

Kurzfassung

Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Nutzen einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS allein bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms bewertet.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI-AKS] bzw. ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt [STEMI]) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die Methoden der Bewertung wurden in einem Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.09.2005) vorab festgelegt. Zu diesem Berichtsplan wurden 2 Amendments erstellt und veröffentlicht. Nach Veröffentlichung des zweiten Amendments am 27.06.2007 wurde eine Anhörung durchgeführt. Vom 27.06.2007 bis zum 25.07.2007 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 21.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der im Anschluss überarbeitete Berichtsplan (Version 2.0 vom 13.03.2008) sowie die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Version 1.0 vom 13.03.2008) wurden am 26.03.2008 im Internet veröffentlicht.

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den o. g. Fragestellungen durchgeführt. Die Bewertung erfolgte getrennt nach den beiden Krankheitsentitäten NSTEMI-AKS und STEMI. Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Januar 2008. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Darüber hinaus wurde der Hersteller von Clopidogrel (Sanofi-Aventis) bezüglich relevanter veröffentlichter und unveröffentlichter Studien angefragt.

Auf Basis der im Berichtsplan 2.0 formulierten Methoden wurde ein Vorbericht (Version 1.0 vom 22.09.2008) erstellt. Dieser Vorbericht wurde am 23.09.2008 im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Zum Vorbericht konnten bis zum 22.10.2008 schriftliche

Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 26.11.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung wurde der vorliegende Abschlussbericht erstellt. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung wurden gesondert dokumentiert („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“).

Ergebnisse

Ergebnis der Recherche

Insgesamt wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, in denen der Effekt einer Behandlung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber einer Behandlung mit ASS allein beim akuten Koronarsyndrom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele untersucht wurde.

Zu 2 Studien lagen keine ausreichenden Informationen vor, sodass sie nicht in die Nutzenbewertung eingingen. Eine dieser beiden Studien, die CREDO-Studie, wurde von der Firma Sanofi-Aventis gesponsert; trotz Nachfrage wurde der Studienbericht dieser Studie von Sanofi-Aventis nicht bereitgestellt. Bei beiden Studien war jedoch aufgrund ihrer Größe und ihres Designs nicht davon auszugehen, dass sie das Fazit des Berichts nennenswert beeinflussen würden.

Von den verbleibenden 5 Studien betraf eine das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS), also die instabile Angina pectoris und den Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Dies war die herstellergesponserte CURE-Studie. Die übrigen 4 Studien hatten Patienten mit STEMI zum Gegenstand. Zwei dieser 4 Studien waren herstellergesponsert (COMMIT und CLARITY).

Zu allen 5 bei der Bewertung berücksichtigten Studien waren ausführliche Informationen öffentlich verfügbar. Für alle 3 herstellergesponserten Studien wurden von der Firma Sanofi-Aventis die Studienberichte bereitgestellt.

Ergebnisse – Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS)

Die CURE-Studie war die einzige Studie, die in die Bewertung des AKS ohne ST-Strecken-Hebung eingeschlossen wurde. In die CURE-Studie wurden mehr als 12 500 Patienten eingeschlossen. Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bzw. ASS plus Placebo wurde über mindestens 3 und maximal 12 Monate durchgeführt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 9 Monate. Die CURE-Studie wies bezüglich der Durchführung keine gravierenden methodischen Mängel auf, die eine Interpretation der Ergebnisse relevant beeinträchtigten.

Aus der CURE-Studie ergab sich kein Beleg dafür, dass die Kombination aus Clopidogrel plus ASS gegenüber der alleinigen Gabe von ASS die kardiovaskuläre Mortalität oder die Gesamtmortalität beeinflusst. Es gab aber einen Beleg dafür, dass die Kombinationstherapie über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten zur Reduktion eines kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen, mit oder ohne Einbezug refraktärer Ischämien, führt. Hinsichtlich der Einzelkomponenten der primären Endpunkte gab es nur für die Herzinfarktrate, insbesondere die Rate der ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte, den Beleg einer Risikoreduktion durch die Kombinationsbehandlung. Ein Vergleich des Absolutwerts der Reduktion der Myokardinfarktrate (1,5 %) mit der absoluten Reduktion der kombinierten primären Endpunkte von CURE (2,1 % bzw. 2,3 %) veranschaulicht, dass hierin der wesentliche, in den coprimären Endpunkten dargestellte Therapieeffekt auf vaskuläre Ereignisse liegt. Es gibt keinen Beleg dafür, dass auch die Schlaganfallrate unter der Kombinationstherapie reduziert wird.

Ebenfalls ergab sich aus der CURE-Studie ein Hinweis dafür, dass koronare Ischämien jeglichen Schweregrades (einschließlich pektanginöser Beschwerden) sowie die Herzinsuffizienzrate durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert werden, nicht jedoch im Anschluss daran. Gleiches gilt für koronare Revaskularisationen. Über die gesamte Beobachtungszeit war die Rate mechanischer koronarer Revaskularisationen in beiden Behandlungsgruppen weitgehend identisch, was darauf hinweist, dass diese unter der Kombinationstherapie erst später nötig werden.

In der CURE-Studie zeigte sich ein Beleg dafür, dass Blutungskomplikationen unter Clopidogrel plus ASS häufiger auftreten als unter ASS allein. Dies gilt sowohl für schwerwiegende Blutungskomplikationen (Major-Blutungen) als auch für solche, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen (Minor-Blutungen). Keinen Beleg gab es allerdings dafür, dass auch lebensbedrohliche Blutungen oder fatale Blutungskomplikationen unter der Kombinationstherapie häufiger sind. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten unter der Kombinationstherapie insgesamt häufiger auf. Dies war insbesondere durch das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen bedingt. Es lagen keine Hinweise dafür vor, dass unter der Kombinationsbehandlung andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Blutungskomplikationen häufiger auftreten.

Zu einigen relevanten Zielgrößen enthielten die verfügbaren Quellen keine verwertbaren Informationen. Dies galt insbesondere für das erneute Auftreten eines AKS, die Rate therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen, transitorisch ischämische Attacken, Revaskularisationen wegen einer symptomatischen ZVK, die Rate von Hospitalisierungen insgesamt, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Therapiezufriedenheit, die Abhängigkeit von Fremdhilfe oder die Pflegebedürftigkeit, die Belastbarkeit sowie die Bewältigung der Alltagsaktivitäten und den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit.

Aus den Analysen über den Zeitverlauf ließ sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung (bis Tag 90) zurückzuführen ist. In der Frühphase der Behandlung überwog zudem die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen deutlich. In der Spätphase (ab Tag 90) war die Veränderung der Risikodifferenz bezüglich Blutungskomplikationen (rein numerisch betrachtet) hingegen größer als die Änderung der Risikodifferenz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Die optimale Zeitdauer für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz blieb allerdings unklar, da valide, auf diese Fragestellung ausgerichtete Studien fehlen.

Aus Subgruppenanalysen ergab sich ein Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse sowohl für Frauen als auch für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) weniger stark ausgeprägt ist. Es gab aber keinen Beleg dafür, dass sich der Schaden der Kombinationstherapie zwischen Frauen und Männern bzw. älteren und jüngeren Patienten unterscheidet. Des Weiteren ergab sich ein Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere für Raucher (auch ehemalige Raucher) gegeben ist. Für Nichtraucher lässt sich aus der CURE-Studie kein Nutzen der Kombinationstherapie ableiten. Mangels Daten blieb unklar, ob der Raucherstatus auch einen Einfluss auf den durch die Kombinationstherapie verursachten Schaden hat.

Die Daten ergaben keinen Hinweis darauf, dass sich die Ergebnisse zu Nutzen und Schaden der Kombinationstherapie bei Durchführung einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention qualitativ ändern. Studien zur Kombinationstherapie bei Patienten mit primärer PCI lagen hingegen nicht vor. Die Ergebnisse der PCI-CURE-Studie, einer Unterstudie der CURE-Studie, stützen die Hypothese, dass vaskuläre Ereignisse durch die Vorbehandlung mit einer Kombinationstherapie im Wesentlichen vor einer Koronarintervention und im Intervall bis 30 Tage danach verhindert werden, weniger jedoch im Anschluss daran.

Schließlich ergab sich kein Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse oder die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen von der verwendeten ASS-Dosierung abhängig ist. Allerdings fanden sich Hinweise darauf, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon, ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird.

Ergebnisse – Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS)

Zum STEMI wurden insgesamt 4 relevante Studien identifiziert, die alle in die Nutzenbewertung gingen. Dabei bildeten die CLARITY-Studie mit knapp 3500 Patienten und die COMMIT-Studie mit mehr als 45 000 Patienten die zentralen Informationsquellen. Für beide Studien lagen neben den öffentlich zugänglichen Publikationen (einschließlich Designpublikationen) auch die Studienberichte vor. Die beiden anderen Studien, Dogan 2005 und Sulimov 2006, fielen mit knapp 80 bzw. gut 100 Patienten kaum ins Gewicht. Durch sie wurde in keinem Fall eine Aussage, die sich aus der CLARITY- und / oder der COMMIT-Studie ergab, geändert.

In der CLARITY-Studie und in der COMMIT-Studie wurden Behandlungsstrategien für den STEMI verfolgt, die eine primäre interventionelle Therapie mittels PCI (mit oder ohne Stent-Einlage) ausschlossen. Während in der CLARITY-Studie als Primärbehandlung des STEMI eine Thrombolyse vorgegeben war, die auch 99,7 % der Patienten erhielten, war eine geplante thrombolytische Behandlung in der COMMIT-Studie gemäß Protokoll keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie und wurde insgesamt auch nur bei 55 % der Patienten durchgeführt. Die vorliegende Untergruppenauswertung zum primären Endpunkt der COMMIT-Studie ergab jedoch hinsichtlich des Faktors „Thrombolyse“ keinen Hinweis auf Interaktion. In der CLARITY-Studie wurde bis zum Tag 30 nach Studienbeginn allerdings bei etwa zwei Drittel der Patienten eine Koronarintervention durchgeführt. Für die COMMIT-Studie fanden sich hierzu keine Angaben. Ebenfalls im Unterschied zur COMMIT-Studie litten alle Patienten der CLARITY-Studie an einem STEMI, während in der COMMIT-Studie der Verdacht auf einen akuten Infarkt das Einschlusskriterium war. Dennoch lag bei der weitaus überwiegenden Zahl der Patienten ein STEMI vor (ca. 87 %), sodass dies für den vorliegenden Bericht von untergeordneter Relevanz war. Clopidogrel wurde in der CLARITY-Studie nach anfänglicher „loading dose“ über bis zu 8 Tage, in der COMMIT-Studie ohne „loading dose“ über bis zu 28 Tage gegeben. In beiden Fällen war die Gabe der Studienmedikation (Clopidogrel plus ASS vs. ASS plus Placebo) auf den stationären Aufenthalt im Rahmen des Index-Ereignisses beschränkt. Die Studien beantworteten daher nicht die Frage, ob eine über den primären stationären Aufenthalt hinausgehende Kombinationsbehandlung mehr Nutzen als Schaden erzeugt oder umgekehrt.

Beide Studien wiesen keine gravierenden methodischen Mängel auf, die eine Interpretation der Ergebnisse relevant beeinträchtigten. Die Ergebnisse unterschieden sich jedoch zum Teil erheblich, wodurch sich in diesen Fällen u. a. die Frage nach der Wertigkeit der Ergebnisse der jeweiligen Studie für den deutschen Versorgungskontext ergab.

Insgesamt ergaben die Studien einen Beleg dafür, dass durch die Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS die Re-Myokardinfarktrate gegenüber einer Behandlung mit ASS allein reduziert wird. Die Daten erbrachten zudem den Hinweis, dass dringliche koronare Revaskularisationen unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS seltener

notwendig sind, elektive Revaskularisationen aber häufiger durchgeführt werden. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Kombinationsbehandlung zu weniger koronaren Revaskularisationen insgesamt führt. Auch ergaben sich keine Hinweis dafür, dass erneute Koronarschämien (andere als Myokardinfarkte) unter einer Therapie mit Clopidogrel plus ASS seltener auftreten als unter der Gabe von ASS allein.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zwar einen statistisch signifikanten Effekt, die Ergebnisse waren zwischen den beiden großen Studien jedoch uneinheitlich. Es ist unklar, ob dies durch Unterschiede im Studiensetting und / oder Studiendesign der beiden Studien bedingt ist. Zusammenfassend wurde dies als Hinweis auf einen Nutzen gewertet. Für den kombinierten Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ gab es ebenfalls einen Hinweis auf einen Nutzen. Da die aufgetretenen Todesfälle praktisch ausschließlich kardiovaskulärer Natur waren, galt dies zudem auch für die kardiovaskuläre Mortalität.

Auch hinsichtlich des Insultrisikos ergab sich ein Hinweis darauf, dass dieses durch die Kombinationsbehandlung reduziert wird. Bezüglich therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen, des Auftretens einer Herzinsuffizienz sowie des Risikos für einen kardiogenen Schock ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil der Kombinationsbehandlung.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS traten belegtermaßen Blutungskomplikationen häufiger auf als unter einer Behandlung mit ASS allein. Dies war bedingt durch das gehäufte Auftreten nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen. Es gab keinen Hinweis dafür, dass fatale, zerebrale oder andere schwerwiegende Blutungskomplikationen häufiger auftreten. Auch sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (andere als Blutungskomplikationen) traten unter der Kombinationsbehandlung nicht häufiger auf.

Die verfügbaren Quellen enthielten zu einigen relevanten Zielgrößen keine verwertbaren Informationen. Dies war hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit, der Belastungsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit der Patienten, der Abhängigkeit von Fremdhilfe oder der Pflegebedürftigkeit sowie der Fähigkeit der Patienten, die üblichen Alltagsaktivitäten adäquat zu bewältigen, der Fall. Auch die Frage der Notwendigkeit (erneuter) Hospitalisierungen wurde in den Studien nicht adressiert.

Weitergehende Analysen ergaben einen Hinweis darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS von der Latenzzeit zwischen dem Auftreten der Symptomen und dem Therapiebeginn abhängig ist: Bei einem Therapiebeginn 6 oder mehr Stunden nach Auftreten der Symptome ist der Effekt der Kombinationstherapie zumindest geringer ausgeprägt. Für Subgruppen ergaben sich keine Hinweise darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung dort anders ausgeprägt ist als in der Gesamtgruppe. Dies gilt insbesondere für das Alter, das Geschlecht und für Begleiterkrankungen.

Die Daten ergaben keinen Hinweis darauf, dass sich die Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Kombinationstherapie bei Durchführung einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention qualitativ ändern. Studien zur Kombinationstherapie bei Patienten mit primärer PCI lagen hingegen nicht vor.

Fazit

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber einer Behandlung mit ASS allein bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten (Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate). Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion eines kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen, mit oder ohne Einbezug refraktärer Koronarschämien. Hinsichtlich der Einzelkomponenten dieses Kombinationsendpunkts gibt es nur für die Myokardinfarktrate einen Nutzenbeleg. Dem steht ein Beleg für einen Schaden gegenüber, der sich daraus ergibt, dass Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten. Dies gilt sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen. Rein numerisch überwiegt die Rate der verhinderten vaskulären Ereignisse die Rate der verursachten Blutungskomplikationen. Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Gesamtsterblichkeit reduziert.

Aus Analysen über den Zeitverlauf lässt sich ableiten, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung (bis Tag 90) zurückzuführen ist. Koronare Ischämien jeglichen Schweregrades (einschließlich pektanginöser Beschwerden), koronare Revaskularisationen und die Herzinsuffizienzrate wurden während des initialen stationären Aufenthalts verringert, nicht jedoch im Anschluss daran. In der Frühphase der Behandlung überwiegt zudem die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen deutlich. In der Spätphase (ab Tag 90) war die Veränderung der Risikodifferenz bezüglich Blutungskomplikationen (rein numerisch betrachtet) hingegen größer als die Änderung der Risikodifferenz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Die optimale Zeitdauer für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz ist insgesamt unklar, da valide, auf diese Fragestellung ausgerichtete, Studien fehlen.

Zu einigen speziellen Patientengruppen lassen sich vom Gesamtergebnis abweichende Aussagen treffen. Es gibt einen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse für Frauen und ältere Patienten (≥ 65 Jahre) auch gegeben, jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass dies auch für Blutungskomplikationen gilt. Es gibt zudem einen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere für Raucher gegeben ist. Es ist nicht belegt, dass die Kombinationstherapie das Risiko bei Nichtrauchern reduziert. Mangels Daten ist

unklar, ob der Raucherstatus auch einen Einfluss auf den durch die Kombinationstherapie verursachten Schaden hat.

Es gibt keinen Hinweis dafür, dass die Nutzen- und Schadeneffekte der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur ASS-Monotherapie von der verwendeten ASS-Dosierung abhängig sind. Allerdings fanden sich Hinweise dafür, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon, ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird.

Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, wurden nicht identifiziert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung. Dieser Beleg ergibt sich aus der Reduktion der Re-Myokardinfarktrate. Hinsichtlich der Insultrate gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung. Zudem gibt es einen Hinweis darauf, dass dringliche koronare Revaskularisationen unter der Kombinationsbehandlung seltener notwendig sind, elektive Revaskularisationen aber häufiger durchgeführt werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Kombinationsbehandlung zu weniger koronaren Revaskularisationen insgesamt führt.

Bezüglich der Gesamtmortalität gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung. Zwar zeigt eine Meta-Analyse der Daten eine Reduktion der Gesamtmortalität durch eine Kombinationstherapie, allerdings waren die Ergebnisse zwischen den vorliegenden Studien uneinheitlich. Auch für den kombinierten Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen.

Den oben genannten Nutzenaspekten steht der Beleg für einen Schaden der Kombinationsbehandlung hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen gegenüber. Dies ist allerdings bedingt durch das gehäufte Auftreten nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass fatale, zerebrale oder andere schwerwiegende Blutungskomplikationen häufiger auftreten.

Es gibt einen Hinweis darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung von der Latenzzeit zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Therapiebeginn abhängig ist. Es gibt zudem einen Hinweis darauf, dass bei Therapiebeginn 6 oder mehr Stunden nach dem Auftreten der Symptome kein Effekt besteht oder aber der Effekt geringer ausgeprägt ist.

Da zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer ASS-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach dem Krankenhausaufenthalt keine Studien vorliegen, gibt es

keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat als die Behandlung mit ASS allein.

Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, wurden nicht identifiziert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.

Schlagwörter: Clopidogrel, Acetylsalicylsäure, akutes Koronarsyndrom, Nutzenbewertung, systematische Übersicht