

Trombocytenaggregatieremmers bij de secundaire preventie na een herseneninfarct/TIA.

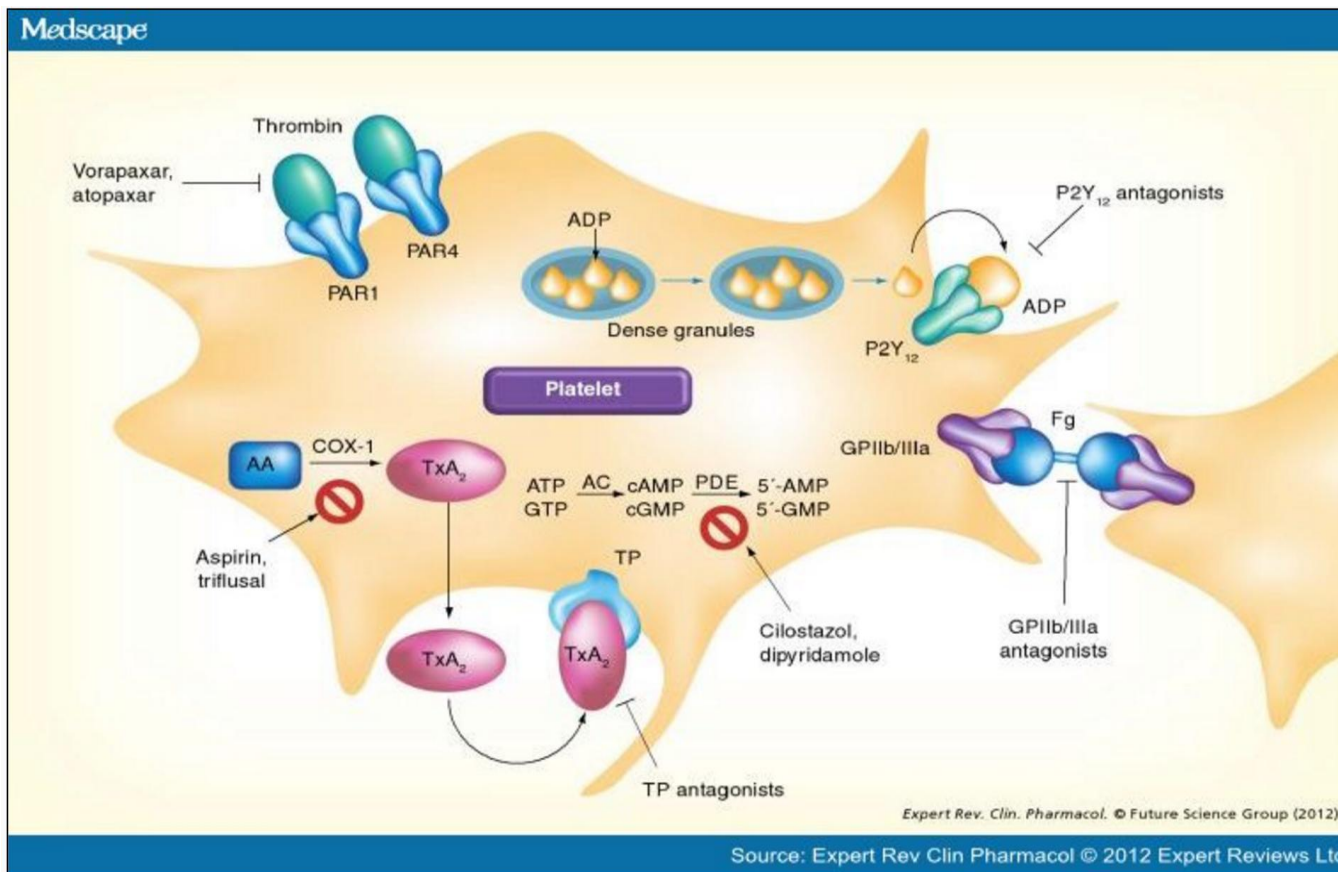
Farmacologische aspecten clopidogrel

Ralf Stemkens
Ziekenhuisapotheker i.o.
27 september 2016

Inleiding

- Na herseninfarct/TIA:
 - Risico op recidief herseninfarct, hartinfarct of overlijden door vasculaire oorzaak: 4-11% per jaar.
- Trombocytenaggregatieremming
- 3 trombocytenaggregatieremmers (TAR's):
 - Acetylsalicylzuur (ASA)
 - Dipyridamol
 - Clopidogrel

Aangrijpingspunten TAR's



Dipyridamol + ASA versus ASA: ESPRIT trial 2006

- Tot 2006 ASA monotherapie 1^e keuze
- RCT, Patiënten na TIA of klein herseninfarct:
 - ASA monotherapie
 - ASA + dipyridamol 2dd 200mg
- Primaire uitkomstmaat: “herseninfarcten, hartinfarcten, overlijden door een vasculaire oorzaak”
 - ASA monotherapie: 16%
 - ASA + dipyridamol: 13%
 - (HR): 0,80; 95%-BI: 0,66-0,98

Dipyridamol + ASA versus ASA monotherapie: ESPRIT trial 2006

- Meta-analyse
- Uitkomstmaat: “herseninfarcten, hartinfarcten of vasculaire sterfte”
- ASA + dipyridamol t.o.v ASA:
 - RR: 0,82
- **ASA + dipyridamol 1^e keuze**
secundaire profylaxe na TIA of
herseninfarct.

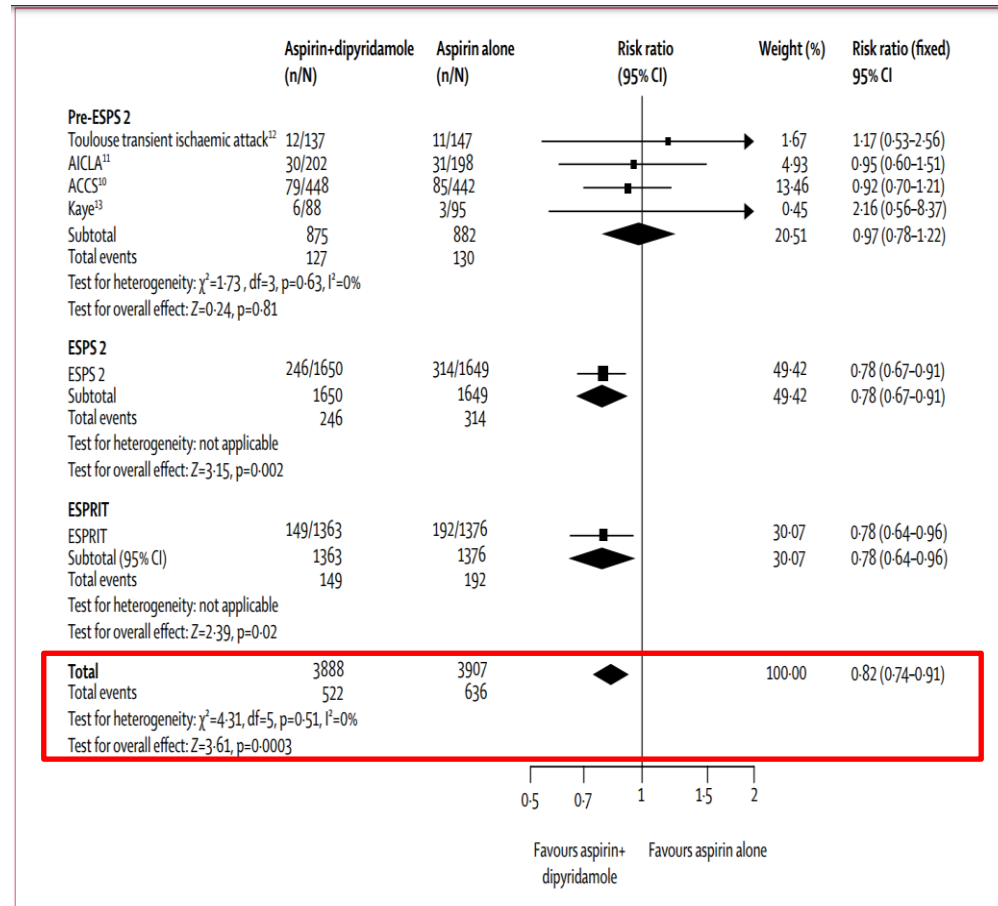
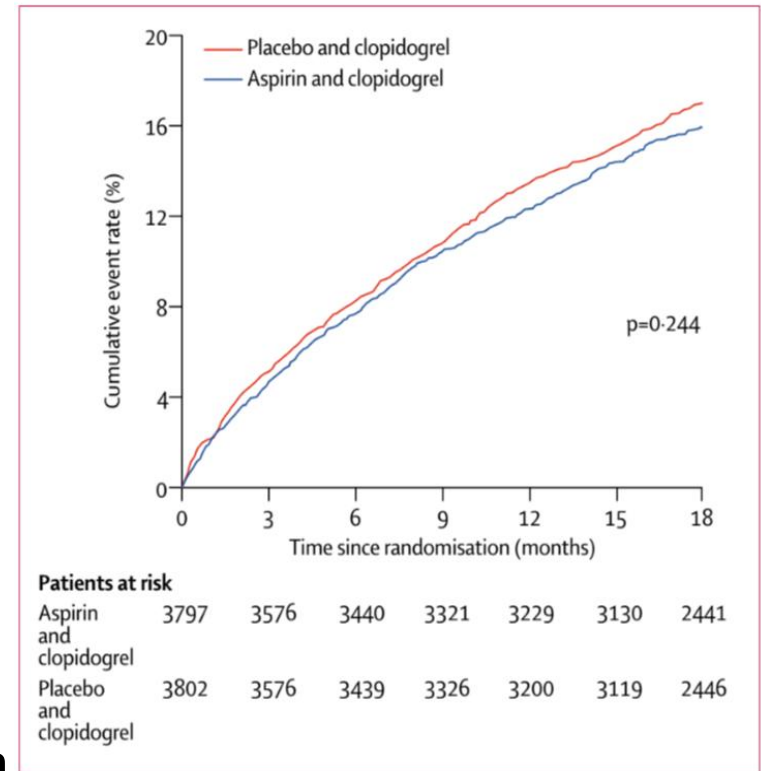


Figure 4: Meta-analysis

- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-73
- CBO richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte 2008

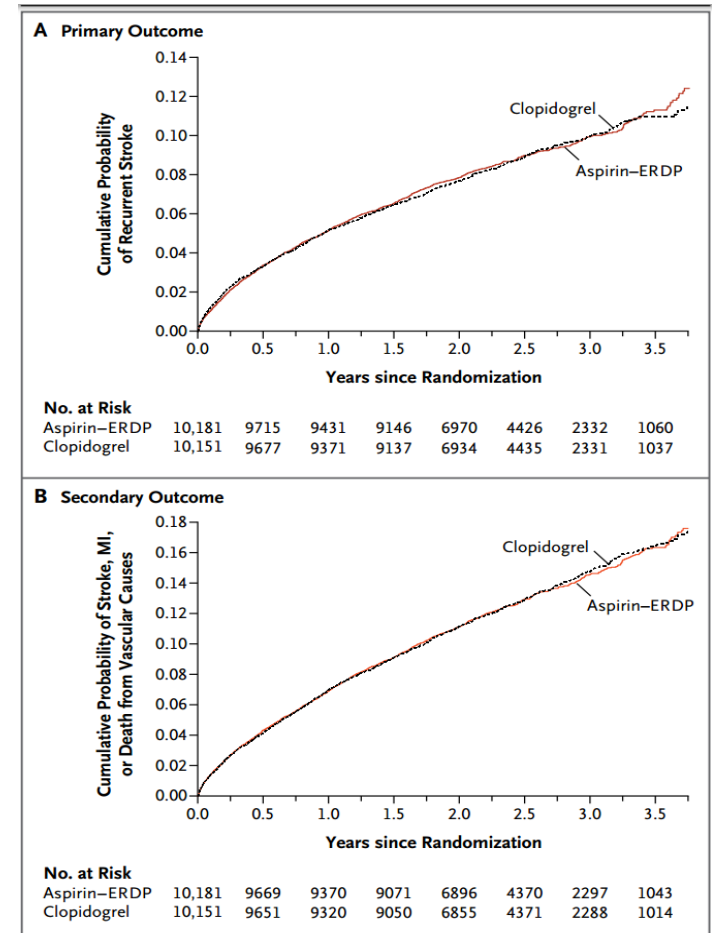
Aspirin + clopidogrel versus clopidogrel: MATCH studie

- RCT, na recent herseninfarct of TIA
 - Clopidogrel + ASA versus
 - Clopidogrel
- Primair; herseninfarct, MI, vasculaire dood:
 - Clopidogrel + ASA: 16%
 - Clopidogrel: 17%
- Meer ernstige bloedingen bij combinatie:
 - RR: 3,34; 95%-BI: 2,08-5,36
- **Dus niet effectiever, maar wel meer bloedingen**
 - Bevestiging CHARISMA trial



Clopidogrel vs. ASA + dipyridamol: PProFESS studie 2008

- RCT, Patiënten na herseninfarct
 - ASA + dipyridamol
 - Clopidogrel
- Resultaten:
 - Primair; Recidief beroerte:
 - Secundair; vasculaire events:
- Superiority niet aangetoond:
 - Noninferiority ook niet aangetoond.



Clopidogrel vs. ASA + dipyridamol: PROFESS studie 2008

- **Ernstige bloedingen:**
 - ASA + dipyridamol (4,1%)
 - Clopidogrel (3,6%)
 - HR: 1,15; 95%-BI: 1,00-1,32
- **Staken therapie door bijwerkingen:**

Table 3. Incidence of Selected Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Medications.*

Variable	Aspirin-ERDP number (percent)	Clopidogrel number (percent)
Patients receiving antiplatelet medication	10,055 (100.0)	10,040 (100.0)
Patients with adverse events leading to treatment discontinuation	1,650 (16.4)	1,069 (10.6)
Headache	593 (5.9)	87 (0.9)
Vomiting	158 (1.6)	37 (0.4)
Nausea	155 (1.5)	58 (0.6)
Dizziness	134 (1.3)	52 (0.5)
Atrial fibrillation	122 (1.2)	143 (1.4)
Diarrhea	102 (1.0)	42 (0.4)
Hypotension	54 (0.5)	35 (0.3)

Richtlijnen/Praktijk

- Amerikaanse/Europese richtlijnen: ASA + dipyridamol en monotherapie clopidogrel gelijkwaardig.
- Clopidogrel veelal voorkeurstherapie
- Voordelen clopidogrel monotherapie:
 - Minder bijwerkingen
 - Mogelijk minder ernstige bloedingen
 - Gebruiksgemak: 1 tablet i.p.v. 3 (of 4)
- Clopidogrel monotherapie: geen indicatie ppi
 - NNH 8800

Casus

Een 73 jarige Chinese vrouw wordt opgenomen i.v.m. een herseninfarct, waarvoor behandeling met clopidogrel wordt gestart. Behoudens refluxklachten is er verder sprake van een blanco voorgeschiedenis.

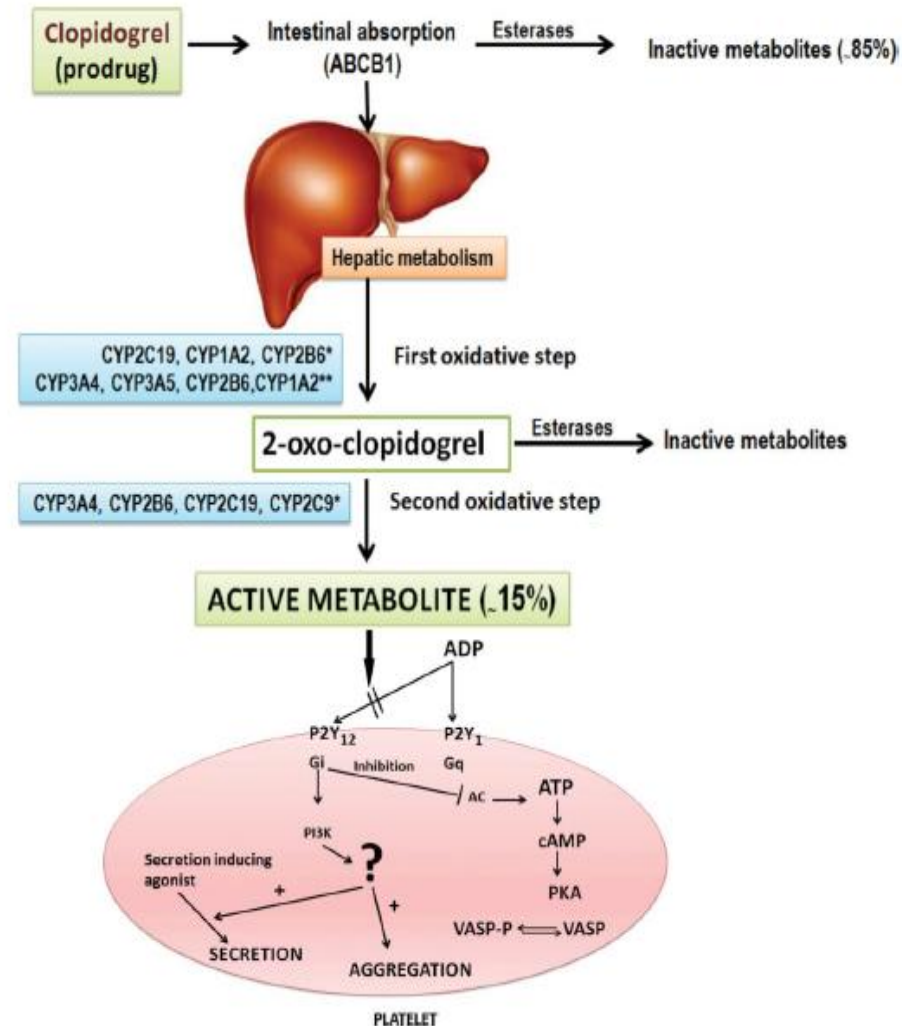
-Thuismedicatie: omeprazol 1dd 40mg

Wat vindt u van de combinatie omeprazol + clopidogrel?

- A) Deze combinatie kan probleemloos gegeven worden.
- B) Pantoprazol heeft de voorkeur.
- C) Anders

Clopidogrel

- Prodrug
- Uitgebreid first pass metabolisme
 - CYP2C19 belangrijke rol.
- Actieve metaboliet:
 - Irreversibele remming P2Y₁₂-receptor
 - Levensduur trombocyten
- Omeprazol remt CYP2C19



Omeprazol + clopidogrel

- Actieve metaboliet: 40% verlaagd
- Effect op klinische uitkomsten onduidelijk
- Recente review:
 - Alle ppi's een probleem?
- **Bij start ppi: overweeg pantoprazol**

Farmacogenetica; It's written in the genes?

- CYP2C19*1: wildtype (EM)
- Loss of function polymorfismen: CYP2C19*2, CYP2C19*3

	Frequency (%)		
	White (n=1356)	Black (n=966)	Chinese (n=573)
Extensive metabolism: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Intermediate metabolism: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Poor metabolism: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

- Actieve metaboliet 

Klinische gevolgen polymorfismen

- ACS/PCI
 - Major adverse CV events: ↑
 - IM: 1.55
 - PM: 1.76
 - Risico op stenttrombose ↑
 - IM: HR = 2.67
 - PM: HR = 3.97
- Ook studies zonder aangetoond effect genotype:
 - Frequentie PCI laag
- Weinig data herseninfarcten:
 - Chinese populatie: HR: 2.42 ($p < 0.003$)

- JAMA. 2010;304(16):1821-1830

- Jang JS et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel. Am J Cardiol 2012;110:502-8.

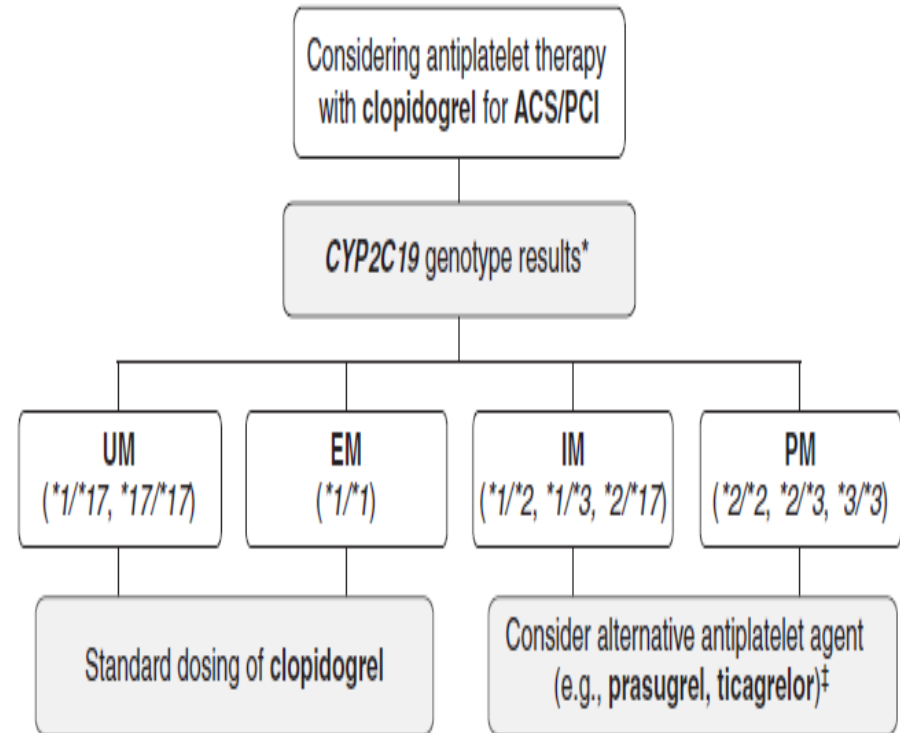
JAMA, December 28, 2011—Vol 306, No. 24

N Engl J Med 2010;363:1704-14

Wang et al. N Engl J Med 2010;363:1704-14

Richtlijnen/praktijk

- FDA: “boxed warning”
- (Nog) geen routine aanbeveling
- Richtlijnen bij bekend polymorfisme:
 - Voorbeeld CPIC:
- **Overweeg genotypering bij recidief CVA/stent trombose**



Stelling

Bij ernstige bloedingen onder behandeling met clopidogrel kan trombocytentransfusie overwogen worden.

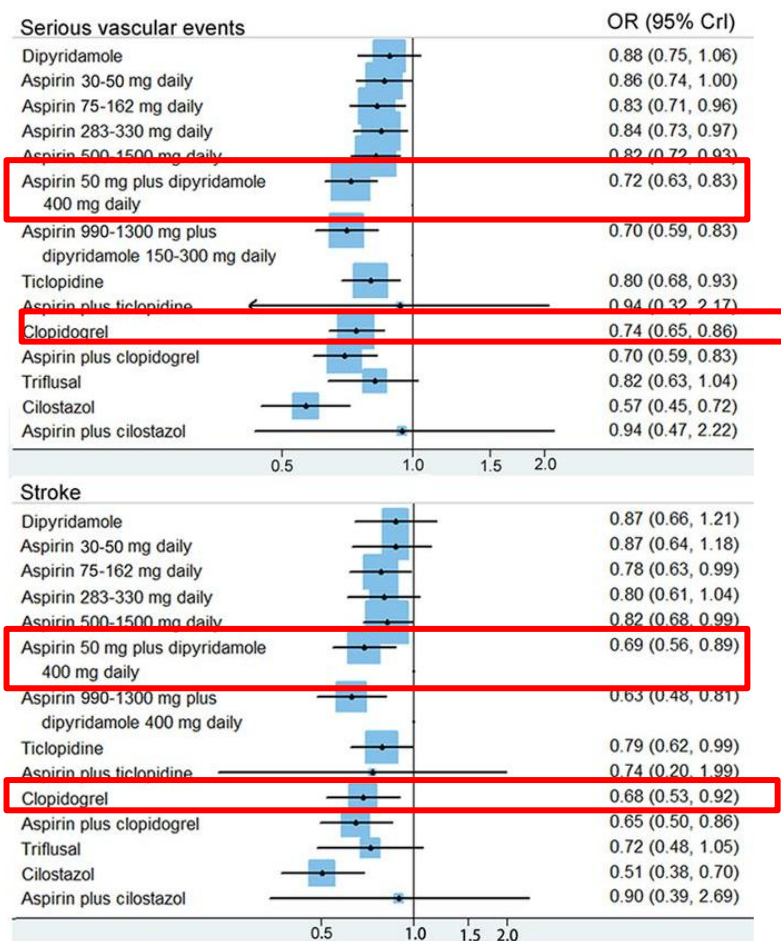
Stelling: Trombocytentransfusie < 6 uur na de laatste gift clopidogrel is waarschijnlijk niet/minder effectief.

- A) Juist
- B) Onjuist

Take home messages

- Clopidogrel 1^e lijns therapie secundaire preventie herseninfarct/TIA.
- Clopidogrel monotherapie: geen indicatie ppi
- PPI's + clopidogrel:
 - Bij voorkeur pantoprazol
- CYP2C19 polymorfismen:
 - Bij stenttrombose/recidief CVA overweeg genotyperen
- Kennis farmacologische principes TAR's nuttig
 - Prodrug
 - CYP enzymen en interacties

Back-up BMJ 2016

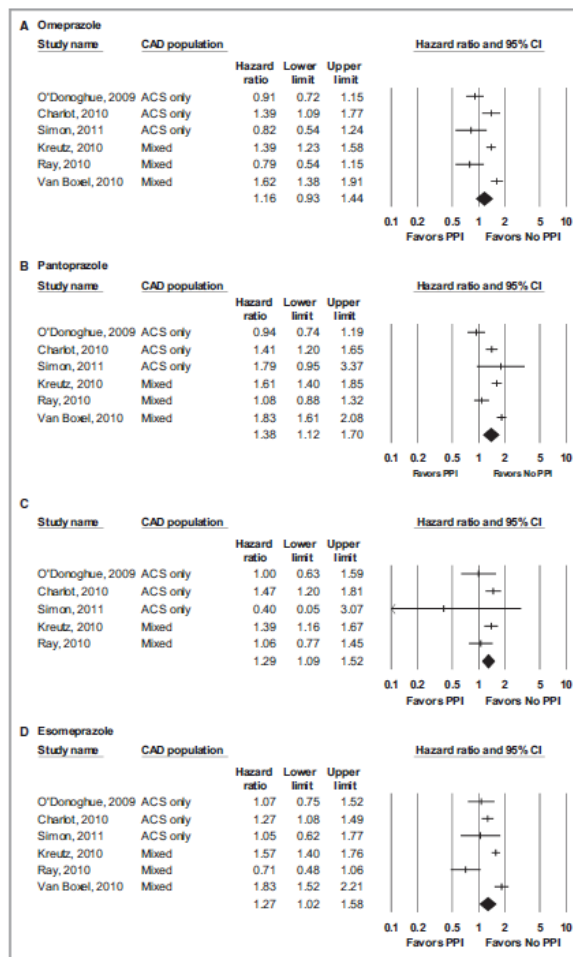


Back-up Hallas et. Al 2006

Exposure	Total drug exposure in background population (person years)	NNTH: person years ⁻¹ (95% CI)
Aspirin alone	40 599	1040 (725 to 1641)
Clopidogrel alone	2 391	8800 (NNTH 723 to ∞; NNTB 1832 to ∞)
VKA alone	13 205	985 (550 to 2372)
Dipyridamole alone	8 007	873 (445 to 2557)
Aspirin and clopidogrel	739	124 (54 to 312)
Aspirin and VKA	1 213	184 (93 to 407)
Dipyridamole and aspirin	7 713	595 (348 to 1201)

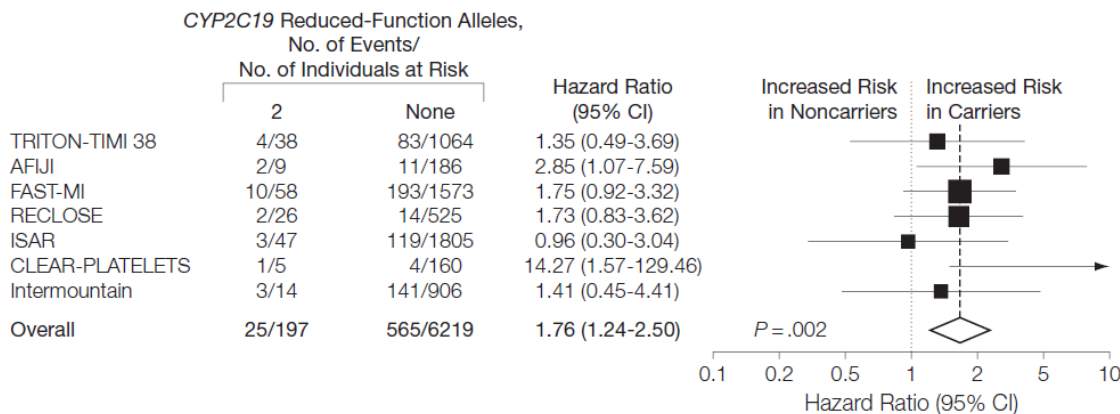
NNTB=number needed to treat for one patient to benefit; NNTH=number needed to treat for one patient to be harmed; VKA=vitamin K antagonist.

Back-up Sherwood 2015 ppi



Back-up JAMA 2010 CYP2C19

C Carriers of 2 CYP2C19 Reduced-Function Alleles vs Noncarriers



C Carriers of 2 CYP2C19 Reduced-Function Alleles vs Noncarriers

