

# Bekanntmachungen

## Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

### Bekanntmachung eines Beschlusses [1032 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR)

Vom 15. Juni 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2004 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 15. Juni 2004 (BAnz. S. 19 566), in der Anlage 4 wie folgt zu ändern: Der Therapiehinweis zu Clopidogrel in der Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien wird durch den nachfolgenden Therapiehinweis zu Clopidogrel ersetzt.

Hinweis  
nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien  
„Clopidogrel  
(Plavix®, Iscover®)

#### Indikation

Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

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

Im Handel sind zwei Präparate als Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 75 mg Clopidogrel (Plavix®, Iscover®). Die Salzform ist in beiden Präparaten als Hydrogensulfat identisch.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Indikation Sekundärprophylaxe bei manifester Atherosklerose: Da die Wirksamkeitsunterschiede von Clopidogrel und ASS klinisch nicht relevant sind sowie aufgrund der hohen Kosten (s. u.) sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel nur erfolgen, wenn ASS nicht verabreicht werden kann. Wie in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien empfohlen, sollte nach wie vor ASS zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall im Sinn der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitsreaktionen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale. Das Umsetzen von ASS auf Clopidogrel aufgrund eines vaskulären Ereignisses („Versagertherapie“) ist hingegen nicht durch Studiendaten begründbar. Nicht ausreichend untersucht und unwirtschaftlich, zudem auch nicht zugelassen, ist der kombinierte Einsatz von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit transitorischer cerebraler Ischämie (TIA).

Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung führt eine Kombination von Clopidogrel und ASS zwar in einer Studie zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes, insbesondere bedingt durch die nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkte. Eine Senkung des Endpunktes Gesamtmortalität ist jedoch nicht belegt. Zudem nimmt die Rate an Blutungen, auch von schweren und lebensbedrohlichen, unter der Kombination in relevantem Maße zu. Ob sich langfristig ein positives Nutzen/Risikoverhältnis für die Kombination ergibt, ist wegen evtl. vermehrt auftretender Blutungen sehr fraglich.

#### Kosten<sup>1)</sup>

Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) ist in Form von N3-Packungen mit 100 Tabletten à 75 mg zu einem Preis von 196,29 € im Handel. Im Vergleich dazu kostet die jährliche Behandlung mit ASS bei Verordnung von N3-Packungen im günstigsten Fall zwischen 8,60 € (100 mg/Tag) und 17,50 € (300 mg/Tag).

#### Wirkungen

Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozytenaggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche. Dadurch werden die ADP-vermittelte Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplexes und die Bindung von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche unterdrückt.

#### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Clopidogrel wurde in mehreren Mortalitäts- und Morbiditätsstudien an verschiedenen Kollektiven untersucht.

1. In der CAPRIE-Studie wurden 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure (ASS) mit 75 mg/Tag Clopidogrel bei 19 185 Patienten mit ischämischen Schlaganfall, Myokardinfarkt, peripherer arterieller Erkrankung über knapp 2 Jahre verglichen. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis) trat unter Clopidogrel in 9,78% und unter ASS in 10,65% auf (RRR<sup>2)</sup> = 8%; ARR<sup>3)</sup> = 0,87%, 95%; KI<sup>4)</sup> = -1,7% bis -0,08%; p = 0,049; NNT<sup>5)</sup> = 115 für 2 Jahre, KI = 59 bis 1250). Lediglich profitierte die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung durch eine signifikante Reduktion der nichttödlichen Myokardinfarkte, während bei anderen Subgruppen der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall keine signifikante Änderung der Endpunkte festzustellen war. Ein Vergleich der Subgruppen war jedoch nicht das primäre Studienziel. Die Gesamtmortalität unterschied sich allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant (5,83% unter Clopidogrel vs. 5,96% unter ASS). Später veröffentlichte Nachauswertungen sind für den Beleg eines Nutzens in bestimmten Subgruppen nicht hinreichend, da es sich um Post-hoc-Analysen nicht prädefinierter Subgruppen handelt.
2. 12 562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhielten in der CURE-Studie randomisiert Clopidogrel (Sättigungsdosis von 300 mg, Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag) zusammen mit ASS (75–325 mg/Tag) oder ASS allein (75–325 mg/Tag). Die Behandlungsdauer war mit 3–12 Monaten nicht genau festgelegt. Nach durchschnittlich 9,4 Monaten trat der primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nichttödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) in der kombiniert behandelten Gruppe um 18% (RRR) und 2,1% (ARR) signifikant weniger auf (9,3% vs. 11,4%). Es ergab sich ein NNT-Wert von



48 Patienten. Diese Reduktion kam in erster Linie durch die geringere Inzidenz von nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkten (5,2% vs. 6,7%). Die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant (5,1% vs. 5,5%). Auch die Gesamtmortalität war nicht signifikant unterschiedlich (5,7% vs. 6,2%). Allerdings traten schwere und lebensbedrohliche Blutungen in der kombiniert behandelten Gruppe mit 3,75% vs. 2,7% bzw. 2,2% vs. 1,8% häufiger auf. Das heißt, dass es nach Behandlung von 100 bzw. 250 Patienten bei einem Patienten zur einer schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutung kommt. Die CURE-Studie konnte somit nicht beweisen, dass die kombinierte Behandlung mit Clopidogrel und ASS gegenüber ASS-Monotherapie in allen Endpunkten signifikante Überlegenheit ergab. Ein maximaler Nutzen zeichnet sich auch nur innerhalb der ersten drei Monate ab. Bei längerer Therapiedauer ist durch evtl. vermehrte Blutungen eine Änderung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses nicht ausgeschlossen.

#### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

**Unerwünschte Wirkungen:** In der CAPRIE-Studie betrug die Gesamtinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder ASS behandelt wurden, 9,3%. Die Häufigkeit schwerer Blutungen betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1,4% und in der ASS-Gruppe 1,6%. Das Blutungsrisiko steigt bei einer Kombinationsbehandlung mit ASS. Über einige Fälle mit letalem Ausgang wurde berichtet (insbesondere intrakranielle, gastrointestinale und retroperitoneale Blutungen). Gelegentlich ( $>0,1\% - <1,0\%$ ) traten Thrombozytopenien auf. Sehr selten ( $<0,01\%$ , einschließlich Einzelfälle) wurden Neutropenien beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und selten Obstipation traten bei insgesamt 15% der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten auf, gegenüber 17,6% in der ASS-Gruppe. Bei etwa 6% der Patienten unter Clopidogrel wurden Hautrötungen und selten Hautausschläge beschrieben (ASS 4,6%). Selten ( $>0,01\% - <0,1\%$ ) sind Benommenheit, Schwindel und Parästhesien.

In einer Fallserie wurden mehrere Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Clopidogrel beschrieben. Die Ereignisse traten zum Teil bereits nach wenigen Tagen, in Einzelfällen aber noch nach fast einem Jahr auf.

**Kontraindikationen:** schwere Leberfunktionsstörungen, akute Blutungen (z. B. bei Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakranielle Blutungen). Angesichts fehlender Daten bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung sollte Clopidogrel innerhalb der ersten Tage nach dem Myokardinfarkt nicht gegeben werden. Beim akuten ischämischen Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen. Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Clopidogrel 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

**Begleitbehandlung:** Bei Behandlung mit anderen Antikoagulantien (ASS, Heparin, Hirudin, Kumarine, GPIIb/IIIa-Hemmer), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten. Deshalb sollte die Behandlung mit Clopidogrel nur mit Vorsicht erfolgen.“

1) Stand: Lauertaxe 1. Mai 2004

2) RRR: relative Risikoreduktion

3) ARR: absolute Risikoreduktion

4) 95% KI: Konfidenzintervall (Maß für die Präzision einer Studie: 95% aller Studien mit identischem Design kämen zu einem Ergebnis innerhalb des Konfidenzintervalls)

5) NNT: number needed-to-treat (Anzahl der Patienten, die im Studienzeitraum behandelt werden müssen, um ein unerwünschtes Ereignis zu verhindern)

Berlin, den 15. Juni 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende  
Dr. jur. R. H e s s