

Arzneimittel im Blickpunkt

Clopidogrel

Ausgabe 2 / 2005

Heute halten Sie die 2. Ausgabe der **Arzneimittel im Blickpunkt** in den Händen. Die erste Ausgabe war zu dem Thema Generika unter dem Titel „Arzneimittel im Fokus“ erschienen. Um eine Verwechslung mit gleichnamiger KBV-Internetseite auszuschließen, haben wir unsere Aussendung in „Arzneimittel im Blickpunkt“ umgetauft. 4- bis 6-mal pro Jahr wird unser Fachbereich zu ausgewählten Arzneimitteln oder Arzneimittelgruppen die Studien-Literatur recherchieren und Ihnen in dieser Form aufbereiten.

Wirtschaftliche Anwendung von Clopidogrel

Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel ist (wie Ticlopidin) ein ADP-Antagonist aus der Klasse der Thienopyridine. Diese Substanzklasse blockiert selektiv die Bindung von Adenosinphosphat (ADP) an seine Rezeptoren und verhindert somit Vernetzung der Thrombozyten. Clopidogrel wird als Prodrug verabreicht und durch Oxidation und nachfolgende Hydrolyse bioaktiviert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt acht Stunden. Auf Grund einer irreversiblen Hemmung werden nach Absetzen von Clopidogrel etwa 5 bis 7 Tage benötigt, um die Thrombozytenfunktion wieder herzustellen. Die Dosierung beträgt 75 mg pro Tag.

Zulassungsstatus von Clopidogrel

Nach der Fachinformation ist Clopidogrel zugelassen für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK),
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure

Der älteste und am häufigsten eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmer ist ASS. Jeder neue Thrombozytenaggregationshemmer muss sich mit ASS vergleichen lassen. Für ein signifikantes Studienergebnis ist die Wahl des Endpunktes entscheidend. Bei kombinierten Endpunkten kann bei einem insgesamt signifikant positiven Ergebnis aber nicht auf signifikante Überlegenheit in jedem einzelnen der Punkte geschlossen werden. Beispielhaft listen wir Ihnen im Folgenden einige Studien mit Clopidogrel vs. ASS und deren Ergebnisse auf.

CAPRIE – Studie (Vergleich von Clopidogrel 75 mg vs. ASS 325 mg)

Ereignisrate	Clopidogrel	ASS
Schlaganfall	7,15%	7,71% nicht signifikant
Herzinfarkt	5,03%	4,84% nicht signifikant
periphere arterielle Verschlusskrankheit	3,71%	4,86%
gesamt	5,32%	5,83%

Das Gesamtergebnis über den kombinierten Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis) war – trotz der geringen Unterschiede – auf Grund der hohen Anzahl an Patienten (19.185) **signifikant**. Die Signifikanz war aber nur bei der prädefinierten Gruppe der Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung gegeben, **bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall war keine signifikante Änderung der Endpunkte festzustellen. Auch die Gesamtmortalität war nicht verschieden.**

CURE-Studie Vergleich von Clopidogrel (Sättigungsdosis 300mg, Erhaltungsdosis 75mg/d) zusammen mit ASS (75-325mg/d) gegen ASS alleine (75-325mg/d)

Ereignisrate	Clopidogrel + ASS	ASS
Primärer Endpunkt*	9,3%	11,4%
Kardiovaskuäre Mortalität	5,1%	5,5% nicht signifikant
Gesamtmortalität	5,7%	6,2% nicht signifikant

* Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Myokardinfarkten oder Schlaganfällen)

Die Signifikanz des primären Endpunktes kam v.a. durch die Reduktion von nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkten zustande. Die kardiovaskuläre sowie die Gesamtmortalität unterschieden sich nicht signifikant. Ein maximaler Nutzen zeichnete sich überdies nur innerhalb der ersten drei Monate ab. Dies ist auch in den Fachinformationen zu Plavix und Iscover so vermerkt.

CLARITY-Studie (Randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie mit 3.491 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI); Clopidogrel + ASS und evtl. Heparin versus Placebo + ASS und evtl. Heparin)

Ereignisrate	Clopidogrel + ASS	Placebo + ASS
Primärer Endpunkt ¹⁾	15 %	21,7 %
Angiografisch gesicherte Gefäßverschlüsse	11,7 %	18,4 %
Reinfarktrate	2,5 %	3,6 % nicht signifikant
Gesamtmortalität	2,6 %	2,2 % nicht signifikant

* Surrogatparameter (Ersatzmessgröße – lässt keine Rückschlüsse auf harte Endpunkte zu)

¹⁾ Kombination aus angiographisch gesichertem Gefäßverschluss, Reinfarkt vor der Angiographie oder Tod

Methodisch zweifelhaft ist die Kombination aus einem Surrogatparameter und klinisch relevanten Endprodukten. Die Signifikanz des primären Endpunktes kam nur durch die erniedrigte Verschlussrate im Verumarm zustande. Die Reinfarktrate und die Gesamtmortalität änderten sich nicht.

Zugunsten einer knappen und übersichtlichen Aufmachung unserer Information haben wir nur die wichtigsten Studien zu Clopidogrel hinsichtlich ihrer Aussagekraft dargestellt. Gerne können Sie jedoch auch die anderen Studienergebnisse bzw. weitere Daten zu allen Studien

bei unseren Pharmakotherapieberatern abrufen. Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel ist die Monosubstanz mit dem größten Umsatz im Arzneimittelbereich. In Bayern wurden hierfür im Jahre 2004 **über 60 Mio. Euro** ausgegeben. Unsere Analysen zeigen teilweise große Unsicherheit in Bezug auf **die Indikationen und die Dauer der Therapie**. Auch die Empfehlungen aus den einzelnen Kliniken sind völlig unterschiedlich, was teilweise offensichtlich auf eine Überinterpretation der Studienergebnisse zurückzuführen ist.

Kosten* (Packung zu 100 St.):	ASS 100	3 – 4 €
	Plavix/Iscover	250,49 €

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Standard zur Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall ist nach den aktuellen Leitlinien nach wie vor ASS. In Ergänzung zu den zugelassenen Indikationen leiten sich folgende Punkte aus der verfügbaren Literatur ab:

- Einsatz bei nicht-elektivem Stent** zusammen mit ASS; der maximale Nutzen ist bereits nach drei Monaten erreicht (s. Fachinfo Plavix/Iscover)
- Bei elektivem Stent** ist Clopidogrel zwar Therapiestandard, besitzt hierfür allerdings keine Zulassung
- Einsatz von Clopidogrel bei ASS - Unverträglichkeit (Allergien, Asthma, nicht: gastrointestina!!!)
- Bei gastrointestinaler Unverträglichkeit ist nach aktueller Datenlage ASS mit einem PPI besser als Clopidogrel (0,7% bei der Kombination und 8,6% unter Clopidogrel, (Francis K.L. Chan et al., New England Journal of Medicine, Vol. 352: **238-244; 2005**)
- Es besteht **keine Evidenz** zum Einsatz von **Clopidogrel bei Ereignis unter ASS**
- Bei TIA besitzt Clopidogrel keine Zulassung (→ Off-label-use)
- Es existiert keine optimale Behandlungsdauer; **Erfahrungen bestehen bis längstens 12 Monate**

Fazit:

Uns ist bekannt, dass häufig die Einstellung der Patienten in der Klinik erfolgt. Die vorgeschlagene Therapiedauer deckt sich nicht immer mit der Evidenz aus den vorliegenden Studien. Dennoch tragen Sie als weiterverordnender Vertragsarzt das gesamte finanzielle Risiko der Arzneitherapie. **Prüfen Sie bitte unbedingt die Indikation und die Dauer der Medikation!** Um sich bezüglich der Dosierung sowie der Zeitdauer abzusichern haben wir auf der letzten Seite ein **Rückfax an die Klinik** entworfen, das die wichtigsten Aspekte bezüglich der Therapie und der Wirtschaftlichkeit enthält. Damit können Sie eine vom Standard abweichende Medikation entsprechend hinterfragen und die Wirtschaftlichkeit der Verordnung sicherstellen.

* Stand: Lauer-Taxe 01.07.2005; ** unbeschichtet: 3 Monate, beschichtet: 6 Monate

Rückfrage wegen Medikationsplan

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

ich nehme Bezug auf das Entlassungsschreiben meiner Patientin / meines Patienten, Frau / Herrn, die/der bei Ihnen vom bis in stationärer Behandlung war. Der Grund meiner Rückfrage bezieht sich auf den Medikationsplan während des stationären Aufenthaltes und auf die Vorschlagliste der Medikation nach Entlassung. Demnach soll meine Patientin/mein Patient weiterhin mit **Clopidogrel** behandelt werden.

Nach der Fachinformation ist Clopidogrel indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse

- 1) bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK),
- 2) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure

Als Vertragsarzt bin ich an die Arzneimittel-Richtlinien und somit an die Wirtschaftlichkeit einer Arzneytherapie gebunden. Unter diesen Aspekten stellt sich die Wirtschaftlichkeit der Verordnung von Clopidogrel folgendermaßen dar:

- Bei **Schlaganfall**, **Herzinfarkt** und **KHK** wirkt Clopidogrel nicht (signifikant) besser als ASS.
- Es besteht derzeit keine Evidenz für **Clopidogrel** bei **ASS-Versagen** bzw. eine Kombination zusammen mit ASS.
- Beim **akuten Koronarsyndrom** mit oder ohne perkutane koronare Intervention ist die Einnahme von Clopidogrel zusätzlich zu ASS über sechs bis zwölf Wochen begründbar. Ein relevanter Zusatznutzen durch längere Einnahme lässt sich nicht sichern. Selbst die Fachinformation geht von einer **optimalen Behandlungsdauer von drei Monaten** aus.
- Bei **elektiven koronaren Stents** ist die Kombination mit ASS über zwei bis vier Wochen nach dem Eingriff Standard ("loading dose" mit 300 mg mindestens 6 Stunden vor dem Eingriff), jedoch keine zugelassene Indikation. Auch fehlen ausreichende Belege für einen relevanten Nutzen der längeren Einnahme.
- Die **TIA** ist keine zugelassene Indikation für Clopidogrel.

Im Einzelfall kann jedoch ein Abweichen von diesen Kriterien notwendig sein. Nennen Sie mir bitte die Begründung, die zu einer von den o. g. Kriterien abweichenden Medikation mit Clopidogrel führt.

Für Ihre Ausführungen bedanke ich mich schon jetzt recht herzlich.

Kollegiale Grüße.

.....
(Unterschrift und Stempel des Arztes)

Begründung für die von o. g. Kriterien abweichende Medikation mit Clopidogrel:

.....
.....