



**Berichtsplan
zum Bericht
„Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure
in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“**

[Auftrag A04-01A]

Version 1.0

12. Juli 2005

Thema: Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15. Dezember 2004

Interne Auftragsnummer: A04-01A als Teil des Auftrags „Nutzenbewertung von Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen“

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Tel: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

E-Mail: A04-01@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	1
2	Ziele der Untersuchung	5
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
3.1	Population.....	6
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	6
3.3	Zielgrößen	6
3.4	Studientypen.....	7
3.5	Sonstige Studiencharakteristika	7
3.6	Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien	8
4	Informationsbeschaffung.....	9
5	Informationsbewertung	11
6	Informationssynthese und –analyse	12
6.1	Meta-Analyse	12
6.2	Sensitivitätsanalyse	12
6.3	Subgruppenanalyse.....	12
7	Literaturverzeichnis.....	14
8	Anhang	16
8.1	Zeitplan.....	16
8.2	Abkürzungsverzeichnis	16

1 Hintergrund

Beauftragung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 15.12.2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung von Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Monotherapie. Dieser Auftrag wurde nach Aufforderung durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ auf seiner Sitzung am 10.01.2005 konkretisiert und ergänzt und im Schreiben vom Gemeinsamen Bundesausschuss vom 26.01.2005 nochmals konkretisiert.

Atherosklerose und Atherothrombose

Die **Atherothrombose** ist durch die Ruptur atherosklerotischer Gefäßläsionen und die dadurch ausgelöste Formation von Thromben und/oder arterio-arterieller und/oder kardioarterieller Emboli charakterisiert. Atherosklerotische Gefäßläsionen stellen hierbei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voranschreitet. Die chronische Phase der Atherothrombose ist von akuten Phasen abzugrenzen, die in aller Regel durch plötzliche, mehr oder weniger komplette Verlegungen der Gefäßlumina ausgelöst werden und in der Regel mit einer Infarzierung des abhängigen Gewebes einhergehen.

Atherosklerose und Atherothrombose können das gesamte arterielle Gefäßsystem betreffen, jedoch mit Präferenzen für bestimmte Regionen. Die häufigsten **klinischen Manifestationen** sind die

- koronare Herzkrankheit (KHK)
- ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (ZVK)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).

Diese Krankheitsbilder unterscheiden sich zwar klinisch voneinander, aus ätiopathogenetischer Sicht können die Erkrankungen aber dennoch als Entität aufgefasst werden [1].

Eine **koronare Herzkrankheit (KHK)** tritt meist als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung, die durch körperliche Belastung oder andere Reize (z.B. Kälte) ausgelöst wer-

den kann und Ausdruck einer Minderperfusion des Myokards ist. Zu Grunde liegt in der Regel eine stenosierende Koronarsklerose, seltener kompliziert durch Spasmen der Koronarien. Myokardiale Ischämien können auch ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien) oder Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu akuten rhythmogenen Todesfällen sein. Lebensqualität und Alltagsaktivitäten der Patienten mit chronischer KHK sind durch Angina-pectoris-Beschwerden eingeschränkt.

Akute Koronarsyndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse in Folge Plaque-Ruptur oder -Erosion ausgelöst werden. Sie treten als akuter Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris oder akuter rhythmogener Herztod in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden Nicht-ST-Hebungs-Infarkte (NSTEMI) von ST-Hebungs-Infarkten (STEMI) abgegrenzt. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris fehlt. Bei letzterer sind die pectanginösen Beschwerden neu aufgetreten, halten länger an oder sind stärker als gewohnt. Bei der instabilen Angina pectoris ist es wichtig, Patienten mit Risikomerkmale - und damit schlechter Prognose - zu erkennen. Internationale Fachgesellschaften empfehlen, diese Patienten wie Patienten mit einem NSTEMI zu behandeln [2-7].

Die ischämische **zerebrovaskuläre Erkrankung (ZVK)** tritt meist als Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in Erscheinung. Der Schlaganfall wird laut WHO definiert als ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält oder zum Tode führt und ohne Hinweis auf nicht-vaskuläre Ursachen auftritt [8]. In 80% der Fälle handelt es sich um ischämische Insulte, bei den übrigen um intrazerebrale (15%) oder subarachnoidale Blutungen (5%). Ischämische Insulte, deren Symptome weniger als 24 Stunden bestehen, werden als TIA bezeichnet. In etwa 50% liegt den ischämischen Insulten und TIAs eine atherothrombotische ZVK zu Grunde, in der Regel der größeren intra- oder extracraniellen Gefäße. Auslösend für die akuten Ereignisse sind dabei thrombotische Prozesse mit plötzlicher Lumeneinengung oder -verlegung dieser Gefäße oder aber arterio-arterielle Thromboembolien, die von rupturierten Plaques und Ulzerationen der atherosklerotischen Läsionen ihren Ausgang nehmen. Emboli mit Ursprung aus dem Herzen (z.B. bei Vorhofflimmern) oder von rupturierten atherosklerotischen Plaques der aufsteigenden thorakalen Aorta sind in 20% Ursache der zerebralen Ischämien. Verschlüsse kleiner, perforierender Arterien sind in etwa 25% Auslöser ischämischer Infarkte (lakunäre Infarkte) [8, 9].

Die Atherothrombose ist auch die häufigste Ursache einer **peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)** [1].

Seltener wird sie durch eine Arteriitis, Aneurysmen oder Embolie ausgelöst. 70-80% der Betroffenen sind klinisch ohne Symptome. Zur Diagnose wird der Knöchel/Arm-Blutdruckindex angewendet. Der Index korreliert eng mit dem Risiko für koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Bildgebende Verfahren dienen vornehmlich der Klärung anatomischer Verhältnisse vor interventionellen Maßnahmen.

Symptomatisch äußert sich die PAVK meist in einer intermittierenden Claudicatio mit eingeschränkter Gehstrecke.

Verschlechterungen mit Reduktion der Gehstrecke bis zum Ruheschmerz werden meist durch Embolien oder akute thrombotische Prozesse ausgelöst. Die PAVK kann voranschreiten zur ischämischen Gangrän mit Notwendigkeit zur Amputation. Ob symptomatisch oder asymptomatisch, sie hat große Bedeutung als Indikator für eine generalisierte Atherothrombose. In der Regel werden Patienten mit PAVK wegen Symptomen der begleitenden KHK und/oder ZVK behandelt. Nur selten sind wegen einer asymptomatischen PAVK Revaskularisationen oder Amputationen notwendig [10, 11].

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sind etablierte Mittel zur Verhinderung von vaskulären Ereignissen im Rahmen der Atherosklerose. Bei Patienten mit früherem Infarkt reduzieren sie gegenüber Placebo innerhalb von etwa 2 Jahren vaskuläre Ereignisse (nicht-tödlicher Infarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder vaskulärer Tod) um absolut 3,6%, bei früherem Schlaganfall oder früherer TIA ebenfalls um 3,6% und bei sonst erhöhtem Gefäßrisiko (wie z.B. einer PAVK oder nach einem AKS) um absolut 2,2% [12].

Unter den TAH ist **Acetylsalicylsäure** (ASS) die in klinischen Studien am häufigsten und an der größten Patientenzahl untersuchte Substanz [12]. ASS reduziert durch irreversible Hemmung der thrombozytären Thromboxan-Synthese die Aktivierung und Aggregationsfähigkeit der Plättchen. Antioxidative und antiinflammatorische Effekte werden als ebenfalls bedeutsam für die Gefäßprotektion diskutiert [13]. Eine maximale Plättchenaggregationshemmung ist spätestens 30 Minuten nach Aufnahme von 162-325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5-7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [14]. Bei Patienten mit erhöhtem Gefäßrisiko senkt ASS das Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse um relativ 23%. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterscheiden sich nicht im protektiven Nutzen und dem Risiko für Blutungskomplikationen [12].

Thienopyridine wie **Ticlopidin** und sein Analogon **Clopidogrel** hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über eine Blockade des Adenosin-Rezeptors. Nach Einleitung einer Therapie mit der Erhaltungsdosis (75 mg Clopidogrel pro Tag) wird die maximale Thrombozytenaggregationshemmung erst nach 3-7 Tagen erreicht, bei Gabe einer „loading-dose“ (300 mg oder 600 mg Clopidogrel) dagegen schon nach 2-6 Stunden [15]. Gemeinsame Endstrecke für die Wirkung von Thienopyridinen und ASS ist letztlich die verminderte Stimulation des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors als Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [16,17].

In Plättchen-Funktionstests ist Clopidogrel stärker wirksam als ASS. Zudem werden im Mittel bei 30% der Patienten sog. Resistenzen auf ASS gefunden, d.h. in experimentellen Ansätzen verminderte Hemmungen der Thrombozytenaggregation im Vergleich zu sog. Respondern [18]. Solche Resistenzen werden mittlerweile allerdings auch unter Clopidogrel in Häufigkeiten von 5-30% berichtet [19]. Die klinische Relevanz von Plättchen-Funktionstests wird nicht einheitlich beurteilt [18, 19]. Ob sich diesbezügliche Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS in einer unterschiedlichen Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten bei den wichtigsten Erscheinungsformen der Atherosklerose widerspiegeln, ist nur durch adäquate klinische Prüfungen mit Endpunkten wie der Häufigkeit von vaskulären Todesfällen, Infarkten oder Schlaganfällen etc. zu klären. Gleiches gilt für die Verträglichkeit beider Mittel. Die bekannte Ulzerogenität von ASS auch in Dosierungen zwischen 75 mg und 325 mg pro Tag könnte sich u.a. in einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungskomplikationen niederschlagen, zumal Clopidogrel von seinen pharmakologischen Wirkungen her nicht in Verdacht steht, peptische Ulcera auszulösen oder zu begünstigen [15].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS in der Monotherapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit manifester KHK, ZVK oder PAVK
- die vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus einer Fortführung einer ASS-Therapie bei so genannten „ASS-Therapieversagern“ (unerwünschte Ereignisse unter ASS: ischämische Ereignisse oder Blutungen) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit symptomatischer KHK, PAVK oder ZVK. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfende Intervention stellt die Gabe von Clopidogrel (in jeglicher Dosierung) dar. Als Vergleichsintervention wird die Behandlung mit ASS (in jeglicher Dosierung) betrachtet. Studien, in denen zusätzlich Medikamente gegeben werden, die primär auf die Beeinflussung der Blutgerinnung abzielen (z. B. andere TAH), werden nicht eingeschlossen.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion vaskulär bedingter Mortalität
 - tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
 - tödlicher Schlaganfall
 - andere vaskuläre Todesfälle
- Reduktion vaskulär bedingter Morbidität
 - nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, ischämisch bedingtes Ulkus, Gangrän bzw. Amputation
 - Revaskularisation wegen ischämisch bedingter Symptomatik
 - AKS, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens
 - Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

- Reduktion der Hospitalisierungen
 - gesamt
 - aus vaskulären Gründen
 - wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen
 - Blutungen
 - Blutbildveränderungen (z.B. Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien)
 - Magen-Darm-Beschwerden
 - allergische Reaktionen (z.B. Hautsymptome)
 - Nierenfunktionseinschränkungen
 - sonstige
- Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Vermeidung einer Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Verbesserung bzw. Erhalt der Belastbarkeit
- Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, sofern eine diesbezügliche Einschränkung vorliegt
- Verlängerung der maximalen Gehstrecke, sofern eine diesbezügliche Einschränkung vorliegt
- Erhalt oder Verbesserung bzw. Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Erhalt oder Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit
- Verringerung sonstiger krankheitsbedingter Beschwerden

3.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6 Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit symptomatischer KHK, ZVK, PAVK
E2	Direkter Therapievergleich von Clopidogrel mit ASS
E3	Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E4	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs)
E5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstract dieser Publikationen vorhanden sind und aus diesen die Relevanz der Studie eindeutig hervorgeht.

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltext-Publikation verfügbar

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar / Spezifizierung
Bibliographische Datenbanken	<p>Suche nach Primärstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EMBASE - MEDLINE - CENTRAL (Cochrane Library) <p>Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten / HTA-Berichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Database of Systematic Reviews (Cochrane Library) - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Cochrane Library) - Health Technology Assessment Database (Cochrane Library) - INAHTA
Hersteller	<p>Anfrage an Hersteller von Clopidogrel bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien.</p> <p>Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu. <p>Suche in öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken.</p>
Fachgesellschaften	Anfrage an Deutsche und US-Amerikanische Fachgesellschaften für Kardiologie und Neurologie sowie die entsprechenden Europäischen Dachorganisationen
Unterlagen des G-BA	Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht.
<u>Zulassungsbehörden</u>	<ul style="list-style-type: none"> - EMEA - FDA

Quelle	Kommentar / Spezifizierung
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none">- Referenzlisten von Systematischen Reviews, HTA-Berichten und eingeschlossenen Studien- Ggf. Kontaktaufnahme mit der Cochrane Heart Group- Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten- Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

Die Daten werden primär nach den drei unterschiedlichen Erkrankungsgruppen KHK, ZVK und PAVK (entsprechend dem qualifizierenden Ereignis) getrennt ausgewertet.

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Altersgruppen
- Unterschiedliche Begleiterkrankungen oder vaskuläre Risikofaktoren (Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertonus, Zustand nach koronarer Bypass-Operation)
- Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer

- Qualifizierende Erkrankung (KHK, ZVK, PAVK) in Kombination mit anderen bereits vorbestehenden atherosklerotisch/-thrombotischen Erkrankungen unter expliziter Erstnennung des qualifizierenden Ereignisses
 - Aufgliederung nach anamnestischen Prädiktoren (vaskulären Vorerkrankungen):

Qualifizierendes Ereignis	Möglichkeiten
KHK ± vaskuläre Vorerkrankung	2
ZVK ± vaskuläre Vorerkrankung	2
PAVK ± vaskuläre Vorerkrankung	2
Summe der Möglichkeiten (= Subgruppen)	6

- Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn
- Ggf. für Charakteristika, die für eine bedeutsame Heterogenität verantwortlich sind.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*.2004; 25: 1197-1207.
- (2) Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol*.2003; 92: 501-521.
- (3) Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol*.2004; 93: 324-341.
- (4) Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol*.2004; 93: 72-90.
- (5) Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*.2004; 126(3 Suppl): 513S-548S.
- (6) Gibbons et al. Management with chronic stable angina update. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to Update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina).
http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/update_index.htm (Zugriff am 08.07.05).
- (7) Braunwald et al. Management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction update. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina).
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/incorporated/index.htm> (Zugriff am 08.07.05).
- (8) Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*.2003; 362: 1211-1224.
- (9) Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*.2004; 126(3 Suppl): 483S-512S.

- (10) Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.*2003; 163: 884-892.
- (11) Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust.*2004; 181: 150-154.
- (12) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.*2002; 324: 71-86.
- (13) Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.*2000; 101: 1206-1218.
- (14) DRUGDEX® System: Klasco RK (Ed): Aspirin. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. II/2005, 124.
- (15) DRUGDEX® System: Klasco RK (Ed): Clopidogrel. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. II/2005, 124.
- (16) Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J.*2004; 80: 155-164.
- (17) Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med.*2004; 350: 277-280.
- (18) Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med.*2005; 142: 370-380.
- (19) Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.*2005; 45: 1157-1164.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin
Veröffentlichung des Vorberichts	August 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	September 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	November 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	Randomized Controlled Trial
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

Abkürzung	Bedeutung
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
ZVK	Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung