

CVA (herseninfarct/TIA): prostacycline-analoga

7424

TIA: transient ischemic attack

CVA: cerebrovasculair accident

RCT: randomized clinical trial

cAMP: cyclisch adenosinemonofosfaat

NIHSS: National Index of Health Stroke Scale

Datum literatuursearch: 20-08-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is geen bewijs dat prostacycline-analoga de kans op een beroerte vergroten. Ze worden in studieverband bewust ingezet bij beroerte. Een meta-analyse liet zien dat door behandeling met een prostacycline-analoga het risico op overlijden na een beroerte niet significant beïnvloed werd in vergelijking met placebo [Bath 2004]. Uit de studies die niet aan PICO voldoen, blijkt dat prostacycline-analoga veilig gebruikt kunnen worden in doseringen die de plaatjesfunctie onderdrukken bij patiënten met een beroerte. Het heroptreden van een infarct werd niet significant beïnvloed [Cai 2019]. In patiënten met pulmonale hypertensie werden geen significante veranderingen gezien in hematologische of biochemische variabelen t.o.v. placebo [Simonneau 2002].

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De prostacycline-analoga behoren tot de vasodilatoria. Ze hebben een krachtige trombocytenaggregatieremmende en een systemische en pulmonale vaatverwijdende werking. De remming van de trombocytenaggregatie is dosisafhankelijk en berust op verhoging van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in de trombocyt door activering van adenylcyclase. Verhoging van de cAMP-concentratie stimuleert de calciumafgifte uit de cel; een verlaging van de cytoplasmatische calciumconcentratie remt de trombocytenaggregatie. In Nederland zijn prostacycline-analoga geregistreerd voor pulmonale hypertensie [1, 2].

Hypotensie tijdens de acute fase van een beroerte zou geassocieerd worden met een slechtere uitkomst. Er zijn cases in studies waarbij de dosering prostacycline verlaagd moest worden vanwege hypotensie [Bath 2004].

[1] IM treprostinil, KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 11-08-2021

[2] SPC treprostinil (Trepulmix®), EMA

PICO

P(atient)	Patiënt met herseninfarct/TIA in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	prostacycline-analoga
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder herseninfarct/TIA)
O(utcome)	Invloed op herseninfarct/TIA

Zoektermen:

PUBMED:

prostacyclins AND stroke

Filters applied: Humans, Dutch, English

(transient ischemic attack OR stroke OR brain infarction OR cerebral infarction) AND (treprostinil OR iloprost OR epoprostenol)

Filters applied: Humans, English

EMBASE:

Transient ischemic attack /mj OR cerebrovascular accident /mj OR brain infarction /mj prostacyclin derivative /mj

Filter: human

('transient ischemic attack'/mj OR 'cerebrovascular accident'/mj OR 'brain infarction'/mj) AND ('prostacyclin'/mj OR 'iloprost'/mj OR 'treprostinil'/mj OR 'selexipag'/mj)

Filter: human

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Bath PM. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(3):CD000177. doi: 10.1002/14651858.CD000177.pub2. PMID: 15266425; PMCID: PMC7032665. Meta-analyse	N= 98	Resultaten • Er werden 5 studies geïnccludeerd met 191 patiënten • Er werd gekeken naar prostacycline t.o.v. placebo. • Patiënten kregen IV prostacycline of placebo bij een acute ischemische beroerte binnen de eerste week na de beroerte. • Het primaire doel was om te kijken wat het effect op overleving is bij patiënten die een beroerte hebben gehad. • Er was een niet-significante reductie in het risico op vroegtijdig overlijden (binnen 4 weken): odds ratio (OR) 0.63. 95% BI: 0,22-1,85. Er was geen sprake van heterogeniteit: I²=0% • Een studie keek naar overleving na 10-18 maanden. Hierbij was er geen significant verschil (OR 1, 95% BI 0.26-3.91), ook al was het betrouwbaarheidsinterval wel groot volgens de auteurs. • Hypotensie tijdens de acute fase van een beroerte kan leiden tot een slechtere uitkomst. In 1 geval leidde hypotensie tot het stoppen van de behandeling. • Twee van de studies vonden echter geen effect op de bloeddruk. Opmerkingen auteurs • Prostacycline vermindert het aantal doden na een beroerte niet. • Trial design van de studies liet te wensen over, sommige studies begonnen pas met behandelen 24 uur na de beroerte. De ischemie is dan al evident. Ook werd er in intervallen gedoseerd. • Ook de hoeveelheid studies en deelnemers is aan de lage kant. • Prostacyclines kunnen de uitkomst van een beroerte mogelijk ook verergeren omdat het in normale mensen de cerebrale bloed flow vermindert, ondanks de biologische rationale. • Volgens de auteurs komt het verschil in odds ratio door 6 doden bij de 98 patiënten die behandeld werden, t.o.v. 9 doden van de 93 placebo-patiënten.

Hoshi K, Mizushima Y. A preliminary double-blind cross-over trial of lipo-PGI₂, a prostacyclin derivative incorporated in lipid microspheres, in cerebral infarction. <i>Prostaglandins</i>. 1990;40(2):155-164. doi:10.1016/0090-6980(90)90081-6 RCT	N=17	Resultaten • Cross-over studie met liposomaal isocarbacycline (een prostacycline) bij patiënten met een cerebraal infarct die na 1 maand nog steeds neurologische symptomen hadden. • 17 patiënten met chronisch cerebraal infarct ontvingen 2mcg lipo-isocarbacycline voor 1 week, gevolgd door een wash-out van 1 week en daarna 1 week placebo, of andersom. • Er was een significante verbetering in neurologische en mentale symptomen ($p < 0,01$) bij de behandelde groep. • De voorkeur van de patiënt ging ook uit naar lipo-isocarbacycline ($p < 0,05$). • 3 patiënten hebben de studie niet afgemaakt vanwege bijwerkingen of het uitblijven van een effect. Zij hebben de placebo-fase niet gedaan. • Van de patiënten die de studie hebben afgemaakt, werden bij 3 patiënten die placebo kregen bijwerkingen gemeld, geen bij de behandeling. Opmerkingen auteurs • Lipo-isocarbacycline is in lage doseringen een goede behandeling voor patiënten met chronisch cerebraal infarct. Het verlicht de klinische symptomen.
---	-------------	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden ook studies gevonden die niet voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van prostacycline bij patiënten met- en zonder beroerte.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i>. 2002 Mar 15;165(6):800-4. doi: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079. PMID: 11897647. RCT	Resultaten • Studie naar de effectiviteit en veiligheid van subcutane treprostinil infusie (1.25-22.5 ng/kg/min) t.o.v. placebo in patiënten met pulmonaire hypertensie voor 12 weken. • Auteurs spreken over het hypothetische risico op trombose door het continue infuus. • Er werden 470 patiënten geïnccludeerd. • Er werden geen klinisch significante veranderingen in hematologische of biochemische variabelen gezien per groep. Opmerking auteurs • IV epoprostenol moet continue toegediend worden en door het continue infuus kunnen er complicaties ontstaan zoals trombose. Dit werd bij deze studie met SC treprostinil niet gezien. Opmerkingen SHB • Geen patiënten met herseninfarct/TIA in deze studie.
Miller VT, Coull BM, Yatsu FM, Shah AB, Beamer NB. Prostacyclin infusion in acute cerebral infarction. <i>Neurology</i>. 1984	Resultaten • 7 patiënten die zich presenteerden met een acuut cerebraal infarct kregen prostacycline infusies. • Patiënten zonder bewijs van een infarct op een CT-scan werden beter, maar degenen die al hypodensities hadden niet.

Nov;34(11):1431-5. doi: 10.1212/wnl.34.11.1431. PMID: 6387533. Klinische studie Alleen abstract	• De verhoogde plaatjesactiviteit daalde significant ($p < 0,01$) tijdens de toediening van prostacycline naar normale spiegels. Na het infuus steeg de spiegel wel weer. • Prostacycline kan veilig gegeven worden in doseringen die de plaatjesfunctie onderdrukken. Opmerkingen SHB • Geen full tekst beschikbaar. • Weinig informatie over de toedieningsduur/opzet van de studie.
Gryglewski RJ, Nowak S, Kostka-Trabka E, Bieroń K, Dembińska-Kieć A, Błaszczuk B, Kuśmiderski J, Markowska E, Szmatoła S. Clinical use of prostacyclin (PGI₂) in ischaemic stroke. Pharmacol Res Commun. 1982 Oct;14(9):879-908. doi: 10.1016/s0031-6989(82)80012-x. PMID: 6757974. Klinische studie	Resultaten • 10 patiënten met een eerste episode van ischemische beroerte werden behandeld met prostacycline binnen 1 tot 5 dagen na opname. • TIA's en cerebrale/subarachnoïde bloedingen werden geëxcludeerd. • Ze kregen epoprostenol in een dosering van 2,5 ng/kg/min gedurende 6 uur. 3 patiënten kregen een dosis van 5 ng/kg/min. • De 6 uur infusie werd 4-10 keer herhaald met een interval van 6 uur. • De patiënten werden voor 7-11 weken geobserveerd. • 1 patiënt is overleden door een nieuwe beroerte. • Er werden geen serieuze bijwerkingen gezien. Opmerkingen SHB • Geen placebogecontroleerde studie.
Cai D, Chen XP, Wei DC, Zhang Q, Chen SQ, He WZ. Combination therapy with beraprost sodium and aspirin for acute ischemic stroke: a single-center retrospective study. J Int Med Res. 2019 Jul;47(7):3014-3024. doi: 10.1177/0300060519850401. Epub 2019 May 30. PMID: 31142174; PMCID: PMC6683933. Retrospectieve studie	Resultaten • Doel was de effectiviteit en veiligheid van beraprost natrium (niet in NL in de handel) t.o.v. acetylsalicylzuur te onderzoeken in patiënten met een acute ischemische beroerte. • 384 patiënten werden geïnccludeerd. De controlegroep (n=184) kreeg alleen aspirine 100 mg 1dd voor 18 maanden. • De onderzoeksgroep (n=200) aspirine 100 mg 1dd en beraprost natrium 40mcg 3dd voor 18 maanden. • Bij start was er geen verschil in nierfunctie. Na afloop van de studie was de GFR significant hoger in de beraprostgroep ($p < 0,001$). De GFR in de controlegroep daalde significant. • De NIHSS-score ging in beide groepen significant omlaag, maar bij de beraprostgroep ging het verder omlaag ($p < 0,001$). • Er was geen significant verschil in bloedcoagulatie tussen de twee groepen. • Er waren ook geen ernstige bijwerkingen in beide groepen en heroptreden van een ischemische beroerte kwam in de beraprostgroep niet significant vaker voor dan in de controlegroep (8% vs. 12.5%). • 4 patiënten in de beraprostgroep hadden 'facial flushing', wat van voorbijgaande aard was door het tijdelijk stoppen van de behandeling. • 1 patiënt had een milde reactie in het maagdarmkanaal. Opmerkingen SHB • Ten opzichte van de huidige behandeling is er geen additioneel veiligheidsrisico. • Vergeleken met aspirine, niet met placebo. • Retrospectief design

RICHTLIJNEN

Bron

Resultaten/ opmerkingen

Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding NVN – richtlijndatabase, geraadpleegd op 31-08-2021.	Geen relevante informatie.
Richtlijn Pulmonaire hypertensie – ESC/ERS guidelines 2015. Geraadpleegd op 31-08-2021.	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC treprostinil (Trepulmix ®) EMA 22-03-2021	Contra-indicatie (4.3) Cerebrovasculaire accidenten (bijvoorbeeld voorbijgaande ischemische aanval, beroerte) gedurende de afgelopen drie maanden.
SPC epoprostenol (Flolan ®) EMC.	Geen relevante informatie.
SPC iloprost (Ventavis ®) EMA 01-02-2021	4.3 Contraindicaties Cerebrovasculaire gebeurtenissen (bijv. 'transient ischaemic attack', CVA) in de afgelopen 3 maanden.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021