

Ticagrelor B01AC24, juli 2022

Indicatie

Ticagrelor in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA) is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) (d.w.z. instabiele angina pectoris (IAP), myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) of myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI)) of een doorgemaakt myocardinfarct (MI) in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval.(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(3,4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties bij ACS of myocardinfarct

Een onderhoudsbehandeling met **ticagrelor in combinatie met ASA** is een mogelijk middel voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij oudere patiënten met ACS of myocardinfarct met ST-elevatie (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 prasugrel (5 mg). 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 ticagrelor. Nadelen ten opzichte van clopidogrel en prasugrel zijn een groter interactiepotentieel en de tweemaal daagse dosering.

Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties na doorgemaakt myocardinfarct in de voorgeschiedenis

Een onderhoudsbehandeling met **ticagrelor in combinatie met ASA** is een mogelijk middel voor oudere patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval op basis van aangetoonde effectiviteit. Voorzichtigheid is geboden gezien het hoge bloedingsrisico. Nadelen ten opzichte van clopidogrel zijn een groter interactiepotentieel en de tweemaal daagse dosering.

Dosering:

Acuut coronair syndroom: Eenmalig een oplaaddosis van 180 mg daarna een onderhoudsdosering met 90 mg, tweemaal daags. Geadviseerd wordt om de behandeling gedurende 12 maanden voort te zetten.

Myocardinfarct in de voorgeschiedenis: 60 mg, tweemaal daags.

Gebruiksgemak:

Tweemaal daagse dosering. De tabletten mogen worden fijn gemaakt.(5)

Stoppen van de medicatie:

Ticagrelor dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (bijvoorbeeld: ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(3)

Overweeg stoppen bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties of afwezigheid van hart- en vaatziekte.(3)

Ervaring:

Een zeer groot aantal ouderen (± 15.000) is in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit:**Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties bij ACS of myocardinfarct**

Er zijn drie vergelijkende prospectieve studies bij ouderen. Een studie (n=2878) onder ouderen >75 jaar met ACS laat geen verschil in uitkomst (dood, MI, CVA) zien tussen ticagrelor en clopidogrel. Een studie (n= 1002) bij ouderen >70 met NSTEMI toont niet non-inferioriteit aan voor clopidogrel vs. ticagrelor. De derde studie bij ouderen >75% (n= 1087) die een PCI ondergingen laat een significant voordeel zien voor ticagrelor ten opzichte van clopidogrel in voorkomen van dood, MI of CVA.

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 met als eindpunt dood, MI of CVA. In een subgroep van patiënten >75 jaar (n=9409) uit een retrospectieve cohortanalyse bij patiënten met ACS gaf ticagrelor een significant lager risico op herhaalde niet fatale cardiovasculaire complicaties in vergelijking met prasugrel. In de groep >65 was dit niet significant.

Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties na doorgemaakt myocardinfarct in de voorgeschiedenis

In 1 studie (n=21162) onder patiënten met een MI in de voorgeschiedenis, verhoogd risico op atherotrombotisch voorval en laag risico op bloedingen (gem. leeftijd 65,5) werd ticagrelor vergeleken met placebo (naast ASA). Ticagrelor gaf een significante risicoreductie op combinatie van cardiovasculaire dood, MI of CVA in vergelijking met placebo na 3 jaar.

Bijwerkingen:

In 1 studie (n=21162) onder patiënten met een MI in de voorgeschiedenis, verhoogd risico op atherotrombotisch voorval en laag risico op bloedingen (gem. leeftijd 65,5) werd ticagrelor vergeleken met placebo (naast ASA). Ticagrelor gaf een significant groter risico op grote bloedingen in vergelijking met placebo na 3 jaar.

Er zijn drie vergelijkende prospectieve studies bij ouderen. Een studie (n=2878) onder ouderen >75 jaar met ACS laat geen verschil in aantal bloedingen zien tussen ticagrelor en clopidogrel. Een studie (n= 1002) bij ouderen >70 met NSTEMI laat significant minder bloedingen zien bij clopidogrel in vergelijking met ticagrelor/prasugrel. De derde studie bij ouderen >75% (n= 1087) die een PCI ondergingen laat geen verschil zien in het optreden van bloedingen tussen ticagrelor en 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.

Bijwerkingen algemeen:

Zeer vaak ($\geq 10\%$): bloedaandoening, bloedingen. Dyspneu. Hyperurikemie.

Vaak (1-10%): hypotensie. Bloedingen in het ademhalingsstelsel. Gastro-intestinale bloeding, diarree, obstipatie, misselijkheid, dyspepsie. (Draai)duizeligheid, syncope, hoofdpijn. Jicht/artritis. Huiduitslag, jeuk, dermale of onderhuidse bloeding. Urinewegbloeding. Postprocedurele bloeding, bloeding of hematoom na trauma. Verhoging creatiniewaarde.

Interactiepotentieel:

Ticagrelor heeft een zeer groot interactiepotentieel met >20 geneesmiddelen (groepen). (1,2)

Farmacokinetiek:

Er zijn geen farmacokinetiek studies gedaan bij ouderen.

Uitgebreide tekst

Dosis

Acuut coronair syndroom (ACS)

De behandeling met ticagrelor dient gestart te worden met een eenmalige oplaaddosis van 180 mg en daarna te worden voortgezet met 90 mg, tweemaal daags. Het wordt geadviseerd om de behandeling 12 maanden voort te zetten.

Myocardinfarct in de voorgeschiedenis

Voor patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, ten minste 1 jaar geleden (tot 2 jaar erna) en een hoog risico op een atherotrombotisch voorval is de aanbevolen onderhoudsbehandeling tweemaal daags 60 mg.

Preventie van maagcomplicaties: Geef een protonpompremmer (PPI) aan patiënten ≥ 70 jaar die ASA in combinatie met ticagrelor gebruiken. Overweeg een PPI bij ticagrelor monotherapie alleen bij meerdere risicofactoren, zoals ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes) (3,13)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Geen bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. (1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Ticagrelor is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en het gebruik is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten. De beschikbare informatie over het gebruik bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie is beperkt. Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen, maar ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Ticagrelor kan worden ingenomen met of zonder voedsel. Ticagrelor is beschikbaar als film-omhulde tabletten van 60 of 90 mg en als orodispergeerbare tablet van 90 mg. De tabletten mogen worden fijn gemaakt.(5) De orodispergeerbare tablet moet uiteenvallen in water.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Ticagrelor dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (dat wil zeggen: bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(3)

Overweeg stoppen trombocytenaggregatieremmer (TAR) bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties, afwezigheid van hart- en vaatziekte.(3)

Overweeg stoppen P2Y12-remmer bij duale antiplaatjetherapie (DAPT) 12 maanden na een percutane coronaire interventie (PCI).(3)

Overweeg stoppen TAR bij duale therapie met anticoagulans 12 maanden na een PCI of bij geen indicatie voor duale therapie.(3)

Een TAR kan in 1 keer gestopt worden.(3)

Na staken van therapie met ticagrelor houdt de werkingsduur nog 5 dagen aan, vanwege reversibele blokkade van de P2Y12-ADP-receptor.(1,2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

In totaal zijn er circa 15.000 patiënten geïncludeerd (ouder dan 65 jaar) in de verschillende studies.

>65 jaar: 4000

>65-75 jaar: meer dan 4651

>75 jaar: meer dan 6399

Praktijkervaring

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

65-70 jaar: 7823 mannen en 3165 vrouwen.

≥75 jaar: 499 mannen en 3447 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 2010 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicaties bij ouderen?

Indicatie preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS)

Systematic reviews en meta-analysen

Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

Geen placebo gecontroleerde studies bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies

Vergelijking van ticagrelor met clopidogrel

Een sub-studie van de PLATO trial vergeleek clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg eenmaal daags) (n=1482) met ticagrelor (180 mg oplaaddosis gevolgd door 90 mg 2 keer per dag) (n=1396), beide in combinatie met ASA bij patiënten ouder dan 75 jaar (43,5% vrouw) met acuut coronair syndroom met en zonder ST-segmentstijging. Overlijden door vasculaire oorzaken, myocardinfarct of Cerebro Vasculair Accident (CVA) trad op in 18,3% van de patiënten die clopidogrel kregen en in 17,2% van de patiënten die ticagrelor kregen (hazard ratio (HR): 0,89 (95% CI 0,74-1,08, niet significant). Het klinische voordeel van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel verschilde niet tussen patiënten van ≥75 jaar (n=2878, 44% vrouw) en patiënten <75 jaar (n=15744, 26% vrouw) wat betreft overlijden door vasculaire oorzaken, myocardinfarct of CVA (p=0,56).(7)

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≥75 jaar=653, n≥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, niet significant). (6)

In een studie werd de effectiviteit en de veiligheid van ouderen (≥75 jaar) die een PCI ondergingen bestudeerd. Gedurende 1 jaar werden 552 (51%) patiënten behandeld met clopidogrel en 535 (49%) met ticagrelor. Leeftijd in beide groepen was vergelijkbaar (80.9±4.6 versus 80.9±4.6 jaar) evenals geslacht (51% versus 50% vrouw). Primair eindpunt was een samenstelling van dood, myocard re-infarct en CVA. Het primaire

eindpunt trad op bij 32,4% van de patiënten behandeld met clopidogrel versus 25,5% van de patiënten in de ticagrelor groep ($p=0,015$, significant), de 1 jaars mortaliteit ratio was 26,8% tegen 21,1% ($p=0,035$, significant). In een propensity score-matched model bleef het klinisch voordeel statistisch significant voor ticagrelor (HR, 0,69; 95% CI, 0,49-0,97; $P=0,03$) terwijl de mortaliteit over een jaar (HR, 0,89; 95% CI, 0,67-1,27; $P=0,5$) niet statistisch significant verschild.(8)

Vergelijking van ticagrelor met prasugrel

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.(9)

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 ± 193 dagen voor de prasugrel groep en 144 ± 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.(11)

Indicatie doorgemaakt MI in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval

In de PEGASUS-TIMI studie werden patiënten geïncludeerd van minimaal 50 jaar oud met een doorgemaakt MI 1-3 jaar voor aanvang van de studie met daarbij minstens 1 risicofactor (leeftijd>65, diabetes mellitus met medicatie, een tweede MI doorgemaakt, multivat coronairlijden, chronische nierinsufficiëntie). Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico werden ge-excludeerd. Ze kregen naast ASA 75-100 mg per dag ticagrelor 2x per dag 60 mg ($n=7050$, gem. leeftijd $65,4\pm 8,4$, 24% vrouw), ticagrelor 2x per dag 90 mg ($n=7045$, gem. leeftijd $65,2\pm 8,4$, 24% vrouw) of placebo ($n=7067$, gem. leeftijd $65,4\pm 8,3$, 24% vrouw). Follow-up mediaan 33 maanden. Primaire eindpunt was combinatie van cardiovasculaire dood, MI of CVA. De studie toonde een significante risicoreductie op het primaire eindpunt aan, met incidentie na 3 jaar van 7,85% voor de 90 mg ticagrelor groep, 7,77% in de 60 mg ticagrelor groep en 9,04% in de placebogroep. HR 90 mg vs placebo 0,85 (95%CI 0,75-0,96, $p=0,008$, significant), HR 60 mg vs placebo 0,84 ((95%CI 0,74-0,95, $p=0,004$, significant).(12)

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?

De meeste studies hebben een follow-up van 1 jaar, waarin het effect werd bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.(7)

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 meta-analyses of reviews bij ouderen.

Placebogecontroleerde studies

In de PEGASUS-TIMI studie werden patiënten geïncludeerd van minimaal 50 jaar oud met een doorgemaakt MI 1-3 jaar voor aanvang van de studie met daarbij minstens 1 risicofactor (leeftijd >65, diabetes mellitus met medicatie, een tweede MI doorgemaakt, meervats coronairlijden, chronische nierinsufficiëntie). Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico werden ge-excludeerd. Ze kregen naast ASA 75-100 mg per dag ticagrelor 2x per dag 60 mg (n=7050, gem. leeftijd 65,4±8,4, 24% vrouw), ticagrelor 2x per dag 90 mg (n=7045, gem. leeftijd 65,2±8,4, 24% vrouw) of placebo (n=7067, gem. leeftijd 65,4±8,3, 24% vrouw). Follow-up mediaan 33 maanden. Primaire veiligheidseindpunt was bloeding (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major bleeding). Incidentie van grote bloedingen was 2,60% (90 mg) en 2,30% (60 mg) voor de ticagrelorgroepen versus 1,06% in de placebogroep (p<0,001 voor ticagrelor vs. placebo).(12)

Actiefgecontroleerde studies

Vergelijking van ticagrelor met clopidogrel

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).(6)

Een sub-studie van de PLATO trial vergeleek clopidogrel (n=1482) met ticagrelor (n=1396), beide in combinatie met ASA bij patiënten ouder dan 75 jaar met acuut

coronair syndroom met en zonder ST-segmentstijging. Er werd geen verschil in optreden van ernstige bloedingen waargenomen tussen ticagrelor en clopidogrel bij patiënten van ≥ 75 jaar (HR: 1,02 (95% CI 0,82-1,27). Voor patiënten < 75 jaar was dit niet anders (HR: 1,04 (95% CI 0,94-1,15). Bijwerkingen die vaker werden gemeld voor ticagrelor dan voor clopidogrel waren dyspneu en ventriculaire pauzes, zonder indicatie voor leeftijdsafhankelijkheid.(7)

In een studie werd de veiligheid van ouderen (≥ 75 jaar) die een PCI ondergingen bestudeerd. Gedurende 1 jaar werden 552 (51%) patiënten behandeld met clopidogrel en 535 (49%) met ticagrelor, leeftijd in beide groepen was vergelijkbaar ($80,9 \pm 4,6$ versus $80,9 \pm 4,6$ jaar) evenals geslacht (51% versus 50% vrouw). Het aantal majeure bloedingen was niet statistisch significant verschillend voor beide groepen (clopidogrel versus ticagrelor, 4,9% versus 5,1%). In een propensity score-matched model bleek het verschil in de bloedingen over 1 jaar (HR 1,1; 95% CI, 0,4-2,3; $P=0,8$) niet statistisch significant.(8)

Vergelijking van ticagrelor met prasugrel

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 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]).(9)

Cohortstudies/case-control studies:

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).(11)

Algemeen

Zeer vaak ($\geq 10\%$): bloedaandoening, bloedingen (o.a. verhoogde neiging tot spontane hematomen, hemorragische diathese). Dyspneu. Hyperurikemie.

Vaak (1-10%): hypotensie. Bloedingen in het ademhalingsstelsel (o.a. epistaxis, hemoptoë). Gastro-intestinale bloeding (o.a. gingivaal, rectaal of maagbloeding), diarree, obstipatie, misselijkheid, dyspepsie. (Draai)duizeligheid, syncope, hoofdpijn. Jicht/artritis. Huiduitslag, jeuk, dermale of onderhuidse bloeding (o.a. ecchymosis, huidbloeding, petechiën). Urinewegbloeding (o.a. hematurie, cystebloeding). Postprocedurele bloeding, bloeding of hematoom na trauma. Verhoging creatiniewaarde. (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: cognitieve stoornis, attentie stoornis, geestelijke beperking, misselijkheid, braken, tachycardie, droge ogen, wazig zien, droge mond, ataxie, verminderd bewustzijn, sedatie, somnolentie, onrust, hallucinatie, delier, abnormaal denken, perifere zwelling, palpitaties, bleekheid, cyanose, bloeding, kneuzing en blauwe plek op de injectieplaats, anafylactische reactie, circulaire collaps, ulcus op de huid, septische shock, opvliegers, vaginale/genitale bloeding, migraine.

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

Onbekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In de literatuur wordt aangegeven dat er geen grote verschillen bestaan in bijwerkingen tussen ouderen en de totale populatie.(7)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er is geen post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland

Anticholinerge effecten: worden niet gemeld (1,2)

Delier: niet gemeld.

Duizeligheid: niet gemeld.

Valneiging en/of motorische functie: niet gemeld

Sedatieve effecten: niet gemeld

Orthostatische effecten: niet gemeld

Invloed op voedselinname: niet te verwachten

Hemostase: ja, inherent aan het werkingsmechanisme.

Cardiovasculaire bijwerkingen: geen

Cognitie: geen effect op cognitie gemeld

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

Intoleranties en/of allergieën: geen bekend.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Ticagrelor is voornamelijk een substraat voor CYP3A4 en een lichte remmer van CYP3A4. Ticagrelor is eveneens een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp), een zwakke P-gp remmer en verhoogt mogelijk de blootstelling aan andere P-gp substraten.

Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4 remmers (zoals bijv. ketoconazol, clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir) kan leiden tot een aanmerkelijk verhoogde blootstelling aan ticagrelor.(1)

Een tweevoudige toename in blootstelling aan ticagrelor werd waargenomen na dagelijks gebruik van grote hoeveelheden grapefruitsap (3 x 200 ml). Een toename in blootstelling van dergelijke omvang wordt niet geacht klinisch relevant te zijn voor de meeste patiënten.(1)

Van ticagrelor en sterke CYP3A4 inductoren (bv rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) wordt mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor verminderd, daarom wordt gelijktijdig gebruik hiervan met ticagrelor ontmoedigd.(1)

Klinische farmacologische interactiestudies lieten zien dat gelijktijdig gebruik van ticagrelor met heparine, enoxaparine en ASA of desmopressine geen invloed heeft op de farmacokinetiek van ticagrelor ten opzichte van ticagrelor alleen.(1)

Een vertraagde en lagere blootstelling aan orale P2Y12-remmers, waaronder ticagrelor en zijn actieve metaboliet, werd waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) behandeld met morfine (35% verlaging van de blootstelling aan ticagrelor).(1)

Ticagrelor remt het metabolisme van dabigatran, het bloedingsrisico is verhoogd bij combinatie.(15)

Het risico op myopathie is verhoogd bij combinatie met simvastatine.(15)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ticagrelor is gecontra-indiceerd bij actieve pathologische bloedingen, voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen en ernstig verminderde leverfunctie.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Werkingsmechanisme

Ticagrelor behoort tot de P2Y12 trombocytenuitagerremmers en heeft een directe, selectieve en reversibele werking als P2Y12-receptorantagonist. Hierdoor wordt de adenosinedifosfaat (ADP) gefaciliteerde P2Y12-afhankelijke plaatjesactivatie en -aggregatie voorkomen.

Farmacokinetiek

De absorptie van ticagrelor is snel, met een mediane t_{max} van circa 1,5 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ticagrelor werd geschat op 36%. De inname van een vetrijke maaltijd, had geen effect op de C_{max} van ticagrelor.

Als ticagrelor wordt gegeven als verpulverde tabletten gemengd met water, oraal of via een nasogastrische sonde naar de maag, hebben ticagrelor en de actieve metaboliet een vergelijkbare biologische beschikbaarheid als hele tabletten wat betreft AUC en C_{max} .

De belangrijkste eliminatie route van ticagrelor is via metabolisatie door de lever. Wanneer radioactief gelabeld ticagrelor wordt toegediend, wordt 57,8% uitgescheiden in feces en 26,5% in urine.

In tegenstelling tot de andere P2Y12 remmers is ticagrelor geen pro-drug en hoeft dus niet omgezet te worden in een actieve metaboliet. Ticagrelor wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.(14)

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

Nee.

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

Nee.

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

Nee.

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

Ticagrelor wordt door de lever gemetaboliseerd en heeft een lage biologische beschikbaarheid, dus beredeneerd zou er sprake kunnen zijn van een hoge extractieratio in de lever.

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

Ticagrelor heeft geen nauwe therapeutische breedte en in de praktijk hoeft er geen therapeutische drug monitoring plaats te vinden.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Geen dosis aanpassing nodig bij ouderen.(1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter ticagrelor. [Internet] Available from:
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:2::SEARCH::RP,2:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_QS,P2_AS_PROD,P2_AS_RVGNR,P2_AS_EU1,P2_AS_EU2,P2_AS_ACTSUB,P2_AS_INACTSUB,P2_AS_NOTINACT,P2_AS_ADDM,P2_AS_ARMM,P2_AS_APPDATE,P2_AS_APPDATS,P2_AS_ATC,P2_AS_PHARM,P2_AS_MAH,P2_AS_ROUTE,P2_AS_AUTHS,P2_AS_TGTSP,P2_AS_INDIC,P2_AS_TXTF,P2_AS_TXTI,P2_AS_TXTC,P2_RESPAGE,P2_SORT,P2_RESPPG,P2_OPTIONS:H,NL,%5C%5C,%5C%

- 5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,N,N,N,,%5CB01AC24%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,1,PRODA,10,N [Accessed 2nd November 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelttekst ticagrelor. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/ticagrelor> [Accessed 19th August 2021]
 3. Nederlands Huisartsen Genootschap. Stop . [Internet] Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/02_tabel_1_stop-nl-_criteria_van_potentieel_ongeschikte_medijnen_voor_oudere_patienten_versie_2020_0.pdf [Accessed 18th August 2021]
 4. S. Claiborne Johnston, P. Amarenco, H. Denison, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870
 5. Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers. Bibliotheek [fijnmalen medicatie \[internet\]](https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches) Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 25th September 2021]
 6. M. Gimbel, K. Qaderdan, L. Willemsen, 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.
 7. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2012;5(5):680–8.
 8. Schmucker J, Fach A, Marin L, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Comparison to Clopidogrel in Elderly Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarctions. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012530. DOI: 10.1161/JAHA.119.012530.
 9. M. Menichelli, F. Neumann, G. Ndrepepa, 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. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-1806>
 10. S. Claiborne Johnston, P. Amarenco, G. Albers , et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060
 11. G. Dawwas, E. Dietrich, D. Winchester, 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) doi: 10.1002/phar.2311
 12. M. Bonaca, D. Batt, M. Cohen et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
 13. 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]

14. P. Adamski, K. Buszko, J. Sikora et al. Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. *Scientific Reports (2018) 8:11746*; DOI:10.1038/s41598-018-29619-9.
15. KNMP. Kennisbank. Ticagrelor. [Internet] Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/> [Accessed 8th July 2022] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.