

Clopidogrel

Bernhard Lauterburg

Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern

In der Rubrik
«Nova Retard»
werden Wirkstoffe
einige Jahre nach
ihrer Marktzulas-
sung besprochen.

Erwartungen bei Marktzulassung

Clopidogrel¹ bindet nach metabolischer Aktivierung durch Cytochrom P-450 Enzyme irreversibel an den P2Y₁₂-Rezeptor auf Thrombozyten. Es verhindert so die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung und hat damit einen anderen Angriffspunkt als Azetylsalicylsäure (ASS). Bei Einführung von Clopidogrel war der klinische Nutzen dieses Wirkmechanismus vom strukturell ähnlichen Ticlopidin her bekannt, doch versprach Clopidogrel ein besseres Nutzen-Risiko-Profil, was sich in der Folge auch bestätigte.

Bisherige Erfahrungen

Im Vergleich zu ASS bietet Clopidogrel als Monotherapie in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen bezüglich ischämischer Komplikationen, nicht aber bezüglich Mortalität. Bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist Clopidogrel auch beim Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren ASS nicht überlegen. Auch als Primärprophylaxe ist die duale Plättchenhemmung durch ASS und Clopidogrel ASS allein nicht überlegen.

Viele klinische Studien haben auf die Optimierung des Einsatzes von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom und Myokardinfarkt und vor perkutanen Interventionen an den Koronararterien fokussiert. In Kombination mit ASS und/oder anderen Hemmern der Thrombozytenfunktion respektive der Blutgerinnung reduziert Clopidogrel ischämische Komplikationen, erhöht aber auch das Blutungsrisiko. Vorwiegend für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer länger dauernden Behandlung mit Clopidogrel plus ASS positiv.

Das Ausmass der *ex vivo* gemessenen Aggregationshemmung nach Clopidogrel ist variabel, so dass ein Teil der Patienten von Clopidogrel nicht profitiert. Aus Studien der Pharmakokinetik und -dynamik ergaben sich neue Dosierungsempfehlungen, um einen schnelleren Wirkungseintritt innerhalb von Stunden zu erreichen, sowie ein besseres Verständnis für die Rolle der aktivierenden Enzyme und deren Beeinflussung durch genetische Faktoren und Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Speziell die Interaktion mit Protonenpumpenblockern (PPI), die wegen des Risikos für gastrointestinale Blutungen bei gleichzeitiger Gabe von ASS und Clopidogrel empfohlen werden, hat in letzter Zeit viel Beachtung gefunden, da PPI die Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel beeinträchtigen könnten. Die klinische Relevanz der Interaktion ist aufgrund prospektiver Unter-

suchungen allerdings fraglich. Trotzdem scheint es aufgrund der bekannten Interaktionsmechanismen sinnvoll, bei gegebener Indikation einen PPI mit geringerem Interaktionspotential als Omeprazol einzusetzen und den PPI und das Clopidogrel zu unterschiedlichen Tageszeiten einzunehmen.

Aktueller Stellenwert und Ausblick

Clopidogrel bleibt ein sehr gut dokumentiertes Element der pharmakologischen Prophylaxe ischämischer Komplikationen in den gegebenen Indikationen. Eine individuelle Dosisanpassung aufgrund der *ex vivo* gemessenen Hemmung der Plättchenaggregation könnte möglicherweise die klinischen Resultate verbessern, obwohl erste grössere klinische Studien nicht vielversprechend verlaufen sind.

Prasugrel, ein neuerer, aber entsprechend auch noch weniger gut dokumentierter Vertreter aus der gleichen Wirkstoffgruppe, weist wahrscheinlich ein geringeres Interaktionspotential auf und ist in eng definierten Patientenpopulationen Clopidogrel überlegen, was jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko erkauft wird. Neue Substanzen wie z.B. Ticagrelor, Cangrelor und Elinogrel sind in Entwicklung und könnten zu einer weniger variablen und ausgeprägteren Aggregationshemmung führen. Das Dilemma der Plättchenaggregationshemmung dürfte jedoch bestehen bleiben: je stärker die Hemmung, desto besser die gesuchte klinische Wirkung, aber desto höher das Risiko von Blutungen, was den höheren Nutzen zum Teil wieder aufhebt.

Korrespondenz:

Prof. Bernhard Lauterburg
Institut für Klinische Pharmakologie
Universität Bern
Murtenstrasse 25
CH-3010 Bern
blauterburg@ikp.unibe.ch

Empfohlene Literatur

- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619–33.
- Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005158.

1 Handelsnamen: Plavix®, Clopidrax®, Clopidogrel-Mepha® und andere.

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.