Vastaava luku kiinalaisessa CHANCE-materiaalissa oli 44,2 %. Intrakranielli ateroskleroosi lisää uuden aivoinfarktin riskiä. (18,19)

Tulevaisuudessa geeniohjattu antitromboottihoido tulee todennäköisesti yleistymään aivoinfarktin ja korkean riskin TIA:n akuuttivaiheessa farmakogeneettisen tiedon lisääntyessä. Yhä useamman potilaan CYP2C19-genotyyppi tulee olemaan tiedossa jo ennen aivoinfarktia, ja geeniohjattu hoito päästään aloittamaan viiveettä ilman akuuttivaiheen testausta. Lisäksi tulevaisuudessa akuuttivaiheen farmakogeneettisen vieritestauksen voi olettaa yleistyvän hintojen laskiessa.

On kuitenkin epätodennäköistä, että pelkkä farmakogeneettinen testaus riittää optimaalisen antitromboottilääkityksen valintaan kaikissa tilanteissa. Antitromboottisten lääkkeiden, etenkin klopidogreelin, vasteeseen vaikuttavat muutkin tekijät kuin genetiikka. Niin kauan, kun kaikkia lääkevasteeseen vaikuttavia tekijöitä ei ole tunnistettu ja otettu huomioon hoidon valinnassa, on verihiutaleiden funktiotutkimuksille käyttöä saavutetun lääkevasteen selvittämisessä.

Funktio tutkimukset ovat myös tärkeitä fenokonversion tunnistamisessa geeniohjatun antitromboottihoidon epäonnistuessa, eli kun CYP2C19 normaali metaboloija saa uuden aivoinfarktin klopidogreelihoitoa aikana. Geeniohjatun hoidon epäonnistuessa on syytä tehdä laajempi arvio potilaan tilanteesta ja pyrkiä tunnistamaan hoidon epäonnistumisen taustalla olevia syitä. Aivoinfarktin etiologiaa tulee arvioida kriittisesti, ja erityisesti tulee pyrkiä tunnistamaan muun muassa kohtausittainen eteisvärinä. Muita toimenpiteitä ovat lääkityksen kokonaisarvio mahdollisten klopidogreelin farmakokinetiikkaan vaikuttavien yhteisvaikutusten tunnistamiseksi, aivoinfarktin riskitekijöiden kokonaisvaltainen hoidon arvio sekä potilaan hoitoon sitoutumisen tarkastus.

Uusia lääkkeitä aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventioon on tutkimuksen kohteena. Asundeksiaani on suora aktivoidun hyytymistekijä XI:n estäjä. Lääkeryhmä on herättänyt kiinnostusta, sillä hyytymistekijä XI:n vaikutus on voimakkaampi trombin muodostumisessa kuin veren hyytymisessä. OCEANIC STROKE -tutkimuksessa verrattiin asundeksiaanin tehoa plaseboon muun kuin sydänperäisen embolisaation aiheuttaman lievän aivoinfarktin ja suuren riskin TIA:n sekundaaripreventiossa tavanomaisen antitromboottihoidon aikana. Asundeksiaaniryhmässä oli vähemmän uusia aivoinfarkteja, kuin plaseboryhmässä (6,2 % vs 8,4 %; HR 0,74; 95 %:n lv 0,65–

0,94; $p = 0,008$). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa verenvuotojen määrissä (kuolemaan johtaneet verenvuodot, suuret verenvuodot tai pienet verenvuodot). Asundeksiaani vaikuttaa lupaavalta lisältä nykyiseen aivoinfarktin antitromboottilääkitykseen. Aikaisemmin aggressiivisempien lääkehoitostrategioiden hyödyt ovat kumoutuneet verenvuotohaittojen lisääntymisellä. (63)

Geeniohjattu antitromboottihoido klopidogreelilla vaikuttaa nykytiedon valossa tehokkaalta ja turvalliselta. Antitromboottisten lääkkeiden käyttöperiaatteet aivoinfarktin sekundaaripreventiossa vaativat kuitenkin lisää tutkimusta tulevaisuudessa. Erityisesti geeniohjatusta antitromboottihoidosta ei ole laadukasta satunnaistettu tutkimusta. Myös vertaileva tutkimustieto geeniohjatun antitromboottihoidon ja funktiotutkimusten ohjaaman antitromboottihoidon välillä on riittämätöntä. Voidaan kuitenkin todeta, että antitromboottihoidon painopisteen tulisi entistä enemmän siirtyä kohti yksilöllistettyä hoitoa aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa.

Lähteet

1. Kleindorfer, D. O. et al. (2021) 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (1970). 52 (7), e364–e467.
2. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu 25.03.2026). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
3. Feigin, V. L. et al. (2024) Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet neurology*. 23 (10), 973–1003.
4. Sipilä J, Ijäs P, Ruuskanen J, Putaala J. (2026). Aivoverenkiertohäiriöiden muuttuva epidemiologia. *Suomen Lääkärilehti*, painossa.
5. Ijäs Petra. et al. (2020) Tehokas varhainen sekundaaripreventio aivoinfarktin ja ohimenevän aivoveren-kiertohäiriön jälkeen. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 136 (4), 447–54.
6. Shin, J. et al. (2026) Timing of Initiation and Efficacy of Dual Antiplatelet Therapy in Minor Stroke or High-Risk TIA. *Stroke* (1970). 57 (3), 673–683.
7. Johnston, S. C. et al. (2018) Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England journal of medicine*. 379 (3), 215–225.
8. Bhatia, K. et al. (2023) Contemporary Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Secondary Stroke Prevention: A Narrative Review of Current Literature and Guidelines. *Current neurology and neuroscience reports*. 23 (5), 235–262.
9. Lee, C. R. et al. (2022) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 112 (5), 959–967.
10. Hidayat, R. et al. (2024) The association between abcb1 gene polymorphism and clopidogrel response variability in stroke ischemic: a cross sectional study. *BMC neurology*. 24 (1).
11. Wang, Yongjun et al. (2013) Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England journal of medicine*. 369 (1), 11–19.

12. Pan, Y. et al. (2019) Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA neurology*. 76 (12), 1466–1473.
13. Wang, Yilong et al. (2015) Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation (New York, N.Y.)*. 132 (1), 40–46.
14. Cucchiara, B. et al. (2020) Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in the POINT Trial. *Stroke (1970)*. 51 (3), 792–799.
15. Tillman, H. et al. (2019) Risk for Major Hemorrhages in Patients Receiving Clopidogrel and Aspirin Compared With Aspirin Alone After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the POINT Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 76 (7), 774–782.
16. Wang, D. et al. (2016) Dual antiplatelet therapy may increase the risk of non-intracranial haemorrhage in patients with minor strokes: a subgroup analysis of the CHANCE trial. *Stroke and vascular neurology*. 1 (2).
17. Wang, Yilong et al. (2016) Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 316 (1), 70–78.
18. Liu, L. et al. (2015) Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology*. 85 (13), 1154–1162.
19. Yaghi, S. et al. (2021) Carotid Stenosis and Recurrent Ischemic Stroke: A Post-Hoc Analysis of the POINT Trial. *Stroke (1970)*. 52 (7), 2414–2417.
20. Rostanski, S. K. et al. (2022) Infarct on Brain Imaging, Subsequent Ischemic Stroke, and Clopidogrel-Aspirin Efficacy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 79 (3), 244–250.
21. Lim, I. H. et al. (2022) Ilaprazole and Clopidogrel Resistance in Acute Stroke Patients. *Biomedicines*. 10 (6).
22. Cargnin, S. et al. (2024) Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack

- Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies. *Cardiovascular drugs and therapy*. 38 (6), 1397–1407.
23. Lopez, J. et al. (2023) Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review. *Open heart*. 10 (2), e002436.
 24. Pereira, N. L. et al. (2024) CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation (New York, N.Y.)*. 150 (6), e129–e150.
 25. Qiu, X. et al. (2023) Association Between CYP2B6 Polymorphisms and Efficacy of Clopidogrel in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke (1970)*. 54 (7), 1770–1776.
 26. Gravel, S. et al. (2019) Modulation of CYP450 Activities in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 106 (6), 1280–1289.
 27. Zhang, Y. et al. (2023) Clopidogrel-Related High Residual Platelet Reactivity Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular diseases extra*. 13 (1), 83–89.
 28. Mo, J. et al. (2020) Efficacy of Clopidogrel-Aspirin Therapy for Stroke Does Not Exist in CYP2C19 Loss-of-Function Allele Noncarriers With Overweight/Obesity. *Stroke (1970)*. 51 (1), 224–231.
 29. Lang, A. E. et al. (2023) Subsequent ischemic stroke and tobacco smoking: A secondary analysis of the POINT trial. *European stroke journal*. 8 (1), 328–333.
 30. Wang, A. et al. (2022) Effect of Hypertension on Efficacy and Safety of Ticagrelor-Aspirin Versus Clopidogrel-Aspirin in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke (1970)*. 53 (9), 2799–2808.
 31. Suo, Y. et al. (2023) Aminotransferase Level and the Effects of Dual Antiplatelet in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A post hoc Analysis of a Randomized Control Trial. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 52 (4), 442–450.
 32. Dai, L. et al. (2022) Application of Age, Body Mass Index, Chronic Kidney Disease, Diabetes, and Genotyping Score for Efficacy of Clopidogrel: Secondary Analysis of the CHANCE Trial. *Stroke (1970)*. 53 (2), 465–472.
 33. Ma, X. et al. (2023) Efficacy and Safety of Ticagrelor versus Aspirin and Clopidogrel for Stroke Prevention in Patients with Vascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European neurology*. 86 (4), 229–241.

34. Lun, R. et al. (2022) Comparison of Ticagrelor vs Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Network Meta-analysis. *JAMA neurology*. 79 (2), 141–148.
35. Lim, A. et al. (2024) Comparison of Dual Antiplatelet Therapies for Minor, Nondisabling, Acute Ischemic Stroke: A Bayesian Network Meta-Analysis. *JAMA network open*. 7 (5), e2411735.
36. Wang, Yongjun et al. (2021) Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *The New England journal of medicine*. 385 (27), 2520–2530.
37. Xie, X. et al. (2023) Association of CYP2C19 Loss-of-Function Metabolizer Status With Stroke Risk Among Chinese Patients Treated With Ticagrelor-Aspirin vs Clopidogrel-Aspirin: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 6 (6), e2317037.
38. Zhang, J. et al. (2023) Impact of body mass index on efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in patients with minor stroke or transient ischemic attack. *Canadian Medical Association journal (CMAJ)*. 195 (26), E897–E904.
39. Xie, X. et al. (2023) Dual Antiplatelet Therapies and Causes in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Prespecified Analysis in the CHANCE-2 Trial. *Stroke* (1970). 54 (9), 2241–2250.
40. Liu, H. et al. (2023) Genotype-Guided Dual Antiplatelet Therapy in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack With a Single Small Subcortical Infarction. *Neurology*. 100 (16), e1643–e1654.
41. Lee, Y. J. & Je, N. K. (2023) Long-term effectiveness and safety of cilostazol versus clopidogrel in secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke. *European journal of clinical pharmacology*. 79 (8), 1107–1116.
42. Takanari Kitazono et al. (2023) Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Thrombotic Stroke Patients with Risk Factors for Ischemic Stroke Recurrence: An Integrated Analysis of PRASTRO-I, PRASTRO-II, and PRASTRO-III. *Cerebrovascular Diseases*. 52720–729.
43. Meng, X. et al. (2021) Analytical validation of GMEX rapid point-of-care CYP2C19 genotyping system for the CHANCE-2 trial. *Stroke and vascular neurology*. 6 (2), 274–279.

44. Tomlinson, E. et al. (2024) Accuracy and technical characteristics of CYP2C19 point of care tests: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 25 (8–9), 407–423.
45. National Institute for Health and Care Excellence. 2024. CYP2C19 genotype testing to guide clopidogrel use after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. PDF-dokumentti. Viitattu 2.4.2026.
www.nice.org.uk/guidance/htg724/resources/cyp2c19-genotype-testing-to-guide-clopidogrel-use-after-ischaemic-stroke-or-transient-ischaemic-attack-pdf-1809600642386629
46. DPWG. 2024. Pharmacogenetic Recommendation Text 20241201. PDF-dokumentti. Viitattu 1.4.2026. www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica
47. Zhang, X. et al. (2023) Personalized antiplatelet therapy guided by clopidogrel pharmacogenomics in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: A prospective, randomized controlled trial. *Frontiers in pharmacology*. 13931405.
48. Micieli, A. et al. (2023) Cost-effectiveness of testing for CYP2C19 loss-of-function carriers following transient ischemic attack/minor stroke: A Canadian perspective. *International journal of stroke*. 18 (4), 416–425.
49. Narasimhalu, K. et al. (2024) Empiric treatment with aspirin and ticagrelor is the most cost-effective strategy in patients with minor stroke or transient ischemic attack. *International journal of stroke*. 19 (2), 209–216.
50. Duodecim. n.d. Terveysportti Duodecim lääketietokanta. Verkkosivu. Viitattu 17.4.2026. www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/tikagrelori*/37772/start
51. Duodecim. n.d. Terveysportti Duodecim lääketietokanta. Verkkosivu. Viitattu 17.4.2026.
www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/klopidogreeli*/EU%2F1%2F09%2F556%2F001-009/start
52. Michelson, A. D. (2009) Methods for the Measurement of Platelet Function. *The American journal of cardiology*. 103 (3), 20A-26A.
53. Lee, Y.-C. et al. (2023) Baseline P2Y12 reactivity, kidney function, and CYP2C19 genotype determine clopidogrel responsiveness in acute stroke. *Scientific reports*. 13 (1).

54. Roche. Multiplate® analyzer. PDF-dokumentti. Viitattu 6.5.2026.
www.haemoview.com.au/_files/ugd/3ed39b_ca1e4bacc1a1452e9f9b207d93f2bc12.pdf
55. Hanke, A. A. et al. (2010) Impact of platelet count on results obtained from multiple electrode platelet aggregometry (Multiplate™). *European journal of medical research*. 15 (5).
56. Tyks Laboratoriot. 2025. Muutos ADP-reseptoriestäjien vastetutkimuksessa. PDF-dokumentti. Viitattu 6.5.2026. www.tyks.fi/sites/default/files/2025-07/laboratoriotiedote-23-2025-muutos-adp-reseptorivastetutkimuksessa.pdf
57. Tyks Laboratoriot. 2022. Palveluhinnasto. PDF-dokumentti. Viitattu 6.5.2026.
www.tyks.fi/sites/default/files/2022-10/T12%20Laboratoriot%20toimialue%20hinnasto%202022.pdf
58. TYKSLab, Varha 5/2026
59. Zhou, K. et al. (2022) High on-treatment platelet reactivity is associated with poor outcomes after ischemic stroke: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 146 (3), 205-224.
60. Fukuma, K. et al. (2023) P2Y12 Reaction Units and Clinical Outcomes in Acute Large Artery Atherosclerotic Stroke: A Multicenter Prospective Study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 30 (1), 39-55.
61. Azzahafi, J. et al. (2023) The Clinical Implementation of CYP2C19 Genotyping in Patients with an Acute Coronary Syndrome: Insights From the FORCE-ACS Registry. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2810742484231210704.
62. Accriva diagnostics. VerifyNow Reference Guide. PDF-dokumentti. Viitattu 2.4.2026.
<https://pbrainmd.wordpress.com/wp-content/uploads/2016/04/verifynow-reference-guide.pdf>
63. Boulanger, M. (2026) Asundexian for Noncardioembolic Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 394 (15), 1540–1541.