



**Berichtsplan
zum Bericht
„Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure
versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure
beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-
Myokardinfarkt“**

[Auftrag A04-01B]

Version 1.0

09. September 2005

Thema: Nutzenbewertung von Clopidogrel in der Kombination mit Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15. Dezember 2004

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

Hinweis: Teil A04-01A beschreibt die „Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer 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	Ziel 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 der Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Dieser Auftrag wurde mit Schreiben vom 26.01.2005 konkretisiert. Der Nutzen sonstiger blutgerinnungshemmender Wirkstoffe wie z.B. anderer Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Antikoagulantien und Fibrinolytika ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

Atherosklerose, Atherothrombose und koronare Herzkrankheit

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 dabei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voran schreitet. 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, die dann in der Regel zu einer Infarzierung des abhängigen Gewebes führen.

Atherosklerose und Atherothrombose betreffen im Grunde das gesamte arterielle Gefäßsystem, jedoch mit Präferenzen für bestimmte Regionen. Die klinischen Krankheitsbilder unterscheiden sich je nach betroffener Gefäßregion voneinander, wenn auch die Erkrankung aus ätiopathogenetischer Sicht als Entität aufgefasst wird [1]. Eine der häufigsten **klinischen Manifestationen** der Atherosklerose und Atherothrombose ist die koronare Herzkrankheit (KHK).

Die **koronare Herzkrankheit** tritt meist als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung, die durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte) ausgelöst werden 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 [2-5].

Akute Koronar-Syndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse in Folge einer Plaque-Ruptur oder -Erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie unter dem Bild eines akuten Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines akuten rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Hebungs-Infarkte (NSTEMI, früher nicht-transmurale Infarkte oder Non-Q-wave-Myokardinfarkte) von sog. ST-Hebungs-Infarkten (STEMI, früher transmurale Infarkte oder Q-wave-Myokardinfarkte) abgegrenzt. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (z.B. Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird der STEMI einerseits vom NSTEMI und andererseits von der instabilen Angina pectoris abgegrenzt [6-9].

Hinter dem Begriff **instabile Angina pectoris** verbergen sich verschiedene Schweregrade einer akuten koronaren Herzkrankheit mit pectanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten sind, länger anhalten, stärker als gewohnt sind oder sich mit üblichen Maßnahmen zur Kupierung von Angina-pectoris-Anfällen nicht beherrschen lassen. Im Vergleich zum Myokardinfarkt fehlt die über die Normschwankung hinausgehende Erhöhung der kardialen Enzyme. Die Übergänge zu einer chronisch stabilen Angina pectoris wie auch zu einem NSTEMI sind fließend und die Abgrenzungen im Einzelfall unscharf. Entsprechend variieren die Angaben zur Inzidenz (ca. 350.000 bis 400.000 pro Jahr in Deutschland)[7]. Klinisch ist bei der instabilen Angina pectoris entscheidend, Patienten mit einem hohen Risiko für einen STEMI oder koronaren Todesfall zu erkennen, da sich hieraus spezifische Behandlungskonsequenzen ergeben [2,8]. Indikatoren für ein hohes Risiko sind dabei u. a. Beschwerden über mehr als 30 Minuten, passagere ST-Strecken-Hebungen oder -Senkungen im EKG während der Beschwerden oder Zeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung im Anfall [7-9].

Die **antithrombotische Behandlung** besteht beim STEMI in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine Fibrinolyse-Therapie oder eine percutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation. Auch die Akutgabe

von Acetylsalicylsäure (ASS; 160-325 mg) ist etabliert und verbessert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten [10]. Beim NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standard-Therapie in der Gabe von (möglichst fraktioniertem) Heparin und ASS. Da in der Pathophysiologie des NSTEMI und der instabilen Angina pectoris thrombozytäre Gerinnungsprozesse eine wesentliche Rolle spielen, scheint den Thrombozytenaggregationshemmer hier eine besondere Rolle zuzukommen [7-9].

Unter den **Thrombozytenaggregationshemmern** ist **Acetylsalicylsäure** die am besten untersuchte Substanz [11-13]. ASS reduziert durch irreversible Hemmung der thrombozytären Thromboxan-Synthese die Aktivierung und Aggregationsfähigkeit der Plättchen. Der maximale Effekt ist spätestens 30 Minuten nach Aufnahme von 160-325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5-7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [14]. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterscheiden sich in der Dauertherapie nicht im protektiven Nutzen und dem Risiko für Blutungskomplikationen [11]. Thienopyridine wie Ticlopidin und sein Analogon **Clopidogrel** hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über Blockade des thrombozytären Adenosin-Rezeptors. Nach Einleitung der 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, der Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [12,13].

Für die **Kombination von Thienopyridinen mit ASS** lässt sich in Kenntnis der additiven pharmakodynamischen Wirkungen hypothetisch ein höherer klinischer Nutzen als der einer Monotherapie mit ASS ableiten. In direkten Vergleichen war Clopidogrel kombiniert mit ASS nach elektiver Stentimplantation genauso wirksam oder wirksamer als Ticlopidin plus ASS und zudem besser verträglich [16]. Unter der Annahme, dass eine Kombinationstherapie von Ticlopidin plus ASS einer Behandlung mit ASS allein nicht unterlegen ist, lässt sich auf Grund dieser nachgewiesenen Vorteile einer Behandlung mit ASS plus Clopidogrel bei elektiven koronaren Stenteinlagen und der additiven Hemmung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation theoretisch annehmen, dass die Kombination von ASS und Clopidogrel auch bei der Behandlung des NSTEMI sowie der instabilen Angina pectoris mit erhöhtem Risiko von Vorteil sein könnte. Zur Beurteilung sind allerdings adäquate Vergleichsuntersuchungen not-

wendig, die den Einfluss der Kombination gegenüber der alleinigen Gabe von ASS unter dem Gesichtspunkt patientenrelevanter Endpunkte prüfen. Dabei stellt sich auch die Frage, ob in solchen Vergleichsstudien eine ggf. zu beobachtende Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Komplikationen ohne wesentliche Zunahme schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerwiegender Blutungen, erreicht wird. Des Weiteren ist zu klären, ob die Nutzen-Schaden-Relation der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu ASS allein unterschiedlich zu bewerten ist, wenn im Rahmen der Behandlung des NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation eine dringliche PCI mit oder ohne Stenteinlage notwendig wird oder die Therapie rein medikamentös erfolgen kann.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt). Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfende Intervention stellt die Gabe der Kombination von Clopidogrel und ASS dar. Als Vergleichsintervention wird die Monotherapie mit ASS betrachtet. Sofern eine sonstige blutgerinnungshemmende Behandlung durchgeführt wird, muss diese zwischen beiden Gruppen vergleichbar und in Deutschland zugelassen und erhältlich sein.

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, AKS, koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz,
 - nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA (Transitorisch ischämische Attacke), Revaskularisation wegen symptomatischer ZVK (ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung)
 - andere vaskuläre Ereignisse
- Reduktion von Hospitalisierungen
 - gesamt
 - aus vaskulären Gründen
 - wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

- Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
 - Blutungen
 - Blutbildveränderungen (z. B. Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien)
 - Magen-Darm-Beschwerden
 - allergische Reaktionen (z. B. Hautsymptome)
 - Nierenfunktionseinschränkungen
 - sonstige
- Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Reduktion einer Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Verbesserung bzw. Erhalt der Belastbarkeit
- Erhalt oder Verbesserung bzw. Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Erhalt oder Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit

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
- keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt)
E2	Direkter Therapievergleich der Kombination Clopidogrel/ASS mit ASS-Monotherapie
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, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltext-Publikation verfügbar ^a
<p>a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

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 an 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.

Quelle	Kommentar / Spezifizierung
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none">- Referenzlisten von Systematischen Reviews, HTA-Berichten und eingeschlossenen Studien- Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA- 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

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

- Geschlecht
- Altersgruppen
- Unterschiedliche Begleiterkrankungen oder vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren (Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Bluthochdruck)
- Zeitspanne zwischen
 - qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn
 - PTCA (Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie) und Vorbehandlung mit den Prüfpräparaten
- Begleitintervention

- Glykoprotein-IIb/IIIa-Blocker
- PTCA ± Stent [konventioneller oder DES (Drug Eluting Stent)]
- „loading-dose“ Clopidogrel vor PTCA
- Therapie in spezialisierten Einrichtungen/Zentren vs. Regelversorgungseinrichtungen
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert > 50% [18]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

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] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
- [3] 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-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol* 2003; 92: 501-521.
- [4] Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy. Outcomes of a randomized clinical trial. Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1710-1719.
- [5] Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1477-1483.
- [6] Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93: 324-341.
- [7] Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93: 72-90.
- [8] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article: 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). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
- [9] Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.

- [10] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 3A-13A.
- [11] 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.
- [12] Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 155-164.
- [13] Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 15; 350: 277-280.
- [14] Aspirin. In: Klasco RK (Eds). *DRUGDEX® System*. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex, (124/2005).
- [15] Clopidogrel. In: Klasco RK (Eds). *DRUGDEX® System*. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex, (124/2005).
- [16] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
- [17] Altman DG, Schulz KF, Moher D for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
- [18] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant) gemäß Zeitplan
Veröffentlichung des Vorberichts	Dezember 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	Februar 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	März 2006
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
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EMBASE	Excerpta Medica Database
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
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
PCI	Percutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
RCT	Randomized Controlled Trial
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer