Clopidogrel B01AC04, juli 2022

Indicatie

Secundaire profylaxe van atherotrombotische complicaties:

- Bij acuut coronair syndroom (ACS):
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (NSTEMI) (instabiele angina pectoris (IAP) of myocardinfarct (MI) zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten bij wie een stent is geplaatst na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die in aanmerking komen voor trombolytische therapie.
- Na een doorgemaakt myocard infarct (MI) (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen)
- Na een doorgemaakt ischemisch Cerebro Vasculair Incident (iCVA) (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden)
- Patiënten die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening (1)

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. (2)

De volgende indicatie wordt hier niet besproken:

- Preventie van atherotrombotische en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren bij volwassen patiënten.
- Binnen 24 uur bij een matig- tot hoogrisico-Transient Ischaemic Attack (TIA) (ABCD2 ≥ 4) of licht iCVA (NIHSS≤ 3), in combinatie met ASA.

Standpunt Ephor en samenvatting

Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom

Clopidogrel i.c.m. acetylsalicylzuur gedurende de eerste 12 maanden na acuut coronair syndroom wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de secundaire profylaxe van atherotrombotische complicaties wegens de aangetoonde effectiviteit en veiligheid in trials. Clopidogrel is even effectief en heeft in de meeste studies bij ouderen een even groot risico op bloedingen in vergelijking met ticagrelor 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 in vergelijking met ticagrelor en prasugrel.

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseninfarct

Clopidogrel monotherapie wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de secundaire profylaxe van atherotrombotische complicaties bij patiënten met een TIA of een herseninfarct wegens aangetoonde effectiviteit, een kleiner risico op bloedingen en een betere therapietrouw dan bij acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol.

Secundaire preventie na een doorgemaakt myocardinfarct of perifere arteriële aandoening
Clopidogrel wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van secundaire preventie na een doorgemaakt myocardinfarct vanwege ruime praktijkervaring.

Dosering:
Gestart wordt met een oplaaddosis van 300 mg gevolgd door een onderhoudsdosis van 75 mg 1x per dag. Bij patiënten met een NSTEMI ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis.(1)

Gebruiksgemak:
Tablet kan worden ingenomen met of zonder voedsel.(1) Tablet mag fijngemaakt worden.(3)

Stoppen van de medicatie:
Clopidogrel dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(2)

Overweeg stoppen bij gering geschatte resterende levensverwachting of afwezigheid van hart- en vaatziekte.(4)

Na staken van therapie met clopidogrel houdt de werkingsduur nog 7dagen aan vanwege irreversibele blokkade van de P2Y12-ADP-receptor.(1, 5)

Ervaring:
Het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is zeer groot (>30.000).

Effectiviteit:
Diverse RCT's laten zien dat clopidogrel (i.c.m. ASA) effectiever is dan placebo (i.c.m. ASA) en gelijkwaardig aan prasugrel of ticagrelor (i.c.m. ASA) in het voorkomen van atherosclerotische complicaties in het kader van secundaire preventie de eerste 12 maanden na acuut coronair syndroom. Er worden geen verschillen beschreven in effectiviteit tussen jongere en oudere patiënten.

Een systematische review en meta-analyse van 5 studies (n=29357, gemiddelde leeftijd van de studies 64,5-77,6 jaar) liet een significante risico reductie zien van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen bij clopidogrel vergeleken met ASA.(25) De PRoFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol+ASA (onbekende dosering) (n=10181) bij patiënten met een recent ischemische CVA (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar). Zowel voor de groep 65-75 jaar als voor de groep >75 jaar was het risico op een nieuw CVA niet significant verschillend.(7)

Bijwerkingen:
Bloeding is de bijwerking die het vaakst (1-10%) werd gerapporteerd zowel tijdens klinische studies als in de post-marketing surveillance, meestal tijdens de eerste maand van de behandeling. (1)

In een subgroep van een studie met patiënten met een myocardinfarct met ECG afwijkingen ouder dan 70 jaar (n=11934) werd clopidogrel vergeleken met placebo, beiden in combinatie met ASA. Het percentage van ernstige en cerebrale bloedingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen (0,84% vs. 0,72%, p=0,48).

In een systematische review en meta-analyse van 5 studies bij patiënten met doorgemaakt CVA of TIA (15.064 patiënten; gem. leeftijd 64,5-77,6 jaar) bleek het risico op een bloeding significant minder groot met clopidogrel dan met ASA (RR 0,57 (95% CI 0,45-0,74).(25) In een vergelijkende studie bij patiënten (n=10151, gem. leeftijd 66,2 jaar) met een recente ischemische CVA geeft dipyridamol/ASA in vergelijking met clopidogrel monotherapie significant meer bloedingen (4,1% vs. 3,6%, hazard ratio (HR): 1,15 (95% CI 1,00-1,32)).(25)

In diverse vergelijkende studies van clopidogrel met prasugrel of ticagrelor na ACS (altijd in combinatie met ASA) is clopidogrel bij ouderen even veilig met betrekking tot het optreden van bloedingen. Bij enkele studies is er een hoger bloedingsrisico van prasugrel of ticagrelor in vergelijking met clopidogrel.

Interactiepotentieel:
Het interactiepotentieel is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen). (8)

Farmacokinetiek:
Er zijn geen verschillen bekend tussen de kinetiek bij oudere en jongere patiënten.

Uitgebreide tekst

Dosis

Eenmaal daags 75 mg per os, met een oplaad dosis van 300 mg.
Bij patiënten >75 jaar en STEMI moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. Ook na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot < 35 dagen geleden), bij een vastgestelde perifere arteriële aandoening en in geval van profylaxe van atherotrombotische en trombo-embolische complicaties wordt geen opstart dosis geadviseerd. (5) Een oplaaddosis van 600 mg kan overwogen worden bij patiënten <75 jaar met ACS wanneer percutane coronaire interventie de intentie is. (1)

<u>Preventie van maagcomplicaties:</u>
Combinatie ASA met clopidogrel: een protonpompremmer (PPI) wordt geadviseerd bij patiënten ouder dan 70 jaar en bij patiënten ouder dan 60 jaar met een ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis. (2,9)

Clopidogrel monotherapie: overweeg een PPI alleen bij meerdere risicofactoren, zoals ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes). (9)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?
Onbekend.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig? Nee. Bij patiënten >75 jaar en STEMI moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. (1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:
Therapeutische ervaring met clopidogrel is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt. (1) Bij verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. (8)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:
De ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leveraandoening die mogelijk een bloedingsdiathese kunnen vertonen. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt. (1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening
Eenmaal daagse dosering. Tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen. (1) Tablet mag fijngemaakt worden. (3)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?
In een retrospectieve analyse van verzekeringsdata (Medicare) werden 15.996 patiënten met een coronary artery stent (DES) als gevolg van een acuut myocard infarct (AMI) die het ziekenhuis verlieten met een clopidogrel voorschrift geselecteerd. Doel van de analyse was om de relatie vast te stellen tussen het wel en niet ophalen van de

clopidogrel en een AMI of dood. Zeven(7) dagen na ontslag werd 19,7% van de recepten niet opgehaald. Na 90 dagen was dit 13,3%. Het ophalen van het recept was minder waarschijnlijk voor patiënten met dementie (20,2% minder waarschijnlijk, 95% CI 10,4–30,1%), depressie (10,7% minder waarschijnlijk, 95% CI 6,9–14,5%), leeftijd >84 vergeleken met de leeftijdsgroep 65–69 (10,6% minder waarschijnlijk, 95% CI 8,6–12,7%). (10)

In PRoFESS studie (zie effectiviteit voor studie-informatie) hadden patiënten die nieuw startten met ASA en dipyridamol een hogere kans tot het stoppen van de medicatie dan patiënten die nieuw startten met clopidogrel. Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de ASA en dipyridamol groep bij 6% van de patiënten en in de clopidogrelgroep bij 1%. Ook de therapietrouw was in PRoFESS hoger bij patiënten die clopidogrel gebruikten dan in patiënten die ASA en dipyridamol gebruikten. (11)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?
Clopidogrel dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding (2).

Overweeg stoppen trombocytenaggregatieremmer (TAR) bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties, afwezigheid van hart- en vaatziekte. (4)

Overweeg stoppen P2Y12-remmer bij duale antitrombocytentherapie (DAPT) 12 maanden na een percutane coronaire interventie (PCI). (2)

Overweeg stoppen TAR bij duale therapie met anticoagulans 12 maanden na een PCI of bij geen indicatie voor duale therapie (2).

Een trombocytenaggregatieremmer kan in 1 keer gestopt worden (4).

Na staken van therapie met clopidogrel houdt de werkingsduur nog 7 dagen aan, vanwege irreversibele blokkade van de P2Y12-ADP-receptor.(1, 5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCT's)
Aantal patiënten >65: Meer dan 30.000
Aantal patiënten >75: Meer dan 9.000

Praktijkervaring
Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)
Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht in 2020 (12)

Mannen 65-74 jaar:	74.158
Mannen 75+:	80.279
Vrouwen 65-74 jaar:	48.237
Vrouwen 75+:	81.511

Geneesmiddel is sinds 1998 internationaal in de handel. (1)

Effectiviteit

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

Systematic reviews en meta-analysen
Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen. Eventuele subgroep-analyses worden besproken bij de actief gecontroleerde studies en cohort studies.

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na ACS (=NSTEMI, IAP, STEMI)

Placebogecontroleerde studies
De CURE trial (gem. leeftijd 64) vergeleek clopidogrel (n=6259, 38,7% vrouw) met placebo (n=6303, 38,3% vrouw), beide in combinatie met ASA bij patiënten met acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging met een follow-up van 12 maanden. In een subgroep analyse van patiënten ouder dan 65 jaar (n=6208) werd een event (overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct of CVA) gerapporteerd in 13,3% van de patiënten behandeld met clopidogrel en 15,5% van de patiënten in de placebogroep (significant verschil, exacte waarden 95%CI niet bekend). (13)

De CLARITY trial (gem. leeftijd 57, 19,7% vrouw) vergeleek clopidogrel (n=1752) met placebo (n=1739), beide in combinatie met ASA bij patiënten met acuut coronair syndroom met ST-segmentstijging. De follow-up was 30 dagen, primair eindpunt een combinatie van trombolyse bij MI (TIMI) flow graad 0 of 1 bij angiografie, dood of recidief MI vóór angiografie. Incidentie van het eindpunt was 21,7% in de placebo groep en 15.0% in de clopidogrel groep, een absolute reductie van 6,7% in het voordeel van clopidogrel (95% CI 24-4%; P<0.001). In een subgroep analyse van patiënten ouder dan 65 jaar (n=1015) bleef het positieve effect van clopidogrel op het eindpunt bestaan (23,1% in de placebogroep versus 19,0% in de clopidogrel groep, absolute risico reductie 4,1%, 95%CI niet bekend). (14)

De COMMIT trial (leeftijd 61,3 ± 11,9 jaar, n≥70 jaar= 11934, 28% vrouw) vergeleek clopidogrel (n=22961) met placebo (n=22891), beide in combinatie met ASA bij patiënten met symptomen van een myocardinfarct met ECG afwijkingen, maximale behandelduur 4 weken. Absolute risico op het primaire eindpunt (een samenstelling van overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct of CVA) voor de totale groep was 9.2% in de clopidogrelgroep versus 10,1% in de placebogroep, (relatieve risico reductie 9%, 95% CI 3–14; p=0,002). Reductie van het aantal events per 1000 behandelde patiënten was 9. In de oudere leeftijdsgroepen waren de absolute risico's op het primaire eindpunt hoger en de relatieve risicoreducties vergelijkbaar: in de groep met leeftijd 70 jaar en ouder was het absolute risico 14,9% (clopidogrelgroep) versus 16,2% (placebogroep) (relatieve risicoreductie 9%) en in de groep 60-69 jaar was dit 10,1 versus 11,2% (relatieve risicoreductie 10%). Omdat het absolute risico op het primaire eindpunt hoger was in de groep >70 jaar valt de reductie van het aantal

events per 1000 behandelde patiënten van 70 jaar of ouder hoger uit: 13. Het NNT is voor deze groep 77. (15)

Studies in vergelijking met ticagrelor of prasugrel
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 CVA trad op in 18,3% van de patiënten die clopidogrel kregen en in 17,2% van de patiënten die ticagrelor kregen (hazard ratio: 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).(16)

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 verschilde.(28)

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). (19)

De TRILOGY trial vergeleek clopidogrel (oplaaddosis 600 mg; onderhoudsdosis 75 mg; n=1040) met prasugrel (oplaaddosis 30mg; onderhoudsdosis 5 mg; n=1043), beide in combinatie met ASA (≤100 mg) bij patiënten ouder dan 75 jaar met acuut coronair syndroom (IAP of NSTEMI) (mediane leeftijd 79,0 jaar), behandelduur maximaal 30 maanden met een minimum van 6 maanden. Overlijden door vasculaire oorzaken, myocardinfarct of CVA trad op in 24,1% van de patiënten die clopidogrel kregen en in 24,6% van de patiënten die prasugrel kregen, HR: 1,03 (95% CI 0,86-1,22), p=0,73, niet significant).(17)

De Elderly ACS 2 trial vergeleek clopidogrel (75 mg een maal daags) (n=730, 39% vrouw) met prasugrel (5 mg een maal daags) (n=713, 41% vrouw), beide in combinatie

met ASA (75 tot 100 mg per dag) in patiënten ouder dan 74 jaar (mediane leeftijd 80 jaar) met ACS die PCI ondergingen, gemiddelde follow-up: 12,1 maanden. Clopidogrel was even effectief als prasugrel in het voorkomen van overlijden, myocardinfarct, invaliderende CVA en heropname voor cardiovasculaire oorzaken of bloeding binnen 1 jaar (incidentie primaire eindpunt 16,6% clopidogrelgroep versus 17% prasugrelgroep, HR: 1,007 (95% CI 0,78-1,30), p=0,955). (6)
In een retrospectieve analyse van de Elderly ACS 2 werd gekeken naar de tijd tussen de PCI en het moment waarop de ischemische events (overlijden door cardiovasculaire oorzaak, myocardinfarct, invaliderende CVA) of bloedingen optraden. (18) Zowel de ischemische events als de bloedingen traden het vaakst op in de eerste 4 dagen na de PCI (respectievelijk 0,97 en 0,47 events per 100 patiëntdagen). In de tijd daarna nam de kans op een ischemisch event of bloeding exponentieel af. In de clopidogrel arm werden meer ischemische events gerapporteerd (n=60) in vergelijking met de prasugrel arm (n=48), het aantal bloedingen was ongeveer gelijk (n= 20 voor clopidogrel en n= 29 voor prasugrel). Terwijl in de eerste 4 dagen de verschillen in ischemische events en bloedingen niet significant verschillend waren tussen clopidogrel en prasugrel, was in de periode 4 tot 30 dagen na de PCI het risico op ischemische events voor clopidogrel behandelde patiënten hoger (verschil 0,088; 95% CI, 0,069–0,106; P_{adj}<0,001), terwijl het risico op bloedingen niet statistisch significant hoger was voor prasugrel (0,014; 95% CI, 0,021–0,007; P_{adj}=0,35). In de periode na 40 dagen bleef het risico op een ischemisch event gedurende clopidogrel behandeling verhoogd terwijl de kans op een bloeding hoger werd in de prasugrel groep (verschillen zijn niet statistisch significant).

In de TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) zijn 13.608 patiënten met een matig tot hoog risico ACS, die een PCI ondergingen, geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 61 jaar (26% vrouw) met 13% van de patiënten ouder dan 75 jaar. Patiënten werden behandeld met een oplaaddosis van 60 mg prasugrel of 300 mg clopidogrel en een onderhoudsbehandeling gedurende 6 tot 15 maanden van 10 mg prasugrel of 75 mg clopidogrel gecombineerd met ASA (dosering variërend van 75 tot 162 mg). Een post hoc subgroep analyse liet zien dat patiënten jonger dan 65 jaar een voordeel van de behandeling met prasugrel (minder dood veroorzaakt door cardiovasculaire oorzaken, niet fataal MI en niet fatale CVA) hadden ten opzichte van clopidogrel (HR 0,80; 95% CI, 0,71-0,89; P<0,001). Bij het stijgen van de leeftijd werd het verschil met clopidogrel kleiner tot er bij patiënten ouder dan 75 jaar geen significant verschil in effectiviteit meer kan worden aangetoond.(27)

Patiënten met een ACS die een PCI ondergingen, kregen na een oplaaddosis van 20 mg prasugrel en 300 mg clopidogrel, een jaar behandeling met 3,75 mg prasugrel (n=42.735, gemiddelde leeftijd 69±12 jaar, 24% vrouw) of 75 mg clopidogrel (n=20.002, gemiddelde leeftijd 71±12 jaar, 26% vrouw) gecombineerd met ASA. Patiënten en resultaten werden verkregen door selectie uit het Japanse PCI register. Van de geïdentificeerde patiënten gebruikte 68,1% prasugrel en 31,9% clopidogrel. Van de 62.737 patiënten konden 12.016 gematchte paren (24.032 patiënten; leeftijd 69,4 ± 12,2 jaar; vrouwen 24,9%) worden gemaakt. In de gematchte analyse was er geen significant verschil tussen prasugrel (n=5808) en clopidogrel (n=5808) in reductie van mortaliteit (OR 1,11, 95% CI 0,89–1,38; p=0,371) en stenttrombose (OR 1,29, 95% CI 0,73–2,30; p=0,387).(23)

Patiënten met een ACS, die een PCI ondergingen, kregen na een oplaaddosis van 20 mg prasugrel en 300 mg clopidogrel, gedurende een half jaar tot een jaar een dagelijkse behandeling met 3,75 mg prasugrel (n=685, mediane leeftijd 65 jaar, spreiding 32-95 jaar, 24% >75 jaar, 22% vrouw) of 75 mg clopidogrel (n=678, mediane leeftijd 66 jaar, spreiding 32-93 jaar, 22% >75 jaar, 21% vrouw). De reductie van cardiovasculaire events (cardiovasculaire dood, niet fataal hartinfarct of niet fataal herseninfarct) na een half jaar en een jaar was niet significant verschillend (HR 0,77, 90% CI 0,56-1,07 respectievelijk HR 0,85, 90% CI 0,62-1,16). In alle enkelvoudige eindpunten, zoals hartinfarct, herseninfarct of stent trombose waren er geen significante verschillen. Ook bij de analyse van patiënten ≥75 jaar waren er na een half jaar geen significante verschillen in het samengesteld eindpunt (HR 0,90, 90% CI 0,48-1,68).(24)

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseninfarct
In een systematische review en meta-analyse van 5 studies werd het effect van secundaire preventie van ASA (102-325 mg/dag) bij 15.064 patiënten met een doorgemaakt TIA of herseninfarct en clopidogrel (75 mg) bij 14.293 patiënten vergeleken. De gemiddelde leeftijd in de studies varieerde van 64,5 jaar tot 77,6 jaar, het percentage vrouwen varieerde van 27% tot 52%. Het relatieve risico voor het optreden van MACCE (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) liet een statistisch significante risico reductie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen (RR 0,72 (95% CI, 0,53–0,97)) in het voordeel van clopidogrel zien. Het relatieve risico voor het optreden van een CVA (ischemisch en bloedig) was 0,76 (95% CI 0,58-0,99) in het voordeel van clopidogrel. Het relatieve risico op een nieuw ischemisch CVA was 0,72 (95% CI 0,55-0,94) in het voordeel van clopidogrel. Dood door enige oorzaak was niet verschillend tussen ASA en clopidogrel (RR = 1,00 (95% CI 0,74-1,35)). (25)

De MATCH trial vergeleek clopidogrel (75 mg) monotherapie (n=3802) met clopidogrel (75 mg) i.c.m. ASA (75 mg) (n=3797) gedurende 18 maanden bij patiënten met een recente ischemische CVA. Gemiddelde leeftijd was 66,5 (9,9) jaar in de clopidogrel + ASA groep en 66,1 (9,9) in de clopidogrel monotherapie groep. Toevoeging van ASA aan de behandeling met clopidogrel zorgde niet voor significante vermindering van vasculaire events (relatieve risicoreductie: 6,4% (95% CI -4,6%-16,3), p=0,244). (21)

De PRoFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol+ASA (onbekende dosering) (n=10181) bij patiënten met een recente ischemische CVA (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar). Gemiddelde follow-up 2,5 jaar. Bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar behandeld met ASA + dipyridamol werd bij 347/3652 (9,5%) opnieuw een beroerte gerapporteerd bij patiënten met clopidogrel monotherapie bij 348/3750 (9,3%) patiënten. In de groep van patiënten ouder dan 75 behandeld met ASA + dipyridamol werd 214/1923 (11,1%) opnieuw een beroerte gerapporteerd bij de groep behandeld met clopidogrel was dit 199/1875 (10,6%). Het verschil is niet significant, maar wordt wel groter met het stijgen van de leeftijd. (7)

Secundaire preventie na doorgemaakt myocardinfarct en perifeer arteriële aandoeningen.
Voor deze specifieke indicatie zijn geen studies bij ouderen beschikbaar.

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?
Het NNT bij ouderen ≥70 jaar (uit de COMMIT trial) na een myocardinfarct met ECG afwijkingen is 77 na 4 weken (absolute risicoreductie voor het voorkomen van overlijden, her-infarct of CVA is 1,3%). (15)

In de gehele populatie is het NNT als volgt: (26)

- Secundaire preventie voor patiënten met ACS of TIA/herseninfarct in de voorgeschiedenis:
    - Voorkomen van een cardiovasculair probleem: 50
    - Voorkomen van een niet-fatale hartaanval: 77
    - Voorkomen van een niet-fatale CVA: 200
    - Voorkomen van overlijden: 333
- Clopidogrel toegevoegd aan ASA tijdens en na ACS of een stentprocedure:
    - Voorkomen van een niet-fatale hartaanval of CVA: 27

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?
Time to benefit is 3-7 dagen.(2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?
Niet bekend.

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 reviews en of meta-analysen bij ouderen.

Placebogecontroleerde studies
De COMMIT trial vergeleek clopidogrel (n=22961) met placebo (n=22891), beide in combinatie met ASA bij patiënten met symptomen van een myocardinfarct met ECG afwijkingen (leeftijd 61,3 ± 11,9 jaar, n(≥70 jaar)=11934). In de subgroep met patiënten ouder dan 70 jaar was het percentage van ernstige bloedingen en cerebrale bloedingen vergelijkbaar tussen de twee groepen (0,84% vs. 0,72%, p=0,48). (15)

Studies in vergelijking met of i.c.m. met acetylsalicylzuur
In een systematische review en meta-analyse van 5 studies werd het effect van ASA (102-325 mg/dag, n=15.064) en clopidogrel (75 mg, n=14.293) vergeleken bij patiënten met een doorgemaakte TIA of herseninfarct. De gemiddelde leeftijd in de studies varieerde van 64,5 jaar tot 77,6 jaar, het percentage mannen varieerde van 48% tot 73%. Het relatieve risico voor het optreden van een bloeding was 0,57 (95% CI 0,45-0,74) met minder bloedingen voor de clopidogrel behandelde patiënten. (25)

De MATCH trial vergeleek clopidogrel monotherapie (n=3802) met clopidogrel i.c.m. ASA (n=3797) bij patiënten met een recente ischemische CVA (leeftijd 66,1± 9,9 jaar, n≥65 jaar=4537), behandelduur 18 maanden. Toevoeging van ASA aan de behandeling

met clopidogrel zorgde voor significant hoger risico op bloedingen (2,6% vs. 1,3%, absolute risicoverhoging: 1,3% (95% CI 0,6%-1,9), p=<0,0001). (21)

De PRoFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol/ASA(n=10181) bij patiënten met een recente ischemische CVA (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar), gemiddelde follow-up 2,5 jaar. Er traden significant meer bloedingen op in de dipyridamol/ASA groep dan in de patiënten in de clopidogrel groep (4,1% vs. 3,6%, HR: 1,15 (95% CI 1,00-1,32)). (7)

Studies in vergelijking met ticagrelor of prasugrel
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.(16)

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±4.6 versus 80,9±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.(28)

De TRILOGY trial vergeleek clopidogrel (oplaad dosis 600 mg; onderhoudsdosis 75 mg; n=1040) met prasugrel (oplaaddosis 30mg; onderhoudsdosis 5 mg; n=1043), beide in combinatie met ASA (≤100 mg) bij patiënten ouder dan 75 jaar met acuut coronair syndroom (instabiel angina pectoris of NSTEMI) (mediane leeftijd 79,0 jaar). Er werd geen verschil gezien in het aantal ernstige bloedingen tussen prasugrel en clopidogrel in patiënten ≥75 jaar (1,8% vs. 1,8%, HR: 1,09 (95% CI 0,57-2,08), p=0,79). Wel werden er significant meer ernstige bloedingen gezien bij patiënten ≥75 jaar ten opzichte van patiënten <75 jaar (1,8% vs. 1,0%, HR: 2,15 (95% CI 1,44-3,20), p=<0,01). (17)

De Elderly ACS 2 trial vergeleek clopidogrel (oplaaddosis 300–600 mg; onderhoudsdosis 75 mg; n=730) met prasugrel (oplaaddosis 30mg; onderhoudsdosis 5 mg; n=713), beide in combinatie met ASA (onderhoudsdosis 75-100 mg) bij patiënten ouder dan 74 jaar met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergaan (mediane leeftijd 80 jaar), gemiddelde follow-up 12 maanden. Bloedingen (Bleeding Academic Research Consortium type 2 en hoger) kwamen vaker voor in de patiënten behandeld met prasugrel ten opzichte van clopidogrel, maar dit verschil was niet significant (4,1% vs. 2,7%, odds ratio: 1,52 (95% CI 0,85-3,16, p=0,18). (6)

De POPular AGE trial, een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten van 70 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 77 jaar) includeerde patiënten met NSTE-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).(19)

Een studie van Akita uit 2020 vergelijkt behandeling met clopidogrel (n=62.737gemiddelde leeftijd 69.4 ± 12.2 jaar; 24,3% vrouw) met prasugrel (n=13.608, gemiddelde leeftijd 61 jaar, 26% vrouw, 13%>75 jaar) vanuit een Japanse database van patiënten die PCI ondergingen voor ACS. De subgroepanalyse van gematchte controles van oudere patiënten (N= 24.032, gemiddelde leeftijd 70.7±11.8 en 25,8% vrouw) meldt een significant verhoogd bloedingsrisico van een gereduceerde dosis prasugrel 3,75 mg per dag ten opzichte van de standaard dosis clopidogrel 75 mg per dag (naast een behandeling met ASA, dosis niet vermeld). Bij 3,75 mg/dag prasugrel: Odds Ratio (OR) 1,65; 95 CI; 1,10–2,51 (p=0,016) en bij 10 mg/dag prasugrel OR 1,32 (95% CI 1,03-1,68, p=0,0323) (23)

In een andere studie met een lage dosering prasugrel (3,75 mg/dag) was er volgens de auteurs een vergelijkbare incidentie bij patiënten ≥75 jaar van belangrijke bloedingen: 3,6% (n=6/165) bij prasugrel en 4,1% (n=6/148) bij clopidogrel (geen statistiek verstrekt). In de totaal bestudeerde populatie (n=1363, gemiddelde leeftijd 65 jaar, spreiding 32-95 jaar, 21% vrouw) was er geen significant verschil in ernstige bloedingen: HR 0,82 (95% CI 0,39-1,73). (24)

Algemeen
Vaak (1–10%): hematoom, epistaxis, gastro-intestinale bloeding. Diarree, buikpijn, dyspepsie. Kneuzing. Bloeding op plaats van medicijninjecties.(1)

Eudravigilance:
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: supraventriculaire tachycardie; occlusie van coronaire arterie; functiestoornis linker ventrikel; bleekheid.

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
Bloeding is de reactie die het vaakst werd gerapporteerd zowel tijdens klinische studies als in de post-marketing ervaring, meestal tijdens de eerste maand van de behandeling.(1)

Uit de placebo gecontroleerde studies i.c.m. ASA is berekend dat de number needed to harm (m.b.t. bloedingen) voor ouderen tussen de 1 en 33 ligt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?
In de TRILOGY ACS trial werden significant meer ernstige bloedingen gezien bij patiënten≥75 jaar ten opzichte van patiënten <75 jaar (1,8% vs. 1,0%, HR: 2,15 (95% CI 1,44-3,20), p=<0,01). (17)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?
Ja: EUPAS29177
Dual antiplatelet therapy for prolonged secondary prevention of acute coronary events. (Studie periode van 2019 tot 2020)

Ja: NCT02086019
Revascularisation or Medical Therapy in Elderly Patients With Acute Anginal Syndromes (RINCAL). (Studie periode van 2014 tot 2020)

Anticholinerge effecten: Zelden: verwardheid.

Delier: Zelden: hallucinaties en verwardheid.

Duizeligheid: Bij minder dan 1%: duizeligheid. Zelden: vertigo.

Valneiging en/of motorische functie: Duizeligheid kan optreden. Het valrisico kan worden vergoot.

Sedatieve effecten: Niet gemeld.

Orthostatische effecten: Niet gemeld.

Invloed op voedselinname: Bij 1-10% van de patiënten: buikpijn, diarree en dyspepsie. Bij minder dan 1%: flatulentie, misselijkheid, braken, obstipatie.

Hemostase: Clopidogrel beïnvloed de stollingscascade door irreversibele blokkade van de P2Y12-ADP-receptor en voorkomt daardoor de door ADP geïnduceerde trombocytenaggregatie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: Bloedingen. Zeer zelden: Kounis-syndroom (vasospastische allergische angina/ allergisch hartinfarct) in het kader van een overgevoeligheidsreactie te wijten aan clopidogrel.

Cognitie: Niet gemeld.

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

Intoleranties en/of allergieën: geen bekend. In PRoFESS hadden patiënten die nieuw startten met ASA en dipyridamol een hogere kans tot het stoppen van de medicatie dan patiënten die nieuw startten met clopidogrel. Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de ASA en dipyridamol groep bij 6% van de patiënten en in de clopidogrelgroep bij 1%. Ook de therapietrouw was in PRoFESS hoger bij patiënten die clopidogrel gebruikten dan in patiënten die ASA en dipyridamol gebruikten. (11)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?
Clopidogrel is substraat voor CYP2C19, en ook voor CYP3A4, CYP1A2 en CYP2B6. Clopidogrel remt OATP1B1. De glucuronidemetaboliet remt CYP2C8. (8)

Relevant:
- Toename clopidogrel: tipranavir kan de werking versterken.
- Afname clopidogrel: de vorming van de actieve thiolmetaboliet door CYP2C19 wordt verminderd door (es)omeprazol, hierdoor wordt het trombocytenaggregatieremmende effect mogelijk verminderd. Hetzelfde geldt voor atazanavir, cobicistat, etravirine en ritonavir.
- Clopidogrel verhoogt de concentratie van: repaglinide.

Niet relevant:
- Het trombocytenaggregatieremmende effect kan afnemen door atorvastatine, erytromycine, ketoconazol en simvastatine.
- Het trombocytenaggregatieremmende effect kan toenemen door rifampicine.
- De concentratie van paclitaxel en rosuvastatine kan stijgen.

Geen interactie:
- In de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor interactie met acetylsalicylzuur, fluconazol, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine, moclobemide, oxcarbazepine, pravastatine en voriconazol.

Niet beoordeeld:
- Pantoprazol verlaagt de vorming van de actieve thiolmetaboliet in geringe mate, maar kan worden gecombineerd met clopidogrel.
- Morfine verlaagt de Cmax en AUC van de actieve metaboliet met ong. 34%; het effect hiervan op de remming van de trombocytenaggregatie is onduidelijk. (8)

Het interactiepotentieel
Het interactiepotentieel is middel groot.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?
Niet van toepassing.

Farmacokinetiek en dynamiek
Clopidogrel is een pro drug. De actieve thiolmetaboliet, 2-oxo-clopidogrel, blokkeert de P2Y12-ADP-receptor irreversibel en voorkomt daardoor de door ADP geïnduceerde trombocytenaggregatie. (8)

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid ong. 50%. Twee uur na inname is geen clopidogrel aantoonbaar in plasma, het wordt voor ong. 85% gemetaboliseerd tot een inactieve metaboliet. Voor een klein deel wordt de actieve thiolmetaboliet gevormd door oxidatie van clopidogrel tot 2-oxo-clopidogrel, gevolgd door hydrolyse. In vitro verloopt de vorming van de actieve metaboliet via CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 en CYP2B6. (8)

De C_{max} van de actieve metaboliet wordt na 30-60 min bereikt, en is 2x zo hoog na een enkele oplaaddosis van 300 mg dan na 4 dagen behandeling met de onderhoudsdosis van 75 mg. (8)

De plasma-eiwitbinding van de inactieve metaboliet is ong. 94%, die van clopidogrel ong. 98% (8).

Clopidogrel wordt voor ong. 50% uitgescheiden met de urine en voor ong. 46% met de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve thiometaboliet is ca 30 minuten en van de inactieve metaboliet is 8 uur (8).

De werking begint na 2-6 uur en bereikt een 'steady state' tussen dag 3 en dag 7. De werkingsduur is gelijk aan de levensduur van trombocyten, namelijk 7-10 dagen. (8)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?
Niet specifiek bij ouderen.
Na eenmalige orale dosis van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaspiegels van onveranderd clopidogrel (ongeveer 2,2-2,5 ng/ml) trad op na ongeveer 45 minuten na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg is de halfwaardetijd van clopidogrel ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg 8 uur. (1)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?
Niet specifiek bij ouderen. Piekplasmaspiegels en eliminatiehalfwaardetijd conform getallen bij eenmalige dosis hierboven.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?
De halfwaardetijd van clopidogrel is ca 6 uur en de halfwaardetijd van de meest voorkomende metaboliet ca 8 uur. Bij een eenmaal daagse toediening is er geen drug accumulatie te verwachten. Wel wordt clopidogrel voor ca 50% uitgescheiden met de urine. In het geval van nierinsufficiëntie kan dit verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden voor het gebruik van clopidogrel bij patiënten met een verminderde nierfunctie. (1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?
Clopidogrel heeft een zeer hoog extractieratio in de lever (93%).(22)

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid ong. 50%. Twee uur na inname is geen clopidogrel aantoonbaar in plasma, het wordt voor ong. 85% gemetaboliseerd tot een inactieve metaboliet. Voor een klein deel wordt de actieve thiolmetaboliet gevormd door oxidatie van clopidogrel tot 2-oxo-clopidogrel, gevolgd door hydrolyse. In vitro verloopt de vorming van de actieve metaboliet via CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 en CYP2B6. (8)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutic drug monitoring of lab controle gewenst?
Controle van het bloedbeeld wordt geadviseerd bij symptomen van een bloeding, en tijdens de eerste weken van de behandeling bij bloedingsrisico door trauma, chirurgie of

andere pathologische omstandigheden, en bij combinatie met andere antitrombotica, NSAID's of SSRI's. (8)

Verder kan genotypering van CYP2C19 van belang zijn: (3)

- Poor metabolizers: de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet kan verlaagd zijn; bij PCI, CVA of TIA wordt geadviseerd clopdigrel te vermijden en een alternatief te zoeken. In overige gevallen wordt de mate van trombocytenaggregatieremming bepaald en bij een slechte respons zo nodig een alternatief gegeven.
- Intermediate metabolizers: de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet kan verlaagd zijn; kies bij PCI, CVA of TIA voor een alternatief middel of een dosisverhoging tot 150 mg per dag (bij een oplaaddosis van 600 mg), in overige gevallen is geen actie nodig;
- Ultrarapid metabolizers: de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet kan verhoogd zijn, maar dit is klinisch niet relevant.

Er is nog geen advies geformuleerd voor genotypering voor start van clopidogrel.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1 College ter beoordeling van Geneesmiddelen; Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Clopidogrel [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,%5C%5C,N,N,N,,,%5CB01AC04%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,%5C%5C,1,PRODA,10,N [Accessed 31-10-2021]

2 Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie-2020_0.pdf [Accessed 18th August 2021]

3 KNMP. Kennisbank. Clopidogrel. [Internet] Available from: www.kennisbank.knmp.nl [Accessed 2nd March 2020] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.

4 Kennisdocument 'minderen en stoppen van medicatie': Trombocytenaggregatieremmers (onderdeel MDR Polyfarmacie bij ouderen; NVKG/NHG) op 11-3-2021 geraadpleegd via: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Trombocytenaggregatieremmers_0.pdf

5 Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst clopidogrel. [Internet] Available from: clopidogrel (farmacotherapeutischkompas.nl) [Accessed 8-10 2021]

6 Savonitto et al. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. Circulation. 2018 Jun 5;137(23):2435-2445.

7 Sacco et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1238-51.

8 Clopidogrel, Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank, geraadpleegd op 02-03-2020

9 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]

10 G. Roth, N. Morden, W. Zhou, et al. Clopidogrel Use and Early Outcomes among Older Patients Receiving a Drug Eluting Coronary Artery Stent. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 January 1; 5(1): 103–112. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962704.

11 Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding. Federatie Medisch Specialisten. Geraadpleegd op 2020-07-17

12 GIP-databank 2020, geraadpleegd op 15-11-2021.
13 Yusuf et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-segment Elevation. N Engl J Med. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
14 Sabatine et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction With ST-segment Elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179-89.
15 Chen et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin in 45,852 Patients With Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-Controlled Trial. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
16 Husted 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. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 Sep 1;5(5):680-8.
17 Roe et al. Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Managed Without Revascularization: Insights Into the Safety of Long-Term Dual Antiplatelet Therapy With Reduced-Dose Prasugrel Versus Standard-Dose Clopidogrel. Circulation. 2013 Aug 20;128(8):823-33.
18 Crimi et al. Time Course of Ischemic and Bleeding Burden in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Randomized to Low-Dose Prasugrel or Clopidogrel. J Am Heart Assoc. 2019 Jan 22;8(2):e010956.
19 Gimbel 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. The Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1374-1381
20 EMA. EPAR Plavix [Internet]available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/plavix-epar-scientific-discussion_en.pdf [Accessed 30-10-2021]
21 Diener et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
22 NHG-STANDAARD Beroerte M103. Versie 2.0. April 2018
23 Akita K, Inohara T, Yamaji K, et al. Impact of reduced-dose prasugrel vs. standard-dose clopidogrel on in-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in 62.737 patients with acute coronary syndromes: a nationwide registry study in Japan. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2020,6:231–238.
24 Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome. The PRASFIT-ACS study. Circ J 2014,78:1684-1692.
25 Paciaroni M, Ince B, Hu B, et al. Benefits and risks of clopidogrel vs. aspirin monotherapy after recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasular Therapeutics 2019;ID 1607181.
26 TheNNT. [Internet] Available from: https://www.thennt.com/nnt/clopidogrel-added-to-aspirin-during-and-after-a-coronary-event-or-stenting/ AND https://www.thennt.com/nnt/clopidogrel-for-cardiovascular-prevention-after-prior-heart-attack-or-stroke/ [Accessed 9th June 2022]
27 Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients

with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007,357:2001-15.
28 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.