

Herseninfarct/TIA: prasugrel

Afkorting: PCI percutaneous coronary intervention, TIA transient ischemic attack

Datum literatuursearch: 02-01-2025

CONCLUSIE

Niet bewaken. Hoewel de fabrikant prasugrel bij CVA en TIA in de voorgeschiedenis contra-indiceert, is hier onvoldoende bewijs voor. In de studie waarop de vermelding van de fabrikant gebaseerd lijkt te zijn, werd een verhoogd risico op overlijden (HR 1,54) gezien bij patiënten met een beroerte of TIA in de voorgeschiedenis die behandeld werden met prasugrel ten opzichte van clopidogrel, maar hierbij werden ook andere uitkomsten dan alleen ischemische beroerte/TIA meegenomen (overlijden door niet-fataal MI, beroerte of bloeding). [Wiviott] Een recentere studie onder patiënten met een trombotische beroerte in de voorgeschiedenis zag geen verhoogd risico bij patiënten die behandeld werden met prasugrel. [Kitazono] Een retrospectieve cohort studie zag dit ook [Shoji].

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Geen mechanisme beschreven.

De studies die zijn geïnccludeerd zijn vooral gedaan onder Japanse patiënten. De Aziatische bevolking heeft vaker een CYP2C19 variatie die leidt tot een verminderde expressie van het CYP-enzym.

Clopidogrel is een prodrug die door dit enzym wordt omgezet in de actieve vorm. Hierdoor verwacht je dat Aziatische patiënten een hogere dosering clopidogrel nodig hebben. Echter, de Aziatische bevolking lijkt ook sneller bloedingen te krijgen bij het gebruik van P2Y12-remmers, waardoor men bij deze bevolkingsgroep voorzichtiger doseert. Dit verklaart waarschijnlijk waarom in de studies een lagere dosering clopidogrel, maar ook prasugrel (niet CYP-afhankelijke prodrug), doseringen gebruikt zijn. [Kitazono, Shoji]

Studies waarbij een eindpunt 'stroke' bevatte, maar waarbij 'stroke' niet verder werd gespecificeerd in infarcten en bloedingen zijn geëxcludeerd. Uit dergelijke studies kon te weinig bewijskracht gehaald worden om eventuele aanvullende medicatiebewaking (naast contra-indicatie hersenbloeding) bij herseninfarct te kunnen onderbouwen. De studie van Wiviott et al. is hierop een uitzondering.

PICO

P(atient)	Patiënt met herseninfarct of TIA in voorgeschiedenis
I(ntervention)	Prasugrel
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder herseninfarct of TIA in voorgeschiedenis)
O(utcome)	(Her)optreden van herseninfarct of TIA

Zoektermen:

PUBMED: Filters: Human, Dutch, English

(prasugrel[title/abstract]) AND ((attack, transient ischemic[MeSH Terms]) OR (cerebrovascular accident[MeSH Terms]) OR (cerebral stroke[MeSH Terms]) OR ischemic stroke[MeSH Terms] OR (brain infarction[MeSH Terms]))

EMBASE: prasugrel/mj AND ('transient ischemic attack'/mj OR 'cerebrovascular accident'/mj OR OR 'brain infarct'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van prasugrel op het heroptreden van een hersenfarct/TIA ten opzichte van een andere therapie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kitazono T, Kamouchi M, Matsumaru Y, et al. 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. <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2023;52(6):720-729. RCT	Resultaten • Gecombineerde resultaten van 3 RCT's. • Hoog risico* patiënten met een trombotische beroerte in de voorgeschiedenis werden behandeld met prasugrel (n=1337, 3,75mg) of clopidogrel (n=1351, 75mg) gedurende 24-48 weken. • Het risico op ischemische beroerte en TIA verschilde niet significant bij prasugrel ten opzichte van clopidogrel (HR 0.767 (95% CI 0.532-1.106)). Opmerking auteurs • De condities van de gecombineerde studies was niet geheel identiek: Studie 1: ook ischemische beroerte met onbekende oorzaak werd geïnccludeerd, waarbij >75 jaar en <50kg werd geëxcludeerd Studie 2: alleen patiënten van >75 jaar en <50kg werden geïnccludeerd Studie 3: alleen ischemische beroerte door grote vaten atherosclerose en kleine vaten occlusie én hoog risicopatiënten werden geïnccludeerd. • De patiëntgroepen waren niet geheel representatief voor de standaard populatie (leeftijd, gewicht, nationaliteit). • Patiënten werden geïnccludeerd 7 dagen tot 26 weken na de index beroerte. Het risico op een tweede beroerte is echter het grootst vlak na de eerste beroerte. Deze periode zat dus niet in de inclusieperiode. • Op basis van studie 3 is prasugrel in Japan geregistreerd voor profylaxe van ischemisch cerebrovasculaire ziekten bij hoog risicopatiënten. Opmerking SHB • De afzonderlijke studies zijn niet opgenomen in dit rapport. De dosering van prasugrel was in alle drie de studies laag (3.75mg) t.o.v. de huidige geregistreerde onderhoudsdosering in Nederland (10 mg). Mogelijk heeft dit tot een onderschatting van het effect geleid. Hoewel deze doseringen normaal zijn in de Aziatische populatie, zie Aanvullende opmerkingen. • Hoewel in de algemene Japanse populatie CYP2C19 loss of function vaker voorkomt, waren de genotypen bij beide groepen gelijk verdeeld. Er werd echter bij paar metabolizers niet met een hogere dosering clopidogrel behandeld, waardoor dit mogelijk een vertekend beeld geeft (lagere effectiviteit van clopidogrel). Voor het primaire eindpunt (hier niet opgenomen) is er onderscheid gemaakt in het genotype, maar voor de hier opgenomen uitkomst op enkel ischemische beroerte/TIA niet. * Diabetes, hypertensie, chronische nierziekte, dyslipidemie, ischemische beroerte in de voorgeschiedenis
Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. <i>N Engl J Med.</i> 2007;357(20):2001-2015.	Resultaten • Patiënten met acuut coronair syndroom waarbij een PCI gepland stond werden behandeld met prasugrel (60 mg oplaaddosering, 10 mg onderhoudsdosering) of clopidogrel (300mg oplaaddosering, 75 mg onderhoudsdosering) gedurende 6-15 maanden. • Patiënten met een beroerte of TIA in de voorgeschiedenis (n=518) die behandeld werden met prasugrel hadden een hoger risico op de gecombineerde uitkomst overlijden door elke oorzaak, niet-fataal

RCT	MI, beroerte of bloeding dan patiënten met eenzelfde voorgeschiedenis behandeld met clopidogrel (HR 1.54, 95%CI 1.02-2.32). - Dit verhoogde risico werd niet gezien op de gecombineerde uitkomst overlijden door cardiovasculaire redenen, niet-fataal MI of beroerte (HR 1.37, 95%CI 0.89-2.13). • Opmerking SHB - Er wordt niet gespecificeerd wat er onder beroerte wordt verstaan. Omdat dit de studie is waarop de uitspraak in de SPC gebaseerd is, is deze studie bij uitzondering toch opgenomen. - Tevens wordt voor de geselecteerde subgroep (voorgeschiedenis beroerte of TIA) enkel een gecombineerde uitkomstmaat gegeven, waardoor het risico op beroerte apart niet goed te bepalen is. - Er werd geen rekening gehouden met CYP2C19 variaties, waarbij de dosering van clopidogrel de standaarddosering bedroeg.
Shoji S, Sawano M, Sandhu AT, et al. Ischemic and Bleeding Events Among Patients With Acute Coronary Syndrome Associated With Low-Dose Prasugrel vs Standard-Dose Clopidogrel Treatment. <i>JAMA Netw Open</i>. 2020;3(4):e202004. Published 2020 Apr 1. Retrospectieve cohort studie	Resultaten - Patiënten met acuut coronair syndroom die een PCI ondergingen werden behandeld met acetylsalicylzuur met óf prasugrel (n=901, 20mg startdosering, 3.5mg onderhoudsdosering) óf clopidogrel (n=901, 300 mg startdosering, 75mg onderhoudsdosering). - Er was geen significant verschil in het optreden van ischemische beroerte tijdens ziekenhuisopname wanneer er behandeld werd met prasugrel t.o.v. clopidogrel (1.0% t.o.v. 0.3%, p=0.15). Opmerking auteurs - Mogelijk waren er patiënten die gedurende de studie wisselde van P2Y12-remmer. Dit is niet te herleiden. Het is goed mogelijk dat – door economische redenen – patiënten van prasugrel naar clopidogrel zijn gewisseld. Opmerking SHB - Lage dosering prasugrel t.o.v. geregistreerde dosering bij ACS in Nederland. Zie ook Aanvullende opmerkingen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG stabiele angina pectoris, dec 2019	Geen relevante informatie
NHG Acuut coronair syndroom, maart 2022	Geen relevante informatie
2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes	Geen relevante informatie
2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Efient (prasugrel) 04/09/2024	4.3: Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) 4.8: CVA kwam bij patiënten met TIA of CVA in de voorgeschiedenis vaker voor bij prasugrelgebruik dan bij clopidogrelgebruik (6.5 vs. 1.2%, waarvan 2.3% vs. 0% intracraniële bloedingen waren). 5.1: Bij patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of een voorgeschiedenis van ischemisch CVA meer dan 3 maanden voor de prasugreltherapie was er geen reductie van het primaire samengestelde eindpunt [tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fataal CVA].

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25 maart 2025