J. H. Beer

Departement Innere Medizin,
Kantonsspital Baden

Clopidogrel: ein ADP-Rezeptor-Antagonist

Summary

Clopidogrel: an ADP antagonist

Clopidogrel, an ADP antagonist, is more effective than aspirin (NNT 42 vs 53) for the secondary prophylaxis of cardiovascular events and has fewer side effects than ticlopidin but it is more expensive than aspirin: the costs per treatment year are sFr 1400.–. Treatment with clopidogrel instead of aspirin causes costs of approximately SFr 20 000 per year of life saved. Documented indications include the secondary prevention of cardiovascular events and the treatment after coronary stent placement in combination with aspirin for 2–4 weeks. Studies are underway to analyse the effects of the combinations as long-term prophylaxis.

Keywords: platelets; platelet aggregation; platelet aggregation inhibitors; coronary angioplasty; stents

Zusammenfassung

Clopidogrel ist ein Plättchenhemmer vom Typ des ADP-Rezeptor-Antagonisten. Er ist wirksamer als Aspirin (NNT 42 vs. 53) in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, im Vergleich zu Ticlopidin deutlich nebenwirkungsärmer, aber wesentlich teurer als Aspirin (Jahreskosten für Clopidogrel etwa Fr. 1400. Durch die Therapie mit Clopidogrel anstelle von Aspirin fallen Kosten von ca. 20 000 SFr pro gewonnenes Lebensjahr an. Die Indikation ist nebst der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse gegeben für die Kombination mit Aspirin für 2–4 Wochen nach koronarer Stentimplantation (CLASSICS-Studie). Für die Langzeitanwendung als Monotherapie bestehen positive Daten für 3 Jahre. Für die Langzeittherapie in Kombination mit Aspirin laufen mehrere Studien, deren Daten zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehen.

Keywords: Plättchen; Plättchenaggregationshemmer; koronare Angioplastie; Stents

Korrespondenz:
PD Dr. med. Jürg H. Beer
Chefarzt Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-5404 Baden
e-mail: hansjuerg.beer@ksb.ch

Kardiovaskuläre Medizin 2000;3: Nr 2

Einleitung

Die Sekundärprävention mit Aspirin vermag die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse um etwa ¼ zu senken. Eine weitere Verbesserung dieser Wirkung ist klinisch wünschenswert. Hierzu stehen uns zum jetzigen Zeitpunkt folgende Alternativen im klinischen Alltag (d.h. als etablierte, nicht experimentelle Therapien) zur Verfügung:

a) Die Kombination von Aspirin mit Dipyridamol (Asasantin®), deren Wirksamkeit in der ESPS-II-Studie bezüglich der Sekundärprävention des Hirnschlags aufgezeigt wurde [1] und deren Resultate in die Zusammenstellung der «Antiplatelet Trialist's Collaboration» (APC) aufgenommen wurden. Dieselbe Fragestellung wird derzeit in der sogenannten ESPRIT-Studie erneut evaluiert.

b) Die Thienopyridine (Ticlopidin und Clopidogrel), welche das Thema dieser Übersicht sind.

c) Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, die zurzeit ausschliesslich für die i.v.-Applikation bei akuten koronaren Syndromen (in der Schweiz gegenwärtig Abciximab, Tirofiban, Integrelin) zugelassen sind. Perorale Formen werden derzeit in klinischen Studien geprüft.

d) Da Thrombin einer der potentesten Plättchenagonisten ist, sind die Antithrombine (Heparin, LMW-Heparin, Hirudine) als zugelassene Pharmaka mit eindeutigen antithrombozytären Eigenschaften grundsätzlich erwähnenswert.

e) *Kombinationen* der oben erwähnten Substanzen werden ebenfalls bereits breit angewandt (Aspirin in Kombination mit allen erwähnten Substanzen) und im folgenden soweit diskutiert, als sie die Thienopyridine betreffen. Das Wirkprinzip der Synergismen ist wichtig, basiert es doch auf der Eigenschaft der Plättchen, sowohl auf Kombinationen von Agonisten als auch von Antagonisten synergistisch zu reagieren.

Die Thienopyridine sind als Substanzklasse und als wirksame Plättchenhemmer schon seit vielen Jahren bekannt [2], waren jedoch durch den relativ hohen Preis (im Vergleich mit Aspirin) und die Nebenwirkungsproblematik des Ticlopidins in der breiten und langfristigen Anwendung (als Sekundärprophylaxe) limitiert.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Abbildung 1 zeigt die chemische Struktur von Ticlopidin und Clopidogrel, die sehr ähnlich ist. Bei beiden Substanzen handelt es sich um pharmakologisch inaktive Prodrugs (Vorstufe), welche zunächst metabolisiert werden müssen. Durch die hepatische Oxydation und Hydrolyse (Cytochrom P450 2B6 und 3A4) entsteht der biologisch aktive Metabolit, ein Thiol-Derivat, welches im Plasma nicht nachgewiesen werden kann [11] und das sich irreversibel an die Plättchen bindet.

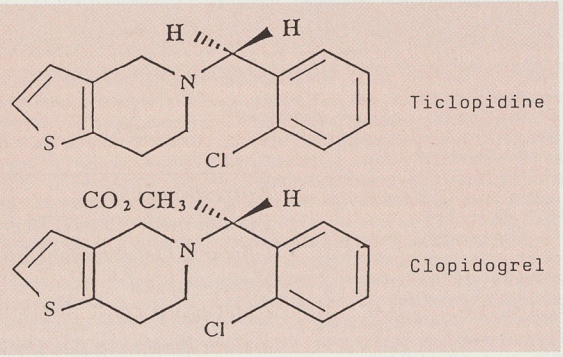
Interaktionen mit Tolbutamid und Phenytoin, welche beide über das Cytochrom 2C9 metabolisiert werden, sind möglich und diese Kombinationen sind nicht empfehlenswert ([6]: Clopidogrel kann die Aktivität des Cytochroms P450 CYP 2CP hemmen) und Phenytoin-Intoxikationen nach zusätzlicher Applikation von Clopidogrel sind beschrieben.

Daraus ergeben sich drei klinisch relevante Konsequenzen:

a) Eine intravenöse Applikation von Clopidogrel existiert zurzeit nicht.

b) Die biologische Wirksamkeit ist nicht immediat (wie beispielsweise beim Aspirin, wo 10 Minuten nach der peroralen Gabe einer nicht retardierten Dosis von mindestens 250 mg eine vollständige Hemmung der Zyklooxygenase beobachtet werden kann), sondern es dauert bei einer täglichen Gabe von 75 mg Clopidogrel 5–7 Tage, bis ein Steady state der Plättchenhemmung erreicht wird [3]. Mit einer Ladedosis von 4 Tabletten Clopidogrel à 75 mg (= 300 mg) wird dieses Gleichgewicht wesentlich rascher erreicht [4], nämlich innert 12–24 Stunden. In der CLASSICS-Studie wurde diese Kombination von Clopidogrel und Aspirin bei Patienten, die wegen einer koronaren Herzkrankheit einen Stent erhielten, verwendet. Bezüglich Nebenwirkungen war Clopidogrel dem Ticlopidin überlegen und bezüglich

Abbildung 1
Strukturformeln.



Effektivität (Stentthrombose) vergleichbar [7]. Die Clopidogrel-Gabe 3–5 Tage vor einer (elektiven) Risiko-Stentimplantation wird daher heute bereits eingesetzt. Alternativ können am Tag des Eingriffs 300 mg verabreicht werden. Die Wirkdauer beträgt 7–10 Tage nach Therapieende, entsprechend der Plättchenlebensdauer, so dass vermutlich eine irreversible Rezeptorblockade vorliegt.

c) Die Interaktion mit anderen Medikamenten ist bei denjenigen zu erwarten, welche über dasselbe Cytochrom metabolisiert werden [6]. Im Fall von Clopidogrel und Phenytoin trifft dies für gewisse orale Antidiabetika zu. Bei Patienten im Alter >75 Jahre und bei Nieren-/Leberinsuffizienzen kann sich die (Plasma)-Konzentration verdoppeln, ohne dass die Blutungsneigung verstärkt wird, d.h., mit der Dosis von 75 mg ist ein Wirkungsplateau der Plättchenhemmung erreicht. Aspirin und Antirheumatika verstärken die hämorrhagische Diathese.

Klinische Indikationen für Clopidogrel

Clopidogrel hat in der CAPRIE-Studie [8] gezeigt, dass es in der kardiovaskulären Sekundärprävention bezüglich des *kombinierten Endpunkts* Myokardinfarkt, Hirnschlag oder vaskulärem Tod besser als Aspirin abschneidet. Der NNT («number needed to treat» bzw. die Zahl der Patienten, die mit Clopidogrel während eines Jahres behandelt werden müssen, damit ein Ereignis verhindert wird, beträgt für Clopidogrel 42 (und für Aspirin in derselben Studie 53). Allerdings bleibt zu bedenken, dass etwa 200 Patienten von Aspirin auf Clopidogrel umgestellt werden müssten, damit 1 Patient in einem Jahr davon profitiert. Kürzliche Daten (CAPRA-Studie) deuten darauf hin, dass die vaskulären Ereignisse ausserhalb der CAPRIE-Studienpopulation bis doppelt so häufig sein könnten, so dass die entsprechenden NNTs in der «Wirklichkeit» niedriger ausfallen dürften. Die Gesamtmortalität ergab allerdings keine signifikante Differenz.

Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie, welche einerseits auf einen besonders günstigen Effekt in der PAVK-Gruppe hinweisen, anderseits aber nur zeigen, dass das Auftreten von Myokardinfarkten signifikant reduziert wird (nicht aber der Hirnschlag oder der vaskuläre Tod), sollten vorsichtig interpretiert werden, da die Studie nicht auf solche Subgruppen-Analysen angelegt war und in den Subgruppen oft ungenügende Zahlen vorhanden sind.

Die *Nebenwirkungen des Ticlopidins* verhinderten nebst dem wesentlich höheren Preis im Vergleich zu Aspirin bisher die breitere Anwendung. Diese sind hämatologischer (Neutropenie 2,4%, 0,8% schwer, TTP etwa 1:1600), [6, 7], gastroenterologischer (Hepatopathie 30–40%, Übelkeit und Diarrhoe) und kutaner Natur (Rash 3%). Nebenwirkungen bei Clopidogrel sind ungleich seltener, *Blutungen* sind insgesamt etwa gleich häufig wie bei Aspirin, es treten jedoch weniger gastrointestinale Blutungen auf. Die oben beschriebenen hämatologischen Nebenwirkungen sind nicht häufiger als unter Aspirin. Auch gastrointestinal scheint Clopidogrel verträglicher als Ticlopidin (Brechreiz oder Erbrechen 15%, Durchfall 4,5%, Hautausschläge 6%, Leberfunktionsstörungen 3% [8]). Da die Wirksamkeit von Clopidogrel inzwischen gut dokumentiert ist, sollte Ticlopidin nun durch Clopidogrel ersetzt werden.

Der Preisunterschied für Clopidogrel liegt bei Fr. 3.90 pro Tag im Vergleich zu 14 Rappen pro Tag für Aspirin, entsprechend Jahreskosten für Clopidogrel von Fr. 1400 und für Aspirin von Fr. 40. Umgekehrt kostet die Verhinderung eines Ereignisses aufgrund der NNT-Werte unter Aspirin 2000 Fr. (NNT 53), diejenige unter Clopidogrel 60 000 Fr. (NNT 42).

Die Kosten zur Verhinderung eines Ereignisses bei einem Wechsel eines bereits unter Aspirin stehenden Patienten auf Clopidogrel würden gar 280 000 SFr betragen; eine andere Berechnungsart stützt sich auf die Kosten, welche pro gewonnenes Lebensjahr anfallen [12], diese betragen durch die Therapie mit Clopidogrel anstelle von Aspirin ca. 20 000 SFr pro gewonnenes Lebensjahr. Kosten bis 50 000 $ werden im allgemeinen als kosteneffektiv akzeptiert.

Die *Kombination* von Aspirin mit einem Thienopyridin war ein logischer, nächster Schritt in der Bemühung um eine verbesserte und verstärkte Plättchenhemmung. Hierbei bestehen solide Daten für die Kurzzeittherapie über 28 Tage nach koronaren Stentimplantationen für Ticlopidin [10] und neuerdings nun auch für Clopidogrel [5]. Aspirin und Ticlopidin schnitten hierbei deutlich besser ab als Aspirin allein oder als Aspirin in Kombination mit der oralen Antikoagulation [9, 10]. Die letztere Kombination war auch mit einer höheren Blutungsneigung assoziiert, so reduzierte sich die Häufigkeit der Ereignisrate bei Tod, Myo-

kardinfarkt oder Revaskularisation von 6,2% (Coumarin und Aspirin) auf 1,6% (Ticlopidin und Aspirin) [10]. In der CLASSICS-Studie hat sich die Hoffnung, mit Clopidogrel anstelle des Ticlopidins in Kombination mit Aspirin die Wirkung zu erhalten (Reduktion der Stentverschlüsse ohne signifikante Differenz zwischen Clopidogrel und Ticlopidin) und die Nebenwirkungsrate zu senken, bestätigt. Nebenwirkungen (Granulopenie, Thrombopenie, TTP, gastrointestinale Nebenwirkungen) waren mit 9,1% unter Ticlopidin deutlich häufiger als mit Clopidogrel (4,6%). Die kardialen Ereignisse waren mit 0,9% und 1,3% vergleichbar [5].

Als zukünftiger, nächster Schritt stellt sich die Frage der Langzeitanwendung der Kombination Aspirin/Clopidogrel zur Sekundärprävention, allenfalls auf Hochrisiko-Patienten beschränkt. Diese Frage wird zurzeit in der CURE-Studie geprüft (Tab. 1). Sollten die Resultate positiv ausfallen (was aufgrund der bisherigen Daten plausibel erscheint), sollten die folgenden Fragen beantwortet werden können:

1. Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination für «Hochrisiko-Patienten» (um die Therapie mit einem höheren Preis auf eine Subgruppe mit hoher Inzidenz vaskulärer Ereignisse zu fokussieren).
2. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination im Langzeitversuch (entsprechend der laufenden CURE-Studie).
3. Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination für spezifische Indikationen (zerebrovaskulär, PAVK), um mögliche Subgruppen-Differenzen nachzuweisen oder auszuschliessen.
4. Für den Patienten und Arzt gleichermassen wünschenswert und wichtig: der Direktvergleich mit den beiden zukünftigen, mutmasslichen Konkurrenzmedikamenten:

a) Gegen die zurzeit 3–4× billigere Konkurrenz Aspirin + Dipyridamol (Asasantin®) müsste die Wirksamkeit besser sein, oder es müssten sich spezifische Indikationen herauskristallisieren, oder die Nebenwirkungsquote müsste bei gleicher Wirksamkeit niedriger liegen.

b) Im Vergleich zu den vermutlich teureren, peroralen GP-IIb/IIIa-Antagonisten, deren klinische Wirksamkeit im Unterschied zur intravenösen Form noch zu beweisen ist (und aufgrund dreier unpublizierter Studien wahrscheinlich nicht gegeben ist), müsste die Wirksamkeit gleich oder unwesentlich schlechter sein. Dass kein Monitoring des Grades der Plättchenhemmung nötig ist, könnte einen Vorteil für Clopidogrel bedeuten.

Schlussfolgerungen für die Praxis

a) Mit Clopidogrel (Plavix®, Iscover®, beides identische Produkte im Co-Marketing: die klinische Entwicklung erfolgte durch die Firma des ersteren Präparats) steht ein Plättchenhemmer mit anderem Mechanismus als Aspirin für die Sekundärprophylaxe nach vaskulärem Ereignis (Hirnschlag, Myokardinfarkt, PAVK) zur Verfügung, der etwas wirksamer als Aspirin, aber wesentlich teurer ist.

b) Für Patienten mit Aspirin-Unverträglichkeit und für Patienten, die ein vaskuläres Ereignis erleiden und bereits unter Aspirin stehen, ist Clopidogrel (nach Ausschluss der Indikationen für die orale Antikoagulation) eine gute Alternative.

c) Durch die Therapie mit Clopidogrel anstelle von Aspirin fallen Kosten von ca. 20 000 SFr pro gewonnenes Lebensjahr an [12]. Kosten bis 50 000 $ werden im allgemeinen als kosteneffektiv akzeptiert.

d) Die Kombinationstherapie für 2–4 Wochen nach koronarer Stenteinlage ist gut belegt und empfehlenswert. Für den neurovaskulären und PAVK-Patienten fehlen noch die Daten.

Tabelle 1
Studien mit Clopidogrel.

Fragestellung	Zahl der Patienten	Beobachtungsdauer	Resultat
CAPRIE: Sekundärprävention nach vaskulärem Ereignis	19 185 (9599 Clopidogrel, 9586 Aspirin)	36 Monate	signifikant besser als Aspirin NNT Aspirin: 53 NNT Clopidogrel: 42
CLASSICS: Kombination von Aspirin mit Clopidogrel nach Stenteinlage. Zusätzlich ein Arm mit Ladedosis von 300 mg im Vergleich mit ASA + Ticlo	1020 (340 Ticlopidin, 335 Clopidogrel, 345 Clopidogrel mit Ladedosis)	28 Tage	kein Unterschied in der Wirkung, weniger Nebenwirkungen mit Clopidogrel
CURE: Clopidogrel vs. Plazebo bei akutem Koronarsyndrom (alle unter Aspirin) zur Sekundärprävention	9000 (4500 Aspirin + Plazebo, 4500 Aspirin + Clopidogrel)	12 Monate	Abschluss Jahr 2000

e) Für die langfristige Kombinationstherapie beim vaskulären Patienten bzw. beim Stent- und Hochrisiko-Patienten fehlen zurzeit noch die Daten ebenfalls, werden aber demnächst bekannt werden.

Literatur

1 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalcylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1–13.

2a Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al., for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing Ticlopidine Hydrochloride with Aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med 1989;321:501–7.

2b Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al., and the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989;1215–20.

2c Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. J Intern Med 1990;227:301–8.

3 Herbert JM, Frehel D, Vallee E, Kieffer G, Gouy D, Berger Y, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. Cardiovascular Drug Reviews 1993;11: 180–98.

4 Bachmann F, Savcic M, Hauert J, Geudelin B, Kieffer G, Cariou R. Rapid onset of inhibition of ADP-induced platelet aggregation by a loading dose of clopidogrel [abstract]. Eur Heart J 1996;17 Suppl:267.

5 Classics Studie: Data presented at the Meeting of the American College of Cardiology, March 7–10, 1999 in New Orleans.

6a Fachinformation Arzneimittelkompendium.

6b Spanaus K. Clopidogrel. Pharma-Kritik 1998;18:69–71.

7 Bennet CL, Weinberg PD, Rosenberg BDK, Yarnold RR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. Ann Intern Med 1998;128:541–4.

8 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39.

9 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ito KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. N Engl J Med 1998;339:1665–71.

10 Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1984–9.

11 Savi P, Pereillo JM, Andrieu A, Fedeli O, Reversat JL, Maftouh M, et al. Structure and activity of the active metabolite of Clopidogrel. Thromb Haemost 1999;82 Suppl:230.

12 Szucs TD, Haldemann R, Lüscher T. Cost effectiveness of clopidogrel in the secondary prevention of major cardiovascular events (in preparation).