

CVA (Herseninfarct/TIA) – bewust niet uitgewerkt

Hieronder zijn de geneesmiddel(groep)en opgenomen waar onderbouwing voor een contra-indicatie ontbreekt en/of de klinische relevantie op dit moment te gering of te onduidelijk is om signalering te rechtvaardigen. Ook kunnen geneesmiddel(groep)en opgenomen zijn waarvoor de beschikbare informatie erop wijst dat er wel sprake is van een contra-indicatie, maar er geen actie nodig is, bijvoorbeeld omdat er sprake is van geprotocolleerde zorg.

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
JAK-remmers	Aanleiding/SPC: CI-rapport Ischemische hartziekten – JAK-remmers: vaak werd beroerte als uitkomstmaat meegenomen als mogelijk verhoogd risico. Pubmed/Embase: (transient ischemic attack OR cerebrovascular accident OR stroke OR brain infarct OR 'stroke patient') AND (abrocitinib OR baricitinib OR filgotinib OR tofacitinib OR upadacitinib) Geen relevante studies die specifiek herseninfarct beschrijven. Ook in het CI-rapport Ischemische hartziekten – JAK-remmers werd 'beroerte' niet gespecificeerd of het ging om een herseninfarct of hersenbloeding. De meest recente internationale richtlijn voor Reuma beschrijft beroerte/herseninfarct/-bloeding ook niet als risicofactor.[1] De SPC's vermelden deze aandoeningen eveneens niet specifiek en beschrijven alleen 'atherosclerotische cardiovasculaire ziekte'. Dit specificeren ze later o.a. voor myocardinfarcten. Het mechanisme hiervoor is niet bekend en daarom is het niet logisch om dit zomaar naar andere atherosclerotische cardiovasculaire ziekten te extrapoleren. [1] Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18. Conclusie: Onvoldoende aanleiding en bewijs om voor een risico te waarschuwen bij patiënten met een herseninfarct in de voorgeschiedenis.	7-3-2024	12-04-2024

Cytisinicline	Aanleiding: SmPC Decigatan <u>4.3 Contra-indicaties</u> Een recente beroerte Pubmed: (Stroke OR ischemic Attack, Transient OR Brain Infarction) AND ((Cytisine) OR (cytisinicline))) Geen relevante studies gevonden Conclusie: Ondanks dat in de SmPC van cytisinicline beroerte als contra-indicatie wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.	15-07-2022	
Tixagevimab/cilgavimab	Aanleiding: SmPC Evusheld <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen In de PROVENT-studie ondervonden deelnemers in de EVUSHELD-arm meer ernstige cardiovasculaire bijwerkingen dan die in de placebo-arm (0,7% versus 0,3%), met name coronaire voorvallen (bijv. myocardinfarct). Een kleiner verschil is waargenomen voor trombo-embolische Dosis EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab) Antilichaamdosis Benodigd aantal injectieflacons Uit injectieflacon op te trekken volume 150 mg + 150 mg tixagevimab 150 mg 1 injectieflacon (donkergrijze dop) 1,5 ml cilgavimab 150 mg 1 injectieflacon (witte dop) 1,5 ml 4 voorvallen (0,8% versus 0,6%), met name longembolie. Het merendeel van de proefpersonen had cardiovasculaire risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die het optreden van dergelijke voorvallen zouden kunnen verklaren. Een causaal verband tussen EVUSHELD en deze voorvallen is niet vastgesteld. De risico's en voordelen dienen overwogen te worden voorafgaand aan een behandeling met EVUSHELD bij personen met een hoog risico op cardiovasculaire of trombo-embolische voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiovasculair voorval (met name pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en over de noodzaak onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Klinisch significante bloedingstoornissen Zoals bij andere intramusculaire injecties moet EVUSHELD met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis. Pubmed: ((cilgavimab OR tixagevimab) AND (transient ischemic attack OR cerebrovascular accident OR stroke OR brain infarct OR 'stroke patient')) Geen relevante studies gevonden	15-07-2022	20-10-2022

	Conclusie Ondanks dat in de SmPC van Cilgavimab / tixagevimab cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen als waarschuwing wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.		
Fingolimod	SPC <u>Gilenya®</u> (13-01-2020) Rubriek 4.3 Contra-indicaties Patiënten die in de voorgaande 6 maanden myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4). Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom</i> Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld bij doses van 0,5 mg in klinische studies en tijdens postmarketing (zie rubriek 4.8). Gemelde klachten omvatten het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken, veranderde geestelijke gesteldheid, visuele stoornissen en toevallen. Klachten van PRES zijn gewoonlijk reversibel, maar kunnen zich ontwikkelen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding. Vertraging in diagnose en behandeling kan leiden tot blijvende neurologische restverschijnselen. Als PRES wordt vermoed, moet Gilenya worden gestaakt. Pubmed/Embase: ("Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]) AND "fingolimod" [Supplementary Concept] → geen relevante hits. Conclusie Geen nieuwe informatie sinds 2018. Conclusie blijft niet bewaken.	15-09-2021	25-10-2021
Ozanimod	SPC: <u>Zeposia®</u> (20-05-2020) Rubriek 4.3 Contra-indicaties Patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de New York Heart Association (NYHA) hebben doorgemaakt; Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik	15-09-2021	25-10-2021

	Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES) PRES is een syndroom dat gekenmerkt wordt door het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulten en verminderd gezichtsvermogen. De symptomen van PRES zijn doorgaans reversibel, maar kunnen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding leiden. In gecontroleerd klinisch onderzoek met ozanimod is één geval van PRES gemeld bij een patiënt met Guillain-Barrésyndroom. Bij een vermoeden van PRES dient de behandeling met ozanimod te worden stopgezet. Pubmed/Embase: ("Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]) AND "ozanimod" [Supplementary Concept] → geen relevante hits. Conclusie: Vanuit de literatuur is geen onderbouwing gevonden voor verergering of het ontwikkelen van herseninfarct/TIA. Het voorstel is om ozanimod net als fingolimod (eerder uitgezocht) niet te bewaken.		
Ponesimod	SPC: Ponvory® (02-06-2021) Rubriek 4.3 Contra-indicaties Patiënten die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA) hebben doorgemaakt. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Bij de volgende patiënten dient vóór het instellen van ponesimod een cardioloog te worden geraadpleegd om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen:</i> - bij patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen; <u>Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom</u> Zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een S1P-receptormodulator. Dergelijke gebeurtenissen zijn niet gemeld bij met ponesimod behandelde patiënten in het ontwikkelingsprogramma.	25-10-2021	25-10-2021

	Echter, in het geval dat een met ponesimod behandelde patiënt enige onverwachte neurologische of psychiatrische klachten en verschijnselen (bijv. cognitieve functiestoornissen, gedragsveranderingen, corticale visusstoornissen of andere neurologisch corticale klachten en verschijnselen), enige klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een toename van intracraniele druk, of versnelde neurologische achteruitgang zou ontwikkelen, dan dient de arts direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in te plannen en een MRI te overwegen. Symptomen van PRES zijn gewoonlijk reversibel maar kunnen zich ontwikkelen tot ischemische beroerte of een hersenbloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot permanente neurologische gevolgen. Bij vermoeden van PRES dient ponesimod te worden gestopt. Pubmed/Embase: ("Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]) AND "ponesimod" [Supplementary Concept] → geen resultaten. Conclusie: Vanuit de literatuur is geen onderbouwing gevonden voor verergering of het ontwikkelen van herseninfarct/TIA. Het voorstel is om ponesimod net als fingolimod (eerder uitgezocht) niet te bewaken		
Siponimod	SPC: Mayzent® (13-01-2020) Rubriek 4.3 Contra-indicaties • Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4). Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Onverwachte neurologische of psychiatrische klachten/verschijnselen</i> Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld voor een andere S1P-receptormodulator. Dergelijke voorvallen zijn niet gemeld tijdens de klinische studies met siponimod. Als een patiënt die behandeld wordt met siponimod echter onverwachte neurologische of psychische klachten/verschijnselen (bijv. cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen, corticale visuele stoornissen of andere neurologische corticale klachten/verschijnselen of klachten/verschijnselen die wijzen op een verhoging van de intracraniale druk) of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, dient direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek gepland te worden en een MRI overwogen te worden. Pubmed/Embase:	15-09-2021	25-10-2021

	("Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]) AND "siponimod" [Supplementary Concept] → geen relevante hits. Conclusie: Vanuit de literatuur is geen onderbouwing gevonden voor verergering of het ontwikkelen van herseninfarct/TIA. Het voorstel is om siponimod net als fingolimod (eerder uitgezocht) niet te bewaken.		
Dienogest	Uit SmPC Dienogest Stragen, RVG 122556, 1 maart 2019, rubriek 4.4 (Waarschuwingen) : Epidemiologisch onderzoek biedt weinig bewijs voor een associatie tussen preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten en een verhoogd risico op een myocardinfarct of cerebrale trombo-embolie. Het risico op een cardiovasculair of cerebraal voorval wordt vaak gerelateerd aan ouder worden, hypertensie en roken. Conclusie: Bewust niet uitwerken (Nee/Nee).	12-02-2020	30-03-2020
Selexipag	Aanleiding/SPC: Uptravi (selexipag) tablet 1000mcg (15-06-2018) 4.3: Cerebrovasculaire gebeurtenissen (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte) in de voorgaande 3 maanden. EPAR: 14 van 575 patiënten (2,4%) van selexipaggroep en 8 van 577 patiënten (1,4%) van de placebogroep ondervond Major Adverse Cardiovascular Event (MACE). Hieronder vallen cardiovasculaire dood, plotselinge dood, myocardinfarct, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen en cerebrovasculaire bloedingen. Hoeveel mensen een CVA/TIA ondervonden is niet bekend. Verskil tussen groepen mogelijk veroorzaakt door 'informative censoring': Patiënten bij wie morbiditeit (ziekteverergering) optrad mochten stoppen en werden ge-excludeerd voor follow-up. Tijdens studie bleek dat in de placebogroep bij meer mensen morbiditeit optrad dan in de selexipaggroep. Mensen uit placebo-groep werden minder lang gevolgd, waardoor het mogelijk is dat minder MACE is opgemerkt. Pubmed: (((("Stroke"[Mesh]) OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh]) OR "Brain Infarction"[Mesh])) AND "selexipag"[Supplementary Concept] Geen relevante hits Embase: ('selexipag'/exp OR selexipag) AND ('cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'brain infarction'/exp OR 'brain infarction' OR 'transient ischemic attack'/exp OR 'transient ischemic attack') Geen relevante hits	20-07-2018	29-10-2018

	Richtlijn: ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Geen vermelding vermijden patiëntengroep met ischemische beroertes bij selexipag. Conclusie: Geen studies bij patiëntenpopulatie die aantonen dat selexipag aandoening verergert. Studie van fabrikant laat verhoogd risico zien op ontwikkelen major adverse cardiovascular event, waaronder CVA/TIA ook valt. Specifieke cijfers over ontwikkelen CVA/TIA ontbreken. Verhoogd risico op MACE is mogelijk veroorzaakt door informative censoring. Vooral nog niet bewaken.		
--	--	--	--