

Richtlijn voor het gebruik van clopidogrel (Plavix).
Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie
Augustus 2005

Clopidogrel is een geneesmiddel uit de klasse van de thienopyridines, die de ADP-receptoren van trombocyten remmen. Een van de belangrijkste effecten van deze inhibitie is het remmen van de activatie van de GPIIb/IIIa receptor op de trombocytenmembraan, de laatste stap in het proces van aggregatie. Aldus remmen deze middelen de trombocytenaggregatie.

Clopidogrel is een pro-drug, die in de lever wordt omgezet in de actieve metaboliet. De snelheid waarmee dit gebeurt is afhankelijk van de (oplaad-) dosis. Het middel is onderzocht in een groot aantal klinische trials, bij patiënten met verschillende vormen van atherosclerotisch vaatlijden. Toegevoegd aan aspirine geeft het een sterkere remming van de aggregatie van bloedplaatjes, en daardoor worden thrombotische complicaties tegengegaan. Dit leidt tot een betere klinische uitkomst (de kans op hartinfarct, beroerte en sterfte wordt verminderd), tegen geringe toename van de kans op bloedingscomplicaties. Clopidogrel is ook direct vergeleken met aspirine, en bleek een bescheiden verbetering van het klinische resultaat te geven. Vanwege de hoge prijs van het middel is het belangrijk om te komen tot doelmatig gebruik, dus bij de juiste patiënten-categorieën en met een juiste duur van de behandeling. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft daarom, bij uitzondering, een richtlijn opgesteld die betrekking heeft op een geneesmiddel. Om soortgelijke redenen heeft de European Society of Cardiology (ESC) in 2004 een consensus document opgesteld over het gebruik van plaatjesremmende geneesmiddelen¹. De aanbevelingen van de NVVC komen sterk overeen met die van de ESC, en geven daarop een aanvulling.

Indicatiegebieden.

1. Als alternatief bij patiënten die niet kunnen worden behandeld met aspirine.
2. Patiënten met een acuut coronair syndroom met ST-segment elevaties op het ECG (acuut myocardinfarct).
 - a. Bij behandeling met primaire percutane coronaire interventie
 - b. Bij behandeling met thrombolysen
3. Patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-segment elevaties op het ECG (dreigend myocardinfarct)
4. Patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

1. Clopidogrel als alternatief bij patiënten die niet kunnen worden behandeld met aspirine.

Bij patiënten met klinisch manifest coronairlijden wordt medicamenteuze secundaire preventie toegepast. Dit omvat een aantal componenten, zoals bloeddrukverlaging, cholesterolverlaging en remming van de bloedplaatjes aggregatie. De eerste keus voor dit laatste is aspirine, in een dosis van 75-150 mg per dag. Clopidogrel is in een groot onderzoek (CAPRIE) vergeleken met aspirine². Het was in geringe mate effectiever, terwijl er minder gastro-intestinale bijwerkingen werden gezien. Het verschil was niet groot, en de NVVC is van mening dat dit het grote prijsverschil met aspirine niet rechtvaardigt. Derhalve wordt het gebruik van clopidogrel aanbevolen als alternatief voor aspirine, als de patiënt daarmee niet kan worden behandeld, om welke reden dan ook. Dosis eenmaal daags 75 mg. Deze indicatie

is in overeenstemming met de Guidelines of the European Society of Cardiology voor preventie³.

2. Toepassing van clopidogrel bij patiënten die worden opgenomen met een acuut coronair syndroom met ST-segment elevaties op het ECG (acuut myocardinfarct).

A. Bij behandeling met primaire percutane coronaire interventie (PCI).

Bij primaire percutane coronaire interventie (PCI) vanwege acuut myocardinfarct is het gebruik van clopidogrel niet specifiek onderzocht. Daar echter de grote meerderheid van deze ingrepen gepaard gaat met stentplaatsing is clopidogrel hier toch een standaard onderdeel van de behandeling, toegevoegd aan aspirine. Bij patiënten die aansluitend aan thrombolysen een PCI ondergaan is er meestal ook een indicatie voor clopidogrel op basis van stentplaatsing. Deze indicaties zijn in overeenstemming met de Guidelines of the European Society of Cardiology voor PCI⁴.

Een oplaaddosis van 600 mg, liefst gegeven voor de ingreep, gevolgd door een dagelijkse dosis van 75 mg, wordt aanbevolen. De duur van de behandeling is voor deze groep niet onderzocht. De NVVC beveelt aan om per patiënt een oordeel te vormen. Als een stent is geplaatst wordt de duur bepaald door het type stent (1-12 maanden, zie paragraaf 4, PCI). In andere gevallen wordt (op grond van CURE⁵, PCI-CURE⁶, CREDO⁷) aanbevolen om tenminste een maand te behandelen, en langer als dat op basis van een individuele schatting van risico's zinvol lijkt.

B. Bij behandeling met thrombolysen, of zonder reperfusetherapie.

In CLARITY TIMI 28 werd clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg per dag tot na afloop van coronairangiografie) of placebo toegevoegd aan de medicamenteuze behandeling rondom thrombolysen (aspirine, heparine, thrombolysen) bij 3500 patiënten met een acuut hartinfarct met elevaties van het ST segment⁸. Er werd routinematig angiografie verricht na 2 tot 8 dagen, en de bevindingen daarbij vormden een onderdeel van het primaire eindpunt van het onderzoek: de optelling van sterfte, recidief hartinfarct en (re-) occlusie van het betrokken coronairvat. Er was een 36% relatieve risicoreductie met clopidogrel vergeleken met placebo.

In COMMIT, alias de Second Chinese Cardiac Study, werden 45.000 patiënten met een acuut hartinfarct binnen 24 uur gerandomiseerd naar clopidogrel (75 mg zonder oplaaddosis) of placebo. Gemiddelde behandelingsduur 16 dagen. Patiënten die een primaire PCI ondergingen werden uitgesloten, evenals patiënten met een hoog bloedingsrisico. Ongeveer de helft werd behandeld met thrombolysen. Er was een 9% relatieve risicoreductie te zien in de groep die met clopidogrel behandeld werd. De resultaten werden bereikt ten koste van een slechts geringe toename van kans op bloedingen. Het aantal intracraniale bloedingen nam niet toe.

Concluderend (2A + 2B) laten de onderzoeken een gunstig effect zien van het toevoegen van clopidogrel aan de behandeling met aspirine, heparine en eventueel thrombolysen, zonder belangrijk nadeel, bij de meeste patiënten met een acuut hartinfarct. De NVVC acht het gebruik van clopidogrel zinvol bij patiënten met een acuut coronair syndroom met ST-segment elevaties op het ECG (acuut myocardinfarct), ook als deze niet behandeld worden met primaire PCI. Het wordt aanbevolen om per patiënt een beeld te vormen van de risico's en de prognose van de ziekte (op basis van voorspellers zoals leeftijd, voorgeschiedenis, comorbiditeit en de infarctgrootte), de succeskans van de behandeling (o.a. duur van de klachten) en de kans op bloedingen (leeftijd, voorgeschiedenis, co-morbiditeit). De nog te publiceren gegevens van COMMIT, met name over subgroepen, kunnen hiervoor belangrijk zijn.

De aanbevolen dosis is 75 mg per dag, met een oplaaddosis van 300 of 600 mg. De behandelingsduur moet per patiënt worden beoordeeld. Als een stent is geplaatst wordt de duur bepaald door het type stent (1-12 maanden, zie hoofdstuk PCI). In andere gevallen op grond van COMMIT tenminste 2 weken, eventueel langer op basis van een individuele schatting van risico's. Voor deze indicaties (behandeling met thrombolysie of zonder reperfusetherapie) zijn nog geen Guidelines of the European Society of Cardiology uitgebracht, en ook de Amerikaanse guidelines voor acuut coronair syndroom met ST-segment elevaties zijn van vóór de publicatie van COMMIT en CLARITY⁹.

Over het gebruik van clopidogrel bij de strategie van (prehospitale) thrombolysie en eventueel vervoer naar een PCI centrum bestaan geen specifieke gegevens. Op grond van de literatuur is het goed verdedigbaar om clopidogrel toe te voegen aan de prehospitalische behandeling, omdat het ongeacht het verdere beloop (primaire PCI, rescue PCI, thrombolysie, of geen reperfusetherapie) gepaard gaat met verbetering van het behandelresultaat, zonder onaanvaardbare toename van het bloedingsrisico. Wel wordt aanbevolen een eenduidig behandelprotocol op te stellen, waarin vooral ook de contra-indicaties (bloedingsrisico's) expliciet gemaakt worden.

3. Toepassing van clopidogrel bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-segment elevaties op het ECG (dreigend myocardinfarct).

In de CURE studie werden 12.562 patiënten met non-ST ACS geïncludeerd in 28 landen, waaronder Nederland. Patiënten werden gerandomiseerd binnen 24 uur na start van de klachten. De follow-up bedroeg 12 maanden, met een minimum van 3 maanden. Patiënten werden gerandomiseerd naar clopidogrel, oplaaddosis van 300 mg gevolgd door éénmaal daags 75 mg clopidogrel, of placebo. Alle patiënten kregen tevens aspirine, en werden maximaal 12 maanden vervolgd. Cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct of niet-fataal herseninfarct en refractaire ischemie werden alle gereduceerd door gebruik van clopidogrel, met een relatieve risicoreductie van circa 20%. Er was op de eerste dag van de behandeling reeds een voordeel waarneembaar, en tot het einde van de follow-up bleef het verschil tussen de twee groepen toenemen. Dit ging ten koste van een toename in bloedingen, maar deze waren over het algemeen niet ernstig, en er was geen toename in fatale bloedingen. Het voordeel van clopidogrel was zichtbaar in alle subgroepen van patiënten, en ongeacht of zij een PCI ondergingen of niet.

De NVVC beveelt aan om clopidogrel zo snel mogelijk na opname te starten met een oplaaddosis van 300 (of 600) mg, en een dagelijkse dosis van 75 mg. Effectiviteit van de behandeling is aangetoond tot 12 maanden na opname, en in navolging van de Guidelines of the European Society of Cardiology wordt aanbevolen om de behandeling 9 tot 12 maanden voort te zetten¹⁰. Bij patiënten bij wie na deze termijn het risico op complicaties nog altijd hoog wordt geacht kan overwogen worden de behandeling ook na 12 maanden voort te zetten. Als de patiënt een PCI heeft ondergaan in het kader van het acute coronaire syndroom verandert dit advies niet. Bij stentplaatsing wordt aanbevolen 1 tot 12 maanden clopidogrel te geven (zie paragraaf PCI), hetgeen valt binnen de termijn die voor acuut coronair syndroom is aangegeven.

4. Patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Rondom PCI geeft het gebruik van clopidogrel, toegevoegd aan aspirine, een verbetering van het klinisch resultaat. Dit geldt in vergelijking met placebo, maar ook in vergelijking met andere antithrombotische medicatie zoals coumarines. De waarde van clopidogrel is zowel bij urgente interventies (PCI-CURE onderzoek) als bij electieve interventies (CREDO

onderzoek) aangetoond, met een relatieve risico reductie van circa 30%. Een oplaaddosis die voor de ingreep wordt gegeven (300 of 600 mg) is in verschillende onderzoeken belangrijk gebleken. De duur van de behandeling hangt af van de klinische situatie. Bij electieve PCI zonder stentplaatsing kan het middel kort na de ingreep worden gestaakt. Na plaatsing van een stent dient het middel 1 tot 12 maanden te worden voortgezet, afhankelijk van het type stent dat is gebruikt. Zogenaamde 'bare metal stents' (BMS) zijn na een maand bekleed met neo-intima, en klinisch is gebleken dat daarna de kans op stentthrombose zo laag is dat clopidogrel kan worden gestaakt. Bij stents die een geneesmiddel afscheiden om restenose te voorkomen ('drug eluting stents', DES) duurt dit proces vele maanden, en afhankelijk van het type dient de behandeling tot 12 maanden te worden voortgezet. Deze aanbevelingen zijn in overeenstemming met die van de Guidelines of the European Society of Cardiology op dit gebied¹¹.

Recent is gebleken dat ook op lange termijn de thromboseneiging na stentplaatsing niet geheel verdwijnt. Het is daarom van groot belang dat de behandeling met aspirine onbeperkt wordt voortgezet, en dat deze alleen wordt onderbroken als daarvoor een doorslaggevende reden bestaat. Bij voorgenomen ingrepen, zoals operaties of tandheelkundige behandelingen, moet het risico van het staken van de behandeling met plaatjesremmers zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's van het verrichten van de ingreep tijdens doorgebruiken van deze middelen. Dit geldt a fortiori als de behandeling (nog) bestaat uit aspirine plus clopidogrel. In dat geval moet tevens overwogen worden de voorgenomen ingreep uit te stellen tot na het staken van het gebruik van clopidogrel.

Ter voorbereiding van coronaire bypass chirurgie wordt aanbevolen om 5 dagen voor de operatie het gebruik van clopidogrel te staken. Uit retrospectieve analyses is gebleken dat hiermee het extra bloedingsrisico van clopidogrel wordt vermeden. Aspirine dient te worden voortgezet.

referenties

¹ Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 2004;25:166-181

² A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [see comments]. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.

³ European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003 (10) suppl 1;S1-S78.

⁴ Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Sigmund Silber, Per Albertsson, Francisco F. Avilés, Paolo G. Camici, Antonio Colombo, Christian Hamm, Erik Jørgensen, Jean Marco, Jan-Erik Nordrehaug, Witold Ruzyllo, Philip Urban, Gregg W. Stone, William Wijns. *Eur Heart J* 2005;26, 804–847

⁵ Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Results of the CURE study. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(7):494-502.

⁶ Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-33.

⁷ Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial (CREDO). *JAMA* 2002;288(19):2411-20.

⁸ Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1179

⁹ ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2004. www.americanheart.org

¹⁰ Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840

¹¹ Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 2005;26:804–847