



# Hinweise zur Verordnung von Clopidogrel

## Verordnungseinschränkungen für die GKV (Arzneimittel-Richtlinien, Anlage III):

Clopidogrel ist in der Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit nicht verordnungsfähig.

Dies gilt nicht für Patienten mit

- pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in <10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Der Verordnungs Ausschluss gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete:

Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird:

- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder
- Non-Q-Wave Myokardinfarkt) einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde,
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

## Datenlage zum Mehrnutzen gegenüber ASS

Die von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft herausgegebene Zeitschrift *Arznei-Verordnung in der Praxis* hat in ihrer Ausgabe vom September 2009 einen Artikel mit der Überschrift „Aktuelles zu Clopidogrel“ veröffentlicht.

Hier wird u.a. das Ergebnis der CHARISMA-Studie als eine der letzten großen Studien zu Clopidogrel dargestellt. 15.603 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen atherothrombotischen Risikofaktoren waren einbezogen. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Beide erhielten als Basismedikation ASS. Eine Gruppe bekam Clopidogrel, die andere Placebo. Nach 28 Monaten ergab die Auswertung des primären zusammengesetzten Endpunktes (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) im Placebo-Arm (plus ASS) 7,3% und im Clopidogrel-Arm (plus ASS) 6,8% der Patienten. Clopidogrel bewirkte also eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 0,5% (NNT = 200). Mäßige, schwere oder tödliche Blutungen traten unter Clopidogrel plus ASS häufiger auf als unter Placebo plus ASS. Der Netto-Effekt von Clopidogrel ist also gleich Null.

## Kosten

Im Vergleich zu ASS verursacht eine Therapie mit Clopidogrel erheblich höhere Behandlungskosten, auch wenn günstige Generika mittlerweile nur noch weniger als ein Fünftel des Originalpreises kosten und sämtliche Indikationen der Originale abdecken. Ob die auch mit den Originalanbietern bestehenden Rabattverträge der Kassen ebenfalls Einsparungen in dieser Größenordnung bringen, ist nicht bekannt. Zu Ihrer Orientierung hier eine aktuelle Kostenübersicht: ►

Eine Information im Rahmen der Arzneimittelvereinbarung für das Jahr 2010 nach § 73 Abs. 8 SGB V

Kassenärztliche Vereinigung Berlin  
Berliner Krankenkassenverbände

Ihr Ansprechpartner:  
KV Berlin, Masurenallee 6A  
14057 Berlin

Service-Center, Tel. 31003-999

Wirkstoff	Präparat	Dosis [mg/Tag]	3 Monate (100 Tage)
Clopidogrel 75 mg	Plavix, Iscover 100 St.	75 mg	268,12 € (Iscover) 279,75 € (Plavix)
Clopidogrel 75 mg	Generika 100 St.	75 mg	ab 54,80 €
ASS 100 mg	Generika 100 St.	100 mg	ab 3,20 €

Preisangaben: LAUER-TAXE vom 01.05.2010

### Resistenz gegenüber Clopidogrel

Zu diesem Thema wurden Anfang 2009 drei relevante Arbeiten publiziert, die ebenfalls in dem oben zitierten AVP-Artikel [AVP, Band 36, Ausgabe 5, 9/2009] vorgestellt wurden. Alle kommen zu dem Ergebnis, dass bei Trägern eines funktionsreduzierten CYP2C19-Allels (ca. 30% der Menschen), welches für die Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel verantwortlich ist, ernste Konsequenzen die Folge sind: Verminderter ADP-Rezeptorantagonismus, reduzierte Thrombozytenhemmung, höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen einschl. Stent-Thrombosen. Eine individualisierte Therapie mit z.B. genetischer Testung und entsprechender Dosisanpassung liegt allerdings noch in der Zukunft.

Auch Protonenpumpenhemmer inhibieren die Aktivierung von Clopidogrel [s. Budget-Bulletin im KV-Blatt 11/2009].

Der komplette Resistenzmechanismus scheint multifaktoriell zu sein und ist noch nicht komplett erfasst. Für eine ASS-Non-Response ist allerdings möglicherweise der Hauptgrund die Non-Compliance [Vortrag von Prof. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last, Interpharm 2010].

### ASS aufs Rezept!

Für das Erreichen des kollektiven Versorgungsziels zu Clopidogrel/ASS unserer aktuellen Arzneimittelvereinbarung ist es wichtig, auch bei nicht zuzahlungsbefreiten Patienten die nach Arzneimittelrichtlinie indizierten ASS-Präparate auf Kassenrezept zu verordnen.

*Achtung, Regressgefahr.* Bei Fehlen der gleichzeitigen ASS-Verordnung zum Clopidogrel bzw. Nichtbeachtung der Verordnungseinschränkungen für die Clopidogrel-Monotherapie gemäß Arzneimittelrichtlinie (s. oben) stellen einzelne Krankenkassen bereits Regressanträge!

### Hinweis:

In unserem Informationsschreiben Clopidogrel vom Mai 2009 wurden häufig gestellte Fragen zur Anwendung von Clopidogrel nach Stent, zur Anwendungsdauer bei akutem Koronarsyndrom, zur ASS-Unverträglichkeit und zur Versagertherapie nach Ereignis unter ASS beantwortet. Dieses Schreiben finden Sie unter

[http://www.kvberlin.de/20praxis/50verordnung/10arzneimittel/clopidogrel\\_090609.pdf](http://www.kvberlin.de/20praxis/50verordnung/10arzneimittel/clopidogrel_090609.pdf)

Eine Information im Rahmen der Arzneimittelvereinbarung für das Jahr 2010 nach § 73 Abs. 8 SGB V

Kassenärztliche Vereinigung Berlin  
Berliner Krankenkassenverbände

Ihr Ansprechpartner:  
KV Berlin, Masurenallee 6A  
14057 Berlin

Service-Center, Tel. 31003-999