

# Clopidogrel Across Spectrum of CAD



**Acute STEMI      UA/NSTEMI      PCI      Long-term 2° (1°) prevention**

**CLARITY\***

**CURE†**

**CREDO†**

**CAPRIE§**  
*Lancet 1996*

**CHARISMA†**

**COMMIT†**  
**(CCS-2)**

**CLARITY**  
↓20%CV death/MI/  
re-isch  
**COMMIT**  
↓9%death/MI/stroke

↓18.4%CV  
death/MI/  
stroke

↓26.9%  
death/MI/  
stroke

↓8.7% risk  
reduction  
death/MI/  
stroke

↓7%CV  
death/MI/  
stroke

**STEMI**

**UA/NSTEMI**

**PCI**

**MI/Stroke/PAD**

**High-Risk  
Vascular Disease**

**30 Days  
+ Benefit**

**1 Year  
+ Benefit**

**1 Year  
+ Benefit**

**1-3 Years  
+ Benefit**

**Up to 3.5 years  
Benefit in symptomatic  
patients only**

\*Clopidogrel vs. placebo. †Clopidogrel + ASA. §Clopidogrel vs. ASA.

# Resistencia a Clopidogrel

- No hay una definición clara pues se puede entender como “**Resistencia clínica**” en la situación de aparición de un evento isquémico estando en tratamiento con clopidogrel y “**Resistencia de laboratorio**” en el caso de presentar menor inhibición de la función plaquetar que la esperada.
- Otra definición se refiere al cambio absoluto en la agregación plaquetar **menor del 10%** antes y después de la administración de clopidogrel en respuesta a 5  $\mu\text{mol/L}$  de ADP.

# OASIS-7 study design



Patients with UA/NSTEMI planned for early invasive strategy, ie, intend for PCI as early as possible within 24 hrs

**RANDOMIZE**

## **Clopidogrel high-dose group**

Clopidogrel 600 mg loading dose Day 1 followed by 150 mg from Day 2 to 7; 75 mg from Day 8 to 30

## **Clopidogrel standard-dose group**

Clopidogrel 300 mg (+ placebo) Day 1 followed by 75 mg (+ placebo) from Day 2 to 7; 75 mg from Day 8 to 30

**RANDOMIZE**

### **ASA low-dose group**

At least 300 mg Day 1;  
75-100 mg  
from Day 2 to 30

### **ASA high-dose group**

At least 300 mg Day 1;  
300-325 mg  
from Day 2 to 30

**RANDOMIZE**

### **ASA low-dose group**

At least 300 mg Day 1;  
75-100 mg  
from Day 2 to 30

### **ASA high-dose group**

At least 300 mg Day 1;  
300-325 mg  
from Day 2 to 30

PCI = percutaneous coronary intervention.

UA/NSTEMI = unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction.

# RECOMENDACIONES

Es indicación **Ila** la dosis de mantenimiento de **150 mg/día** en pacientes en quien la trombosis subaguda del stent puede ser catastrófica como en **tronco no protegido o bifurcación de la DA** en quienes la IPA es menor del 50% aunque no se especifica el método analítico

# ESTUDIO PREPAIR

- Estudia pacientes que van a recibir IPC de forma **electiva** ya que la dosis óptima de clopidogrel no se conoce. Esto puede ser por limitada absorción y además se conoce un efecto acumulativo del fármaco.

300 mg >15 h antes  
75 mg en la mañana del IPC.

Grupo 1

600 mg la mañana del IPC > 2 horas antes.

Grupo 2

600 mg > 15 horas antes  
600 mg > 2 horas antes del IPC.

Grupo 3

# RESULTADOS

- Se observó la mayor antiagregación con la **doble dosis de 600 mg** de clopidogrel.
- La dosis de **300 mg más 75 mg** es similar a la de 600 mg dados 2 horas antes del IPC.
- La explicación es que con la doble estrategia se aumentan los niveles en sangre del **metabolito activo** ya que parece haber una limitación de la absorción intestinal con 600 mg y además de que se inhiban de forma más completa los **P2Y<sub>12</sub>** se pueden bloquear otros receptores que inhiban la agregación como los **P2Y<sub>1</sub>**.

# GRAVITAS



Successful PCI with DES without major complication or GP IIb/IIIa use

N ~ 6600

Post-PCI VerifyNow P2Y12 assay (PRU) 12-24 hours post-PCI

Yes

PRU  $\geq$  230?

No

Responder

Nonresponder

Random selection

A

N = 1100

B

N = 1100

C

N = 583

**“Tailored therapy”**  
clopidogrel 150 mg/day

**“Standard therapy”**  
clopidogrel 75 mg + placebo/day

**“Standard therapy”**  
clopidogrel 75 mg + placebo/day

Clinical follow-up and VerifyNow assessment at 30 days, 6 months

Primary end point: 6 month CV death, nonfatal MI, ARC def/prob stent thrombosis

# Antiplatelet therapies in ACS



- ADP-antagonists
  - Oral
    - Clopidogrel – indirect agent, dosing trials
    - Prasugrel – indirect agent
    - AZ-6310 – direct competitive agent
  - IV
    - Cangrelor – direct competitive agent
- Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
- Thrombin receptor antagonist (TRA)



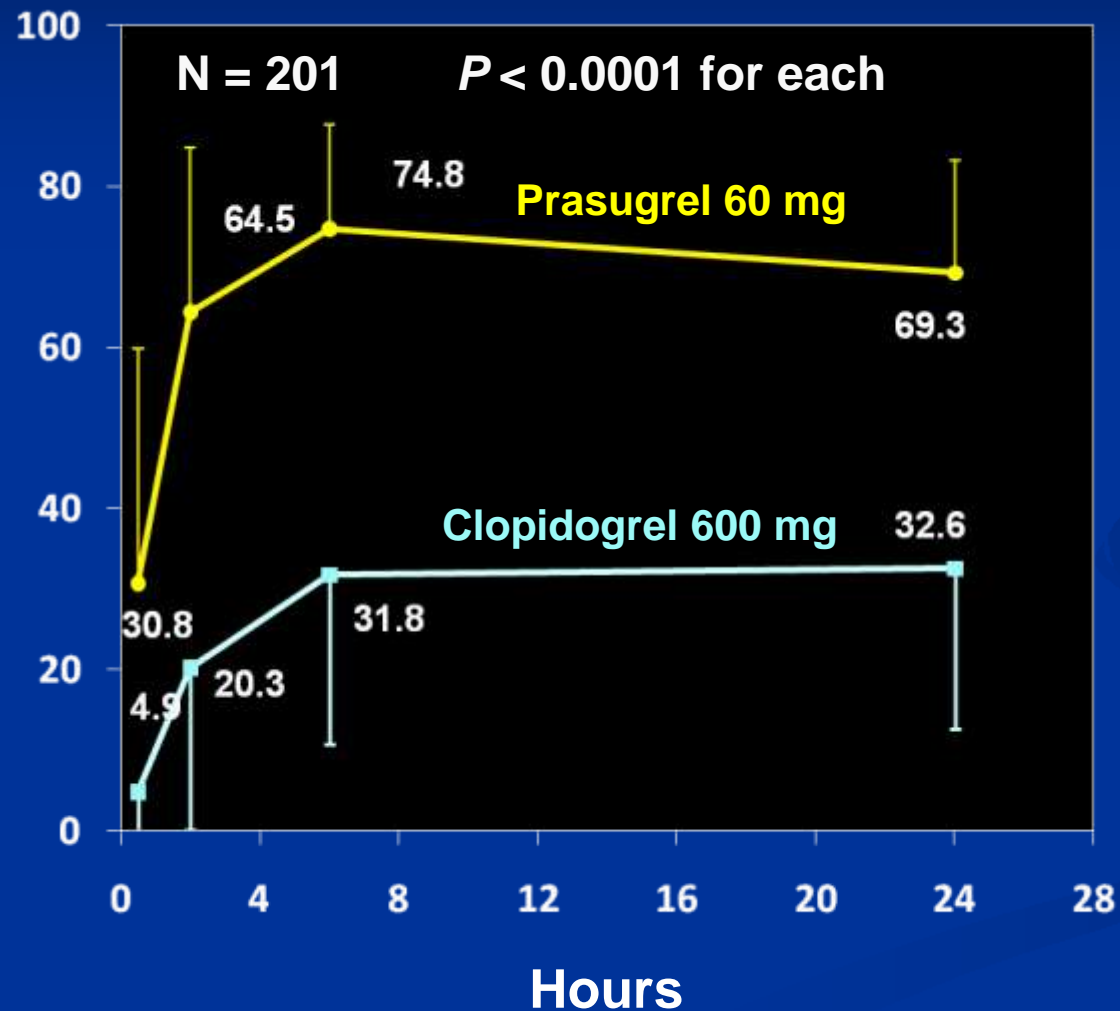




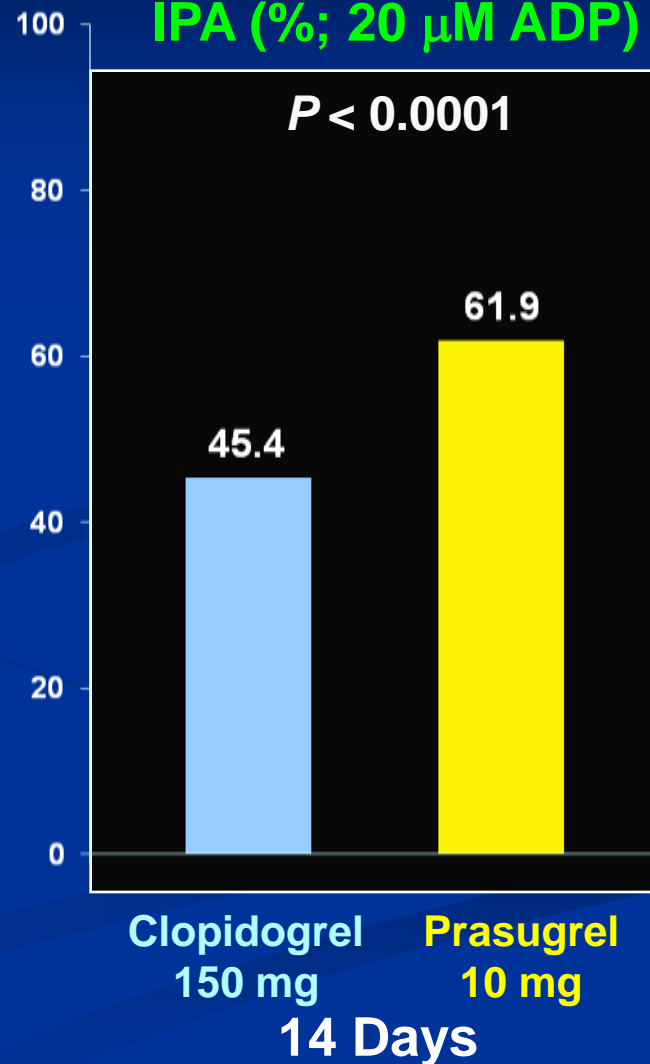
# Comparison with higher dose clopidogrel



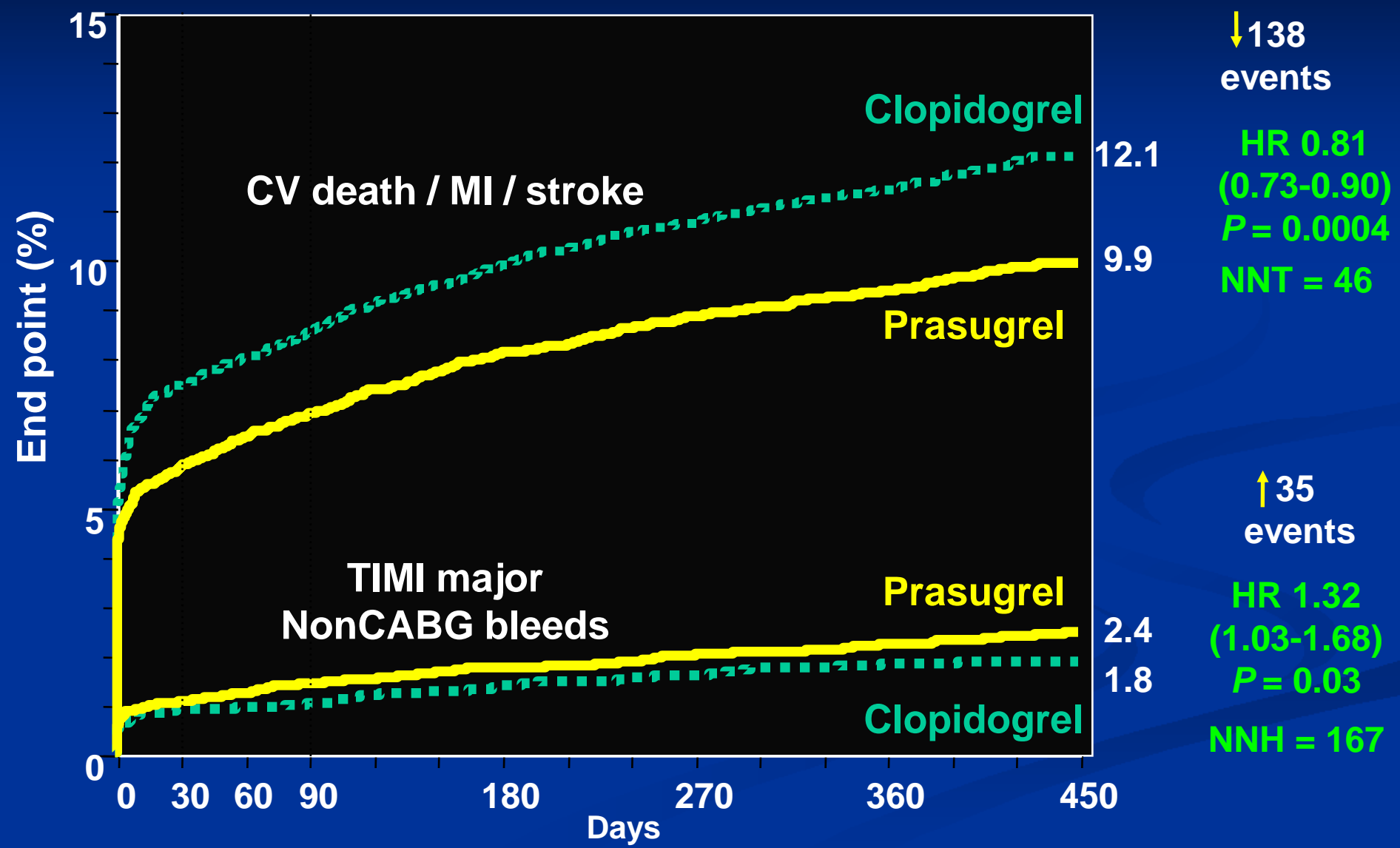
IPA (%; 20  $\mu$ M ADP)



IPA (%; 20  $\mu$ M ADP)



# Balance of efficacy and safety



↓ 138 events

HR 0.81  
(0.73-0.90)  
P = 0.0004  
NNT = 46

↑ 35 events

HR 1.32  
(1.03-1.68)  
P = 0.03  
NNH = 167



**Patients:** ACS, moderate-high risk  
UA/NSTEMI/STEMI  
PCI, medically managed, or CABG  
All receiving ASA  
clopidogrel treated\* or naïve

**N = 18,000 pts**

**Clopidogrel**

If pretreated, no additional load;  
if naïve, standard 300 mg load,  
then 75 mg/d maintenance;  
additional 300 mg permitted pre-PCI

**AZD6140**

180 mg load, then  
90 mg/d maintenance;  
additional 90 mg pre-PCI

**12 month maximum exposure**

(Min = 6 mo, max = 12 mo, mean = 11 mo)

**Primary end point: CVD/MI/stroke**

**Secondary end point: CVD/MI/stroke/revascularization with  
PCI; CVD/MI/stroke, severe recurrent ischemia**



# CHAMPION - PLATFORM trial

PCI for ACS  
(N ~ 4400)

1:1 Double-blind, double-dummy

Cangrelor  
bolus (30 µg/kg) and  
infusion (4 µg/kg/min)

Placebo  
bolus and infusion  
(to match)

Index procedure

Study drug infusion (for at least 2 hours or  
the duration of the procedure, whichever is longer)

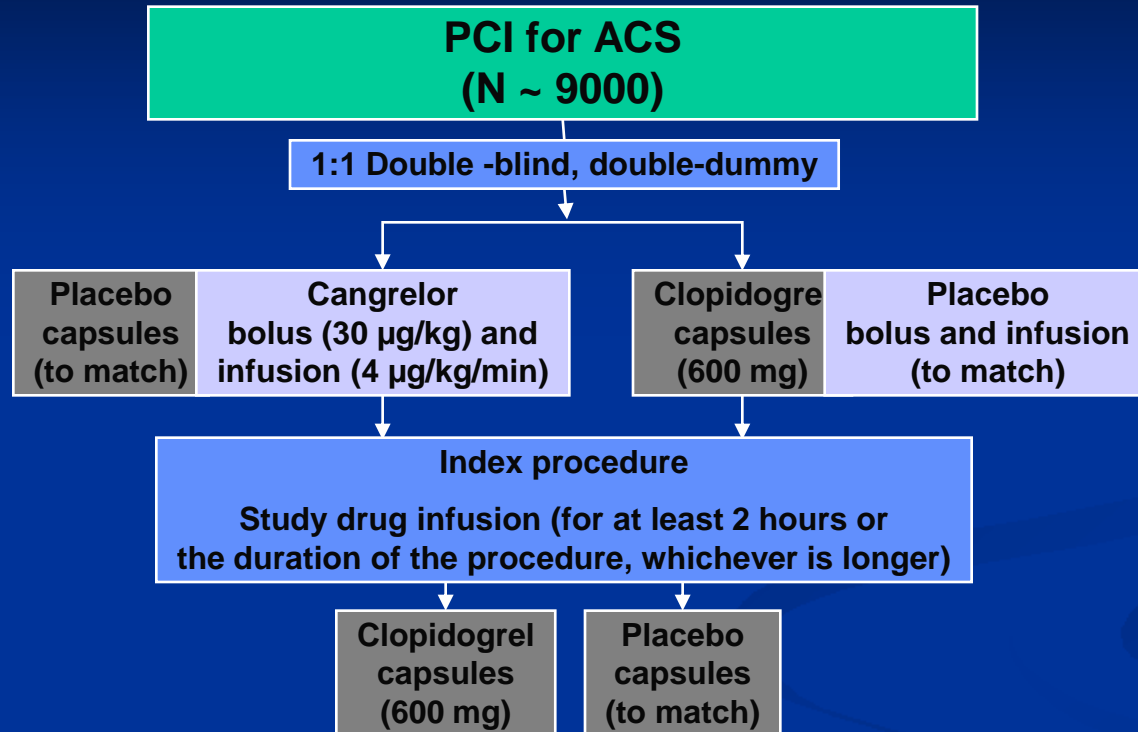
Clopidogrel  
capsules  
(standard)

Clopidogrel  
capsules  
(600 mg)

1<sup>o</sup> end point: Death, MI, and UTVR at 48 hours

2<sup>o</sup> end points:  
Death, MI, uRevasc at 30 days  
Death at 6 months and 1 year

# CHAMPION trial



**1<sup>o</sup> end point: Death, MI, and UTVR at 48 hours**

**2<sup>o</sup> end points:  
Death, MI, uRevasc at 30 days  
Death at 6 months and 1 year**