

Prasugrel B01AC2, juli 2022

Indicatie

Prasugrel, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) (d.w.z. instabiele angina pectoris (IAP), myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) of myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI)) die primaire of uitgestelde percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.(1,2)

Start criterium (START-NL 2020)

Salicylaat (ASA of carbasalaatcalcium), clopidogrel, prasugrel of ticagrelor bij patiënten met coronaire, cerebrale of perifere arteriële symptomen en sinusritme in de voorgeschiedenis die niet reeds behandeld worden met een cumarine of DOAC.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Een onderhoudsbehandeling met **prasugrel 10mg in combinatie met ASA** wordt door Ephor niet geadviseerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij oudere patiënten met ACS of STEMI, in het eerste jaar PCI, wegens een verhoogd bloedingsrisico in vergelijking met clopidogrel of ticagrelor.

Een onderhoudsbehandeling met **prasugrel 5 mg in combinatie met ASA** is een mogelijk middel voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij oudere patiënten met ACS of STEMI, in het eerste jaar na PCI. Dit advies is op basis van gelijke effectiviteit en in de meeste studies bij ouderen een even groot risico op bloedingen in vergelijking met clopidogrel en ticagrelor. Overweeg bij risicofactoren voor bloeding te kiezen voor clopidogrel, omdat in een klein aantal studies bij ouderen er een lager bloedingsrisico werd gezien bij clopidogrel in vergelijking met prasugrel.

Dosering:

De oplaaddosis is 60 mg, de onderhoudsdosis is 5 mg per dag voor ouderen >75 jaar of patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg. Voor overige volwassenen is de onderhoudsdosering 10 mg per dag.(1,2)

Gebbruiksgemak:

Eenmaal daagse dosering. De tabletten mogen worden fijngemalen.(4)

Stoppen van de medicatie:

Prasugrel dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (bijvoorbeeld: ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(5)

Overweeg stoppen bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties of afwezigheid van hart- en vaatziekte.(5)

Ervaring: een zeer groot aantal ouderen (>45.000) is in RCT's bestudeerd.

Effectiviteit:

In drie vergelijkende studies (6,7,8) zijn >45.000 ouderen (>65 jaar) geïncludeerd, waarvan >2.000 ouder dan 75 jaar. Patiënten met een ACS die een PCI ondergingen, kregen na een oplaaddosis gedurende een half jaar tot een jaar een dagelijkse behandeling met 3,75, 5 of 10 mg prasugrel, 75 mg clopidogrel of 90 mg ticagrelor. Subgroep analyse van patiënten >75 jaar in twee studies toont geen significant verschil in de incidentie van cardiovasculaire events of mortaliteit van prasugrel in vergelijking met clopidogrel.(6, 7) In een studie bij ouderen (≥75 jaar) en patiënten met een laag gewicht was er geen significant verschil in effectiviteit tussen ticagrelor en prasugrel.(8)

In een retrospectieve cohort analyse van patiënten ≥75 jaar met een acuut coronair syndroom gaf ticagrelor (90 mg/dag) een significant lager risico op herhaalde niet-fatale cardiovasculaire complicaties in vergelijking met prasugrel (5mg/dag). Bij patiënten >65 jaar was dit niet significant.(9)

Bijwerkingen:

De belangrijkste bijwerkingen zijn bloedingen.(1) Bij patiënten ≥75 jaar treden er, bij dezelfde dosering prasugrel, meer bloedingen op dan bij patiënten <75 jaar.(10) Indien de incidentie van bloedingen wordt vergeleken tussen prasugrel 5 mg bij patiënten >75 jaar met 10 mg prasugrel bij patiënten <75 jaar is er geen relevant verschil in bloedingen.

In vergelijking met clopidogrel meldt één studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd >65 jaar) een significant verhoogd bloedingsrisico bij prasugrel 3,75 mg (11). Specifiek voor patiënten >75 jaar (behandeld met 3,75 of 5 mg) melden twee studies een vergelijkbare incidentie (6, 12) en één studie een niet significant verschil (hoger bloedingsrisico bij prasugrel) (13) wanneer 5 mg prasugrel wordt vergeleken met 75 mg clopidogrel.

In 1 studie (n=1099) wordt ticagrelor vergeleken met prasugrel bij patiënten >75 jaar of met laag gewicht met ACS en PCI. Er werd geen verschil aangetoond tussen een ticagrelor 60 mg of prasugrel 5 mg in optreden van bloedingen.

Algemeen

De belangrijkste bijwerkingen, niet gerelateerd aan een coronaire bypassoperatie, zijn bloedingen. Percentage niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria werden gerapporteerd bij 9,0% (1,0% fataal) van de oudere patiënten (>75 jaar) behandeld met 10 mg/dag prasugrel.(1)

Interactiepotentieel: klein met <5 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: De AUC van de actieve metabooliet van prasugrel is bij ouderen (>65 jaar) groter dan die bij jongeren. Op basis van de TRITON-TIMI 38 is een populatie-farmacokinetiek model ontworpen. Het model voorspelt dat de gemiddelde blootstelling (AUC) aan de actieve metabooliet bij patiënten ≥75 jaar 19% (90% CI 1,11-1,28) hoger is dan bij patiënten <75 jaar.(14)

Uitgebreide tekst

Dosis

Er wordt na een oplaaddosis van 60 mg, een onderhoudsdosis van 5 mg een maal per dag aanbevolen voor ouderen >75 jaar of patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg. Voor volwassenen is de aanbevolen onderhoudsdosering 10 mg per dag. (1) Er zijn tabletten van 5 en 10 mg. De in de studies in Japan gebruikte dosering van 3,75 mg is niet in Nederland beschikbaar.

Bij patiënten die binnen 48 uur na opname coronaire angiografie ondergaan, dient één enkelvoudige oplaaddosis te worden gegeven ten tijde van PCI. Patiënten die prasugrel gebruiken, moeten daarnaast dagelijks ASA gebruiken (75 mg tot 325 mg).(1,2)

Preventie van maagcomplicaties: Geef een protonpompremmer (PPI) aan patiënten ≥70 jaar die ASA in combinatie met prasugrel gebruiken. Overweeg een PPI bij prasugrel monotherapie alleen bij meerdere risicofactoren, zoals ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes) (3)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er zijn verschillen in de blootstelling aan de actieve metaboliet tussen oudere en jongere patiënten. Deze verschillen zijn aanleiding om bij ouderen een dosis van 5 mg te adviseren.(10)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B). Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Prasugrel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De werking kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel op de nuchtere maag wordt ingenomen. De onderhoudsdosis is eenmaal per dag.

De tabletten mogen fijngemalen worden, maar er zijn aanwijzingen dat toediening van een fijngemalen tablet leidt tot snellere absorptie en daardoor snellere en krachtigere remming van de trombocytenaggregatie in vergelijking met een intacte tablet.(4)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

In een algemene populatie van patiënten (gemiddelde leeftijd 62,5 jaar met 43,4% ouder dan 75 jaar) die PCI onderging is de therapietrouw (meer dan 80% van de medicatie correct ingenomen) in het jaar na de ingreep vergelijkbaar tussen prasugrel/ASA (92,3%; 3.669/3.974) en clopidogrel/ASA (94,3%; 35.378/37.500).(16)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Prasugrel dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(5)

Overweeg stoppen trombocytenuitremmer bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties, afwezigheid van hart- en vaatziekte.(5)

Overweeg stoppen P2Y12-remmer bij duale antiplaatjetherapie (DAPT) 12 maanden na een percutane coronaire interventie (PCI).(5)

Overweeg stoppen trombocytenuitremmer bij duale therapie met anticoagula's 12 maanden na een PCI of bij geen indicatie voor duale therapie.(5)

Een trombocytenuitremmer kan in 1 keer gestopt worden.(5)

Na staken van therapie met prasugrel houdt de werkingsduur nog 7-10 dagen aan, vanwege irreversibele blokkade van de P2Y12-ADP-receptor.(1,2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: >45.000

≥75 jaar: >2.000

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)

65-70 jaar: 808 mannen en 360 vrouwen.

≥75 jaar: 411 mannen en 306 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 2009 internationaal in de handel.(17)

Effectiviteit

Systematic reviews en meta-analysen

Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

Geen specifiek placebo-gecontroleerd onderzoek bij ouderen, ook geen subgroep analyse bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies

In drie vergelijkende studies zijn >45.000 ouderen (>65 jaar) geïncludeerd, waarvan >2.000 ouder dan 75 jaar.

Vergelijking van prasugrel met clopidogrel

Patiënten met een ACS die een PCI ondergingen, kregen na een oplaaddosis van 20 mg prasugrel en 300 mg clopidogrel, gedurende een half jaar tot een jaar een dagelijkse behandeling met 3,75 mg prasugrel (n=685, mediane leeftijd 65 jaar, spreiding 32-95 jaar, 24% >75 jaar, 22% vrouw) of 75 mg clopidogrel (n=678, mediane leeftijd 66 jaar, spreiding 32-93 jaar, 22% >75 jaar, 21% vrouw). De reductie van cardiovasculaire events (cardiovasculaire dood, niet fataal hartinfarct of niet fataal herseninfarct) na een half jaar en een jaar was niet significant verschillend (HR 0,77, 90% CI 0,56-1,07 respectievelijk HR 0,85, 90% CI 0,62-1,16). In alle enkelvoudige eindpunten, zoals hartinfarct, herseninfarct of stent trombose waren er geen significante verschillen. Ook bij de analyse van patiënten ≥ 75 jaar waren er na een half jaar geen significante verschillen in het samengesteld eindpunt (HR 0,90, 90% CI 0,48-1,68).(6)

Patiënten met een ACS, die een PCI ondergingen, kregen na een oplaaddosis van 20 mg prasugrel en 300 mg clopidogrel, een jaar behandeling met 3,75 mg prasugrel (n=42.735, gemiddelde leeftijd 69 ± 12 jaar, 24% vrouw) of 75 mg clopidogrel (n=20.002, gemiddelde leeftijd 71 ± 12 jaar, 26% vrouw) gecombineerd met ASA. Patiënten en resultaten werden verkregen door selectie uit het Japanse PCI register. Van de geïdentificeerde patiënten gebruikte 68,1% prasugrel en 31,9% clopidogrel. Van de 62.737 patiënten konden 12.016 gematchte paren (24.032 patiënten; leeftijd $69,4 \pm 12,2$ jaar; vrouwen 24,9%) worden gemaakt. In de gematchte analyse was er geen significant verschil tussen prasugrel (n=5808) en clopidogrel (n=5808) in reductie tussen mortaliteit (OR 1,11, 95% CI 0,89-1,38; p=0,371) en stenttrombose (OR 1,29, 95% CI 0,73-2,30; p=0,387).(11)

In de TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) zijn 13.608 patiënten met een matig tot hoog risico ACS, die een PCI ondergingen, geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd was 61 jaar (26% vrouw) met 13% van de patiënten ouder dan 75 jaar. Patiënten werden behandeld met een oplaaddosis van 60 mg prasugrel of 300 mg clopidogrel en een onderhoudsbehandeling gedurende 6 tot 15 maanden van 10 mg prasugrel of 75 mg clopidogrel gecombineerd met ASA (dosering variërend van 75 tot 162 mg). Een post hoc subgroep analyse liet zien dat patiënten jonger dan 65 jaar een voordeel van de behandeling met prasugrel (minder dood veroorzaakt door cardiovasculaire oorzaken, niet fataal MI en niet fatale Cerebro Vasculair Accident (CVA) hadden ten opzichte van clopidogrel (Hazard ratio (HR) 0,80; 95% CI, 0,71-0,89; P<0,001). Bij het stijgen van de leeftijd werd het verschil met clopidogrel kleiner tot er bij patiënten ouder dan 75 jaar geen significant verschil in effectiviteit meer kan worden aangetoond.(7)

In een subgroep analyse van de TRILOGY trial wordt clopidogrel (oplaaddosis 600 mg; onderhoudsdosis 75 mg; n=1040) vergeleken met prasugrel (oplaaddosis 30mg; onderhoudsdosis 5 mg; n=1043), beide in combinatie met ASA (< 100 mg). De geïnccludeerde patiënten waren ouder dan 75 jaar, bekend met ACS (IAP of NSTEMI) (mediane leeftijd 79,0 jaar). De behandelduur was maximaal 30 maanden met een minimum van 6 maanden. Clopidogrel bleek even effectief als prasugrel in het voorkomen van overlijden door vasculaire oorzaken, myocardinfarct of CVA (overlijden door vasculaire oorzaken, myocardinfarct of CVA trad op in 24,1% van de patiënten die

clopidogrel kregen en in 24,6% van de patiënten die prasugrel kregen, HR: 1,03 (95% CI 0,86-1,22), p=0,73, niet significant).(13)

De Elderly ACS 2 trial vergeleek clopidogrel (75 mg een maal daags) (n=730, 39% vrouw) met prasugrel (5 mg een maal daags) (n=713, 41% vrouw), beide in combinatie met ASA (75 tot 100 mg per dag) in patiënten ouder dan 74 jaar (mediane leeftijd 80 jaar) met ACS die PCI ondergingen, gemiddelde follow-up: 12,1 maanden. Clopidogrel was even effectief als prasugrel in het voorkomen van overlijden, myocardinfarct, invaliderende CVA en heropname voor cardiovasculaire oorzaken of bloeding binnen 1 jaar (incidentie primaire eindpunt 16,6% clopidogrelgroep versus 17% prasugrelgroep, HR: 1,007 (95% CI 0,78-1,30), p=0,955). (12)

In een retrospectieve analyse van de Elderly ACS 2 werd gekeken naar de tijd tussen de PCI en het moment waarop de ischemische events (overlijden door cardiovasculaire oorzaak, myocardinfarct, invaliderende CVA) of bloedingen optraden. (18) Zowel de ischemische events als de bloedingen traden het vaakst op in de eerste 4 dagen na de PCI (respectievelijk 0,97 en 0,47 events per 100 patiëntdagen). In de tijd daarna nam de kans op een ischemisch event of bloeding exponentieel af. In de clopidogrel arm werden meer ischemische events gerapporteerd (n=60) in vergelijking met de prasugrel arm (n=48), het aantal bloedingen was ongeveer gelijk (n= 20 voor clopidogrel en n= 29 voor prasugrel). Terwijl in de eerste 4 dagen de verschillen in ischemische events en bloedingen niet significant verschillend waren tussen clopidogrel en prasugrel, was in de periode 4 tot 30 dagen na de PCI het risico op ischemische events voor clopidogrel behandelde patiënten hoger (verschil 0,088; 95% CI, 0,069-0,106; $P_{adj}<0,001$), terwijl het risico op bloedingen niet statistisch significant hoger was voor prasugrel (0,014; 95% CI, 0,021-0,007; $P_{adj}=0,35$). In de periode na 40 dagen bleef het risico op een ischemisch event gedurende clopidogrel behandeling verhoogd terwijl de kans op een bloeding hoger werd in de prasugrel groep (verschillen zijn niet statistisch significant).

De open-label gerandomiseerde gecontroleerde POPular AGE Study vergeleek clopidogrel (n=500; oplaad dosis 300 mg of 600 mg, onderhoudsbehandeling 75 mg) met prasugrel (n=27; oplaad dosis 60 mg, onderhoudsbehandeling 10 mg) of ticagrelor (n=475;180 mg), in combinatie met ASA bij patiënten ouder dan 70 jaar met NSTEMI (mediane leeftijd 77 jaar, n(\geq 75 jaar)=653, n(\geq 80 jaar)=359), behandelduur van 1 jaar. De netto klinische baten-uitkomst (gecombineerde uitkomstmaat bestaande uit overlijden, myocardinfarct, CVA, major en minor PLATO-bloeding was niet-inferieur voor het gebruik van clopidogrel (28%) versus ticagrelor/prasugrel (32%) (absoluut risicoverschil -4% (95% CI -10.0- 1.4, p=0.03 voor non-inferioriteit). Omdat er een gering aantal patiënten met prasugrel werden bestudeerd valt over prasugrel geen uitspraak te doen.(18)

Vergelijking van prasugrel met ticagrelor

In een subgroep analyse van de ISAR-REACT 5 studie werd 5 mg/dag prasugrel vergeleken met 90 mg/dag ticagrelor gecombineerd met ASA bij ouderen >75 jaar (n=1099) of patiënten met een laag gewicht (<60 kg) met een ACS die een PCI ondergingen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de prasugrel groep was 78,4 \pm 7,1 jaar (39% vrouw) in de ticagrelor groep was de leeftijd 77,9 \pm 6,5 jaar (40,0% vrouw). De studieduur was 1 jaar en het primaire eindpunt was een combinatie van dood, MI of CVA. Er was geen significant verschil tussen prasugrel (n=544, 12,7%) en

ticagrelor (n=555, 14,6%) voor het optreden van het primaire eindpunt (HR 0,82 [95% CI; 0,60 tot 1,14]; p>0,2). De studieduur was 1 jaar.(8)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve cohort analyse uit een database werd de effectiviteit van prasugrel (5mg/dag) en ticagrelor (90mg/dag) beide in combinatie met ASA vergeleken bij patiënten met een acuut coronair syndroom. Patiënten met hartziekten in de voorgeschiedenis werden uitgesloten. De gemiddelde (\pm SD) follow-up was 174 \pm 193 dagen voor de prasugrel groep en 144 \pm 130 dagen voor de ticagrelor groep. Er werden 20.146 volwassenen (leeftijd gemiddeld 58,7 jaar (SD 10), 28% vrouw) bestudeerd. Bij patiënten >65 jaar was de HR (Cox proportional hazards model) niet significant: 0,82 (95% CI 0,63-1,07). Bij patiënten >75 jaar (N=9409) gaf ticagrelor wel een significant lager risico (HR 0,83, 95% CI 0,72-0,96) op herhaalde niet-fatale cardiovasculaire complicaties in vergelijking met prasugrel.(9)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

In de studies werd het effect na een half jaar tot een jaar bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet eenduidig.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Systematic reviews en meta-analysen

Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen.

Placebo-gecontroleerde studies

Geen specifiek placebo-gecontroleerd onderzoek bij ouderen, ook geen subgroep analyses bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies

Vergelijking van prasugrel met clopidogrel

Een studie van Akita uit 2020 vergelijkt behandeling met clopidogrel (n=62.737 gemiddelde leeftijd 69.4 \pm 12.2 jaar; 24,3% vrouw) met prasugrel (n=13.608, gemiddelde leeftijd 61 jaar, 26% vrouw, 13%>75 jaar) vanuit een Japanse database van patiënten die PCI ondergingen voor ACS. De subgroep analyse van gematchte controles van oudere patiënten (N= 24.032, gemiddelde leeftijd 70.73 \pm 11.82 en 25,8% vrouw) meldt een significant verhoogd bloedingsrisico van een gereduceerde dosis prasugrel 3,75 mg per dag ten opzichte van de standaard dosis clopidogrel 75 mg per dag (naast een behandeling met ASA, dosis niet vermeld). Bij 3,75 mg/dag prasugrel: Odds ratio

(OR) 1,65; 95 CI; 1,10–2,51 (p=0,016) en bij 10 mg/dag prasugrel OR 1,32 (95% CI 1,03–1,68, p=0,03).(11)

In een andere studie met een lage dosering prasugrel (3,75 mg/dag) was er volgens de auteurs een vergelijkbare incidentie bij patiënten ≥ 75 jaar van belangrijke bloedingen: 3,6% (n=6/165) bij prasugrel en 4,1% (n=6/148) bij clopidogrel (geen statistiek verstrekt). In de totaal bestudeerde populatie (n=1363, gemiddelde leeftijd 65 jaar, spreiding 32-95 jaar, 21% vrouw) was er geen significant verschil in ernstige bloedingen: HR 0,82 (95% CI 0,39-1,73).(6)

In een subgroep analyse van de TRILOGY trial wordt clopidogrel (75 mg daags) (n=1040) vergeleken met prasugrel (5 mg daags) (n=1043), beide in combinatie met ASA (minder dan 100 mg was sterk aanbevolen) bij patiënten ouder dan 75 jaar met acuut coronair syndroom (instabiel angina pectoris of NSTEMI) (mediane leeftijd 79,0 jaar), behandelduur maximaal 30 maanden met een minimum van 6 maanden. Er werd geen verschil gezien in het aantal ernstige bloedingen prasugrel en clopidogrel in patiënten ≥ 75 jaar (1,8% vs. 1,8%, HR: 1,09 (95% CI 0,57-2,08), p=0.79). Wel werden er significant meer ernstige bloedingen gezien bij patiënten ≥ 75 jaar ten opzichte van patiënten < 75 jaar (groepseffect prasugrel/clopidogrel 1,8% vs. 1,0%, HR: 2,15 (95% CI 1,44-3,20), p= $< 0,01$).(13)

De Elderly ACS 2 trial vergeleek clopidogrel (oplaaddosis 300–600 mg; onderhoudsdosis 75 mg; n=730) met prasugrel (oplaaddosis 30mg; onderhoudsdosis 5 mg; n=713), beide in combinatie met ASA (onderhoudsdosis 75-100 mg) bij patiënten ouder dan 74 jaar met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergaan (mediane leeftijd 80 jaar), gemiddelde follow-up 12 maanden. Bloedingen (Bleeding Academic Research Consortium type 2 en hoger) kwamen vaker voor in de patiënten behandeld met prasugrel ten opzichte van clopidogrel, echter niet significant (4,1% vs. 2,7%, OR: 1,52 (95% CI 0,85-3,16, p=0,18).(12)

De POPular AGE trial, een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten van 70 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 77 jaar) includeerde patiënten met NSTEMI-ACS. 1002 patiënten werden gerandomiseerd naar een oplaaddosis clopidogrel (n=500; 300 mg of 600 mg) of ticagrelor (N=475, 180 mg) of prasugrel (N= 27; 60 mg). Na de oplaaddosis werden de patiënten nog een jaar behandeld met een onderhoudsbehandeling (clopidogrel 75 mg dagelijks, ticagrelor 90 mg tweemaal daags, of prasugrel 10 mg dagelijks (naast standaard antitrombotische behandeling). In de ticagrelor/prasugrel groep stopte 238 (47%) van de patiënten voortijdig en in de clopidogrel groep waren dit er 112 (22%). Het aantal bloedingen met clopidogrel was significant lager (18%) in vergelijking met ticagrelor /prasugrel (24%), HR 0,71 (95% CI 0,54-0,94; p=0,02). Omdat er een gering aantal patiënten met prasugrel werd bestudeerd valt over prasugrel geen uitspraak te doen.(18)

Vergelijking van prasugrel met ticagrelor

In een subgroep studie bij 1099 patiënten met ACS die een PCI ondergingen (leeftijd > 75 jaar of lichaamsgewicht < 60 kg) werd 5 mg/dag prasugrel met 90 mg/dag ticagrelor vergeleken. Patiënten werden gedurende 1 jaar gevolgd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de prasugrel groep was $78,4 \pm 7,1$ jaar en in de ticagrelor groep was de leeftijd $77,9 \pm 6,5$ jaar. In de groepen was respectievelijk 39% en 40% vrouw. Er werd

geen significant verschil gevonden in de incidentie van bloedingen: bij 8,1% van de patiënten behandeld met prasugrel en bij 10,6% van de patiënten behandeld met ticagrelor (HR 0,72 [CI 0,46-1,12]).(8)

Cohortstudies, casecontrolstudies

In een retrospectieve cohort analyse van 3956 gematchte patiënten > 65 jaar die werden behandeld met ticagrelor (n= 1978, dosering niet gemeld) of prasugrel (N=1978, dosering niet gemeld) beide in combinatie met ASA, werd gekeken naar het risico op ernstige bloedingen. De HR (ticagrelor: prasugrel) voor ernstige bloedingen was bij patiënten >65 jaar 0,69 (95% CI 0,43–1,10, niet significant). De analyse van de patiënten ≥75 jaar (groeps grootte en doseringen onbekend) laat wel een significant verschil zien met een hoger risico op ernstige bloedingen in de prasugrel groep (HR 0,55 (95% CI 0,41–0,73)).(9)

Algemeen

De belangrijkste bijwerkingen, niet gerelateerd aan een coronaire bypassoperatie, zijn bloedingen. Percentage niet-CABG-gerelateerde grote en kleine bloedingen volgens de TIMI-criteria werden gerapporteerd bij 9,0% (1,0% fataal) van de oudere patiënten (>75 jaar) behandeld met 10 mg/dag prasugrel.(1)

Vaak (1-10%): hematoom (op de punctieplaats), epistaxis, gastro-intestinale bloeding, ecchymose, hematurie. Anemie. Huiduitslag.(1,2)

Eudravigilance (september 2021):

In de Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van de EMA (European Medicines Agency) database worden de volgende bijwerkingen 2 maal vaker gemeld bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van de totale populatie: verstoring in aandacht, verminderd bewustzijn, verwarring, desoriëntatie, hallucinatie, droge mond, misselijkheid, braken, mydriasis, visus stoornis, pyrexie, palpitaties, perifeer oedeem, anafylactische reactie en migraine.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Onbekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Ja, het optreden van bloedingen bij patiënten >75 jaar komt vaker voor dan bij patiënten <75 jaar. Dit geldt voor de dosering van 10 mg een maal daags (3,8 versus 1,9%) (8) en voor de dosering van 5 mg een maal daags (1,8 vs. 1,0%, groepseffect prasugrel en clopidogrel).(13)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: geen

Delier: geen

Duizeligheid: geen

Valneiging en/of motorische functie: geen.

Sedatieve effecten: geen.

Orthostatische effecten: geen.

Invloed op voedselinname: geen.

Hemostase: ja, inherent aan het werkingsmechanisme.

Cardiovasculaire bijwerkingen: geen

Cognitie: geen.

Invloed op rijvaardigheid: Naar verwachting heeft prasugrel geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Intoleranties en/of allergieën: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.(1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

De werking van prasugrel kan het snelst intreden als de oplaaddosis van 60 mg prasugrel zonder gelijktijdig gebruik van protonpompremmers wordt toegediend wegens verlaging van de C_{max} tot 29%.(1)

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y₁₂-remmers, waaronder prasugrel en zijn actieve metaboliet, is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom behandeld met morfine. Deze interactie kan verband houden met verminderde gastro-intestinale motiliteit.(1) Prasugrel is een zwakke CYP2B6-remmer; voor middelen waarvoor CYP2B6 de enige metabole route is en die een smalle therapeutische breedte hebben (bv. cyclofosfamide, efavirenz), geldt voorzichtigheid bij het geven van de combinatie met prasugrel.(1)

Er bestaat een farmacodynamische interactie met NOAC's, VKAs, heparinen, NSAIDs, SSRIs, SNRIs en ander trombocytenuitstroomingsremmers. Gelijktijdige gebruik van deze middelen leidt tot een verhoging van de frequentie van bloedingen.(14)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) en bij patiënten met ernstig leverfalen (Child-Pugh C).(1,2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Prasugrel is een remmer van trombocytenuitstrooming en -aggregatie doordat de actieve metaboliet van prasugrel een onomkeerbare binding aangaat met de P2Y₁₂-klasse van

ADP-receptoren op trombocyten. Na toediening van een oplaaddosis van 60 mg prasugrel vindt remming van trombocytenaggregatie plaats na 15 á 30 minuten. De trombocytenaggregatie keerde na behandeling geleidelijk terug naar de uitgangswaarden: na toediening van een enkelvoudige oplaaddosis van 60 mg prasugrel in 7 tot 9 dagen en na stopzetting van de onderhoudsdosering bij steady-state in 5 dagen.(1,2,17)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee. Op basis van de TRITON-TIMI 38 is een populatie-farmacokinetiek model ontworpen. Het model voorspelt dat de gemiddelde geschatte blootstelling (AUC) aan de actieve metaboliet bij patiënten ≥ 75 jaar 19% hoger is dan bij personen < 75 jaar.(14)

In een studie bij personen met stabiele atherosclerose was de gemiddelde AUC van de actieve metaboliet bij patiënten ≥ 75 jaar, die 5 mg prasugrel gebruikten, ongeveer de helft van die bij patiënten < 65 jaar die 10 mg prasugrel gebruikten. Het effect op de stolling bij 5 mg was gereduceerd, maar niet inferieur vergeleken met 10 mg.(17)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Uit de database van de TRITON-TIMI 38 studie is een subgroep van patiënten (n=1758) met een leeftijd > 75 jaar geselecteerd. Op basis van PK en PD (trombocytenaggregatieremming) werd aangetoond dat bij hen een onderhoudsbehandeling van 5 mg eenzelfde effect heeft op trombocytenaggregatie als 10 mg bij jongere patiënten. In de oudere populatie leidt een 5 mg onderhoudsbehandeling tot een sterkere remming van trombocytenaggregatie in vergelijking met clopidogrel 75 mg daags.(10).

Een farmacokinetisch model bij patiënten > 75 jaar (N=122) laat zien dat de blootstelling aan de actieve metaboliet Pras-AM verhoogd is. De gemiddelde blootstelling aan Pras-AM was 19% (90% CI: 1,11-1,28) hoger vergeleken met patiënten < 75 jaar.(14)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

In de praktijk is geen therapeutische drug monitoring of lab controle nodig.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als u ouder bent dan 75 jaar. Uw arts dient een dagelijkse dosis van 5 mg voor te schrijven, omdat patiënten ouder dan 75 jaar een groter risico op bloedingen hebben.(1)

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter prasugrel. [Internet] Available from: https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,B01AC22 [Accessed 2nd November 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst prasugrel. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prasugrel> [Accessed 19th August 2021]
3. Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie-2020_0.pdf [Accessed 18th August 2021]
4. Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers. Bibliotheek [fijnmalen medicatie \[internet\]](#) Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 25th September 2021]
5. Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor). Kennisdocument [Trombocytenaggregatieremmers](#). [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Trombocytenaggregatieremmers_0.pdf [Accessed 18th August 2021]
6. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome. The PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014;78:1684-1692.
7. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
8. Menichelli M, Neumann F, Ndrepepa G, et al. Age- and Weight-Adapted Dose of Prasugrel Versus Standard Dose of Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndromes, *Ann Intern Med* 2020;173:436-444.
9. Dawwas G, Dietrich E, Winchester D, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Ticagrelor versus Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Cohort Analysis. *Pharmacotherapy* 2019, 39(9):912–920.
10. Jakubowski J, Erlinge D, Alexopoulos D, et al. The Rationale for and Clinical Pharmacology of Prasugrel 5 mg. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017;17:109–121.
11. Akita K, Inohara T, Yamaji K, et al. Impact of reduced-dose prasugrel vs. standard-dose clopidogrel on in-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in 62.737 patients with acute coronary syndromes: a nationwide registry study in Japan. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6:231–238.
12. Savonitto S, Ferri L, Piatti L, et al. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization *Circulation*. 2018;137:2435–2445. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032180
13. Roe M, Armstrong P, Fox K, et al. Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Managed Without Revascularization: Insights Into the Safety of Long-Term Dual Antiplatelet Therapy With Reduced-Dose Prasugrel Versus Standard-Dose Clopidogrel. *Circulation*. 2013 Aug 20;128(8):823-33.
14. Wrishko R, Ernest C, Small D, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):984–98.
15. Nederlands Huisartsen Genootschap. Preventie van maagcomplicaties door

- geneesmiddelgebruik [Internet] Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik#volledige-tekst-ppi-bij-gebruikers-van-laaggedoseerde-salicylaten-of-cox-2-selectieve-nsaids> [Accessed 1st October 2021]
16. Kaye A, Manchikanti L, Novitch M, et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Antithrombotics and Anticoagulants in Patients Undergoing Interventional Techniques. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2019,22:S75-S128.
 17. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Pasugrel [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/efient-epar-summary-public_en.pdf [Accessed 18th August 2021]
 18. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020,395:1374–81.