

Morbide obesitas: prasugrel

7053

BMI: body mass index; ASA: acetylsalicylzuur; RR = relatief risico; rRR = *ratio of Relative Risk*; BI = betrouwbaarheidsinterval; PCI: Percutane Coronaire Interventie; i.v. = intraveneus, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Pankert M, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. Am J Cardiol. 2014;113:54-9	4	BMI: Obees: Klasse 1: 30 t/m 34,9 kg/m² (n = 264) Klasse 2: 35 t/m 39,9 kg/m² (n = 57) Klasse morbidite obees: ≥ 40 kg/m² (n = 15) Niet obees: BMI < 30 kg/m² (n = 1206)	Patiënten met onderhoudsdosering clopidogrel 75 of 150 mg per dag of prasugrel 10 mg per dag, alles in combinatie met 75 mg ASA per dag Na 1 maand bloedafname om trombocytenactiviteit te bepalen. Er was geen significant verschil in het optreden van stenttrombose tussen obese en niet-obese patiënten. Ook werd geen significante associatie gevonden tussen trombocytenactiviteit en stenttrombose. De trombocytenactiviteit tijdens behandeling was groter naarmate de BMI hoger was (p < 0,0001 voor alle behandelgroepen). Voor prasugrel "platelet reactivity index" 45% in groep met morbidite obesitas t.o.v. 25% in de groep met normaal gewicht. De verhoging van de trombocytenactiviteit bij obese patiënten was significant in de groep met metabool syndroom (n = 222) vergeleken met de groep zonder metabool syndroom (n = 114) en vergeleken met niet-obese patiënten (voor alles p < 0,01). Voor prasugrel "platelet reactivity index" respectievelijk 44%, 28% en 25%. Bloedingen traden significant vaker op bij niet-obese patiënten (OR 1,7; 95%BI 1,1-2,8).	Auteurs: het vaker optreden van bloedingen bij niet-obese patiënten is mogelijk te verklaren doordat er meer hyperresponders waren in de niet-obese groep en meer hyporesponders in de obese groep. De resultaten suggereren dat obesitas alleen geassocieerd is met een verminderde respons op trombocytenaggregatie-remmers als er ook sprake is van metabool syndroom. Meer onderzoek is nodig.

Darlington A, et al. Pharmacodynamic effects of standard dose prasugrel versus high dose clopidogrel in non-diabetic obese patients with coronary artery disease. Thromb Haemost. 2014;111:258-65	0	Clopidogrel: BMI: 36,96 ± 6,21 kg/m² (n = 20) Gewicht: 109,5 ± 37,1 kg Prasugrel: BMI: 35,94 ± 4,98 kg/m² (n = 22) Gewicht: 106,4 ± 49,9 kg	Obese patiënten zonder diabetes mellitus geïnccludeerd. Behandeling: clopidogrel in oplaaddosis van 900 mg, gevolgd door 150 mg per dag, of prasugrel 60 mg oplaaddosis, gevolgd door 10 mg per dag. 2 uur na de oplaaddosis was prasugrel geassocieerd met een sterkere trombocytenaggregatie-remming dan clopidogrel. Dit verschil was significant. Na 6 ± 2 dagen onderhoudsdosis was er geen significant verschil meer.	Auteurs: Een hoge trombocytenactiviteit tijdens behandeling met clopidogrel is geassocieerd met een toegenomen risico op ischemische gebeurtenissen, waaronder stenttrombose. De resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergaan.
---	---	---	---	---

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Mayer K, et al. Predictors of antiplatelet response to prasugrel during maintenance treatment. Platelets. 2015;26:53-8	BMI ≥ 30 kg/m ² (n = 42) < 30 kg/m ² (n = 121)	In bloed van obese patiënten op prasugrel 10 mg/dag (BMI ≥ 30 kg/m ²) werd een hogere trombocytenaggregatie gemeten dan in bloed van non-obese patiënten (BMI < 30 kg/m ²), p = 0,0001. In een multivariate analyse was BMI geassocieerd met een hoge trombocytenactiviteit, hoewel niet significant (OR voor BMI, per 10 kg/m ² toename: 3,93, 95%BI 0,91-16,94).	Auteurs: Hoge trombocyten-activiteit is geassocieerd met een toename van ischemische gebeurtenissen, inclusief stenttrombose na percutane coronaire interventie. De invloed van lichaamsgewicht op het effect van prasugrel hangt waarschijnlijk samen met Vd voor de actieve metaboliet, dat groter is bij obese patiënten. Meer onderzoek is nodig.
Cayla G, et al. Prasugrel monitoring and bleeding in real world patients. Am J Cardiol. 2013 ;111:38-44	BMI 29,9 ± 5 kg/m ² Gewicht 29 ± 16 kg (n = 353)	353 patiënten met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergingen, kregen prasugrel 10 mg/dag + acetylsalicylzuur 75-250 mg/dag. 2-4 weken na ontslag uit het ziekenhuis werd de trombocytenactiviteit bepaald. In een multivariate analyse was BMI > 30 kg/m² geassocieerd met een hoge trombocytenactiviteit: OR 2,96 (95%BI 1,4-6,4). Tijdens de vervolgperiode kwamen 3 stenttromboses voor, 1 recidief myocardiinfarct en 1 overlijden door cardiovasculaire oorzaak. De 5 patiënten met een ischemische gebeurtenis vertoonden een trend naar een grotere trombocytenactiviteit (p = 0,08).	Auteurs: Net als bij clopidogrel lijkt obesitas tijdens behandeling met prasugrel geassocieerd met een hoge trombocytenactiviteit.
Bonello L, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after	BMI 28,7 kg/m ² (24,2-30,9) (n = 301)	301 patiënten met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergingen, kregen prasugrel 10 mg/dag met een oplaaddosis van 60 mg. Bij 8 patiënten trad binnen een maand een cardiovasculaire gebeurtenis op, zoals overlijden door cardiovas-	

percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2011 26;58:467-73		culaire oorzaak, niet-fataal myocardinfarct en stenttrombose. Er werd een relatie gevonden tussen optreden van een cardiovasculaire gebeurtenis tijdens behandeling met prasugrel en de trombocytenactiviteit.	
Deharo P, et al. Body mass index has no impact on platelet inhibition induced by ticagrelor after acute coronary syndrome, conversely to prasugrel. Int J Cardiol. 2014;176:1200-2	BMI ≥ 30 kg/m ² (n = 27, therapie prasugrel of ticagrelor met acetyl-salicyl-zuur)	93 patiënten kregen ticagrelor (oplaaddosis 180 mg gevolgd door 90 mg 2x per dag) en 93 kregen prasugrel (oplaaddosis 60 mg gevolgd door 10 mg 1x per dag). 27 patiënten met obesitas, waarvan 11 met metabool syndroom in de prasugrelgroep en 9 in de ticagrelorgroep. In de prasugrelgroep was BMI significant geassocieerd met een hogere trombocytenactiviteit tijdens behandeling, in de ticagrelorgroep niet. In de prasugrelgroep was er een significant verschil in trombocytenaggregatieremming tussen obese patiënten met en zonder metabool syndroom.	Auteurs: De resultaten suggereren dat ticagrelor bij obese patiënten effectiever is dan prasugrel.
Rocca B et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC working group on thrombosis. Eur Heart J 2018;39:1672-86		Twee studies gaven aanwijzingen voor een lagere plaatjesinhibitie en concentratie van het actieve metaboliet bij patiënten met een hoge BMI of lichaamsgewicht. Dit werd echter niet bevestigd in andere studies (of er werd een klein effect gezien). Mogelijk is metabool syndroom relevanter dan obesitas zelf. De invloed van hoog lichaamsgewicht is minder bij prasugrel dan bij clopidogrel.	30-35 kg/m ² : geen aanpassing 35-40 kg/m ² : geen aanpassing 40 kg/m ² : inconsistente data over verminderde hoeveelheid actieve metaboliet met onbekende klinische relevantie
SPC Efient 10 mg (prasugrel) 13-11-2013		Lichaamsgewicht: de gemiddelde blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet van prasugrel is bij gezonde proefpersonen en patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg ongeveer 30 tot 40% hoger dan bij gezonde proefpersonen en patiënten ≥ 60 kg. Prasugrel dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg vanwege het mogelijke risico op bloedingen bij deze populatie (zie rubriek 4.4). In een studie bij personen met stabiele atherosclerose was de gemiddelde AUC van de actieve metaboliet bij patiënten <60 kg die 5 mg prasugrel gebruikten 38% lager dan bij patiënten ≥ 60 kg die 10mg prasugrel gebruikten. Het antiplaatjeseffect bij 5 mg was gelijk aan dat van 10 mg.	

Risicogroep	-
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep Geneesmiddelen bij morbide obesitas en bariatrische chirurgie 20-05-2019: De verminderde plaatjesaggregatieremming in de literatuur lijkt zich niet te vertalen naar een klinisch relevant verminderd effect. Prasugrel en andere P2Y12-remmers worden in de praktijk toegepast bij patiënten met morbide obesitas.

	Wijziging kinetiek en/of dynamiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	20 mei 2019