

IQWiG-Berichte · Jahr: 2006 Nr. 10

Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

Abschlussbericht

Auftrag A04-01A
Version 1.0
Stand: 30.06.2006

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2004

Interne Auftragsnummer:

A04-01A

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500



Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

- Abschlussbericht -

[Auftrag A04-01A]

Version 1.0

Stand: 30. Juni 2006

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“

Externe Sachverständige:

Dr. med. Gerd Burmester, Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen

Dr. med. Ansgar Gerhardus, AG Epidemiologie & International Public Health, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld,

Dr. med. Hans Wille, Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen

Externer Reviewer:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis und Praxis-Klinik, München

Hinweis: Teil A04-01B wird die „Nutzenbewertung von Clopidogrel in der Kombination mit Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“ beschreiben. Der Berichtsplan zu dieser Fragestellung ist unter <http://www.iqwig.de> veröffentlicht.

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A04-01@iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Dieser Bericht sollte wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht A04/01A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Juni 2006.

KURZFASSUNG

Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Nutzen einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen durchgeführt.

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit (KHK), ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung (ZVK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)

sowie

die spezielle vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus der Fortführung einer bestehenden ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe (wie oben beschrieben) bei Patienten, die unter der Behandlung mit ASS zuvor ein unerwünschtes Ereignis (insbesondere ein thromboembolisches Ereignis oder eine schwerwiegende Blutung) erlitten hatten

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage vorhandener randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline einschließlich Pre-Medline, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis einschließlich September 2005. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller von Clopidogrel bzgl. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, in denen Clopidogrel mit ASS bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen (KHK, ZVK oder pAVK) untersucht wurde. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur schriftlichen Stellungnahme freigegeben (Anhörung). Substanzielle Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss an die Erörterung wurde der Abschlussbericht erstellt.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 5 publizierte relevante Studien und 1 weitere bislang unpublizierte, potenziell relevante Studie. Von den publizierten und in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wiesen 4 grobe Mängel und 1 leichte Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

Mit nahezu 20.000 Teilnehmern und einer mittleren Laufzeit von knapp 2 Jahren war die CAPRIE-Studie die zentrale Informationsquelle für die meisten der vorab definierten, patientenrelevanten Zielkriterien. Für die besondere Situation der Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine gastrointestinale Blutung erlitten hatten und bei denen sich die Frage nach Fortsetzung oder Änderung dieser Behandlung stellte, war insbesondere die Studie Chan 2005 relevant.

Die CAPRIE-Studie schloss zu jeweils etwa einem Drittel Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Zustand nach Herzinfarkt (KHK), mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Zustand nach Schlaganfall (ZVK) bzw. mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ein. Die Auswertung über die gesamte Studienpopulation zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im primären Kombinationsendpunkt „Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod“ zu Gunsten von Clopidogrel, nicht jedoch bei den prädefinierten sekundären Endpunkten einschließlich Gesamtsterblichkeit. Die absolute Risikodifferenz im prädefinierten Endpunkt betrug bei einer jährlichen Ereignisrate von 5,32% unter Clopidogrel und 5,83% unter ASS 0,51%. Dieser Unterschied war im Wesentlichen auf die Subgruppe der Patienten mit symptomatischer pAVK zurückzuführen. Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie sind unter Berücksichtigung des statistisch signifikanten Heterogenitätstests ($p=0,042$) für die drei Untergruppen unterschiedlich zu werten. Für die Gruppe der Patienten mit KHK bzw. ZVK lässt sich nicht ablesen, ob sich ein geringer ausgeprägter, gar kein und sogar ein nachteiliger Effekt von Clopidogrel im Vergleich mit ASS ergibt, während der Nachweis einer Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei Patienten mit symptomatischer pAVK bzgl. des primären kombinierten Endpunkts als ausreichend gesichert angesehen werden kann.

Mehrere Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie gingen der Frage der Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit zusätzlichen vaskulären Risiken nach. Alle diese Sekundärauswertungen wiesen erhebliche methodische Mängel auf. Keine der Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie lieferte ausreichende Belege, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit den genannten zusätzlichen Risiken anders zu bewerten ist als für das Gesamtkollektiv der CAPRIE-Studie.

Die übrigen Studien trugen zum Komplex „vaskulär/thromboembolische Ereignisse“ nicht wesentlich bei. Eine Bestätigung der Ergebnisse der CAPRIE-Studie durch eine zweite, vollständig veröffentlichte Studie liegt nicht vor. In der zusätzlich identifizierten, bislang nicht publizierten WATCH-Studie bei Patienten mit zumeist ischämisch bedingter Herzinsuffizienz traten allerdings nach den vorläufigen Ergebnissen unter Clopidogrel numerisch mehr thromboembolische Ereignisse auf als unter ASS. Weiterführende

Informationen wurden trotz mehrfacher Nachfrage weder durch den Studienleiter, die durchführende Organisation noch den Sponsor Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellt.

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen muss zwischen Studien mit ASS in niedriger (75-160 mg täglich) und höherer, aber therapeutisch nicht effektiverer Dosierung (325 mg täglich) unterschieden werden, da insbesondere Blutungskomplikationen möglicherweise unter einer niedrigen ASS-Dosis seltener auftreten. Als einzige der eingeschlossenen Studien wurde die CAPRIE-Studie mit einer höheren, heute in Deutschland zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen nicht mehr üblichen ASS-Dosis durchgeführt, so dass sie zum Vergleich bzgl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen zwischen Clopidogrel und ASS nur eingeschränkt beitragen kann. Selbst unter höherer ASS-Dosierung traten jedoch in der CAPRIE-Studie schwere gastrointestinale oder intrakranielle Blutungen nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel. Dies galt auch für durch unerwünschte Ereignisse bedingte Studienabbrüche und Todesfälle.

Mit Chan 2005 und Ng 2004 lagen zwei Studien vor, die explizit auf die Untersuchung von Sicherheitsaspekten ausgelegt waren und in denen ASS in niedriger Dosierung verschrieben wurde. Die Studien untersuchten, ob sich bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS durch einen Wechsel auf Clopidogrel das Risiko für eine erneute Blutung reduzieren bzw. die Ulkusabheilung beschleunigen ließ. Aus der Studie von Ng 2004 lassen sich auf Grund erheblicher methodischer Mängel keine validen Schlussfolgerungen ziehen. Auch die Studie Chan 2005 muss letztlich als mit groben Mängeln behaftet angesehen werden. Unter Berücksichtigung der zusätzlich durch den Hauptautor gelieferten Informationen ergibt sich jedoch zumindest der Hinweis, dass bei Patienten, die unter ASS zuvor eine Ulkusblutung erlitten hatten, die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) zu einer niedrig dosierten ASS-Therapie bzgl. der Vermeidung erneuter Blutungen effektiver war als ein Wechsel auf Clopidogrel.

Für Patienten, die unter ASS ein vaskuläres Ereignis erlitten hatten, lagen keine relevanten Vergleichsstudien zwischen ASS- und Clopidogrel vor.

Keine der eingeschlossenen Studien hatte primär zum Ziel, den Effekt der Behandlungsoptionen auf die Lebensqualität oder krankheitsassoziierte Symptome der Patienten zu untersuchen. Den Studien ließen sich keine Informationen entnehmen, ob Clopidogrel besser als ASS krankheitsassoziierte Symptome wie Geh- oder Ruheschmerz bzw. pektanginöse Beschwerden reduzieren kann, die körperliche Belastbarkeit erhöht oder die Fähigkeit zur Erledigung von Alltagsaktivitäten verbessern kann.

Fazit

Die Langzeittherapie mit Clopidogrel (Monotherapie) hat im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse. Für eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit liegt ein solcher Nachweis nicht vor. Für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (jeweils ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit), ist ein Zusatznutzen von Clopidogrel nicht nachgewiesen. Es liegt kein

Nachweis dafür vor, dass diese Aussagen für bestimmte Patientengruppen mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse wie z.B. Patienten mit Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Manifestation der Atherosklerose in mehr als einer Gefäßregion, anders zu werten sind.

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine Blutungskomplikation erlitten haben, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt. Bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel.

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt.

Schlüsselworte: Clopidogrel, Acetylsalicylsäure, Thrombozytenaggregationshemmer, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, arterielle Verschlusskrankheit, Systematische Übersicht

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
KURZFASSUNG	4
INHALTSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	10
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	10
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	11
1. ZIEL DER UNTERSUCHUNG	12
2. HINTERGRUND	13
3. PROJEKTABLAUF	17
3.1 Verlauf des Projekts	17
3.2 Änderungen des Vorberichts aufgrund der Anhörung	18
4. METHODEN	19
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	19
4.1.1 Population.....	19
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	19
4.1.3 Zielgrößen.....	20
4.1.4 Studientypen.....	21
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	21
4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	21
4.2 Informationsbeschaffung	22
4.2.1 Literaturrecherche.....	22
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	23
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	23
4.2.4 Identifizierung relevanter Studien.....	24
4.3 Informationsbewertung	25
4.4 Informationssynthese und -analyse	26
4.4.1 Meta-Analyse.....	26
4.4.2 Sensitivitätsanalyse.....	27
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	27
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	28
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	28
4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	28
5. ERGEBNISSE	29
5.1 Verfügbare Studien	29
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche.....	29
5.1.2 Studienregister und -ergebnisdatenbanken.....	33
5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen.....	33
5.1.4 Antworten auf Anfragen an Hersteller.....	33

5.1.5	Antworten auf Anfragen an Autoren oder an sonstige an relevanten Studien beteiligte Personen (siehe auch Anhang D)	33
5.1.6	Resultierender Studienpool	34
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	36
5.2.1	Studiendesign und -population.....	36
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	44
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	49
5.3.1	Gesamtsterblichkeit.....	50
5.3.2	Vaskulär bedingte Mortalität.....	52
5.3.3	Vaskulär bedingte Morbidität.....	55
5.3.3.1	Herzinfarkte	55
5.3.3.2	Schlaganfälle	58
5.3.3.3	Primärer kombinierter Endpunkt der CAPRIE-Studie: „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall“	60
5.3.3.4	Ischämisches Ulkus, Gangrän, Amputation	63
5.3.3.5	Revaskularisationen wegen ischämisch bedingter Symptomatik.....	63
5.3.3.6	Akutes Koronar-Syndrom, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens	63
5.3.3.7	Neuaufreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	64
5.3.4	Hospitalisierungsrate.....	64
5.3.5	Unerwünschte Ereignisse	65
5.3.5.1	Gastrointestinale Komplikationen.....	66
5.3.5.2	Sonstige schwere Blutungskomplikationen.....	70
5.3.5.3	Blutbildveränderungen	70
5.3.5.4	Allergische Reaktionen.....	70
5.3.5.5	Nierenfunktionseinschränkungen	70
5.3.5.6	Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen insgesamt.....	74
5.3.5.7	Studienabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	74
5.3.6	Sonstige Zielkriterien einschließlich Lebensqualität	75
5.3.7	Subgruppenanalysen.....	75
5.3.7.1	Geschlecht	75
5.3.7.2	Alter	75
5.3.7.3	Begleiterkrankungen.....	76
5.3.7.4	Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer	79
5.3.7.5	Qualifizierende Erkrankung	79
5.3.7.6	Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen bzw. vorherige ischämische Ereignisse.....	79
5.3.7.7	Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn	81
5.4	Zusammenfassung.....	82
6.	DISKUSSION	85
7.	FAZIT.....	90

8. LISTE DER RELEVANTEN STUDIEN	91
9. LITERATURVERZEICHNIS	93
Anhang A: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen	98
Anhang B: Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte.....	117
Anhang C: Suchstrategien.....	120
Anhang D: Anfragen an Autoren und sonstige Personen und deren Antworten.....	131
Anhang D.1: Antwort von R. Roberts (CAPRIE-Studie).....	133
Anhang D.2: Antwort von M. Hamel für J. Drazen (Chan 2005).....	136
Anhang D.3: Antwort von F. Chan (Chan 2005).....	137
Anhang D.4: Antwort von D. Zarin (WATCH-Studie)	139
Anhang D.5: Antwort von B. Massie (WATCH-Studie).....	140
Anhang E: MATCH-Studie.....	141
Anhang F: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	142
Anhang G: Schriftliche Stellungnahmen	162

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Studienpool	34
Tabelle 2: Bewertete Studien – Übersicht.....	39
Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien.....	41
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation.....	42
Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität	48
Tabelle 6: Zielkriterium „Gesamtsterblichkeit“	51
Tabelle 7: Zielkriterium „Vaskulär bedingte Mortalität“	54
Tabelle 8: Zielkriterium „Herzinfarkte“	57
Tabelle 9: Zielkriterium „Ischämische Insulte“	59
Tabelle 10: Zielkriterium „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall“	62
Tabelle 11: Gastrointestinale Blutungen / Komplikationen.....	69
Tabelle 12: Sonstige schwerwiegende Blutungskomplikationen einschließlich intrakranieller Blutungen	71
Tabelle 13: Schwerwiegende Blutbildveränderungen.....	72
Tabelle 14: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag (<i>rash</i>)....	73

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche	32
--	----

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ABI	Ankle Brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
ESRS	Essen Stroke Risk Score
EUSI	European Stroke Initiative
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
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarction (Nicht-ST-Hebungs-Infarkt)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomized Controlled Trial
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction (ST-Hebungs-Infarkt)
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
ZVK	Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung

1. ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit (KHK), ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung (ZVK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)

sowie

- die spezielle vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus der Fortführung einer bestehenden ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe (wie oben beschrieben) bei Patienten, die unter der Behandlung mit ASS zuvor ein unerwünschtes Ereignis (insbesondere ein thromboembolisches Ereignis oder eine schwerwiegende Blutung) erlitten hatten

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

2. HINTERGRUND

Atherosklerose und Atherothrombose

Die Atherothrombose ist durch die Ruptur atherosklerotischer Gefäßläsionen und die dadurch ausgelöste Formation von Thromben und/oder arterio-arterieller und/oder kardio-arterieller Emboli charakterisiert. Atherosklerotische Gefäßläsionen stellen hierbei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voranschreitet [1,2]. 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 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 [3]. Allerdings werden die akuten Ereignisse der KHK meist durch autochthon in den Koronararterien entstandene Thromben, die der ZVK dagegen meist durch Embolien jenseits der Carotisstenose ausgelöst. Eine zwingende Vergesellschaftung insbesondere symptomatischer Verlaufsformen der genannten klinischen Manifestationen ergibt sich daher nicht. Zudem unterscheiden sich auch die Risikofaktoren, die bei der Progression der Erkrankung in den einzelnen Gefäßarealen eine dominierende Rolle spielen [4]. Auf Grund dieser Umstände ist es vorstellbar, dass sich trotz ätiopathogenetischer Entität Unterschiede bei der therapeutischen Beeinflussbarkeit der drei klinischen Krankheitsbilder ergeben können.

Eine **koronare Herzkrankheit (KHK)** 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.

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. Die zu Grunde liegende Koronarstenose muss dabei nicht notwendigerweise hochgradig sein, d.h., das Auftreten eines Myokardinfarktes ist

auch dann möglich, wenn die KHK zuvor nicht durch pektanginöse Beschwerden symptomatisch wurde [5]. Beim Myokardinfarkt werden Nicht-ST-Hebungs-Infarkte (NSTEMI) von ST-Hebungs-Infarkten (STEMI) abgegrenzt. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (z.B. Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris fehlt. Bei letzterer sind die pektanginösen 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 [6-11].

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 [12]. 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. Embolie 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) [12,13].

Die Atherothrombose ist auch die häufigste Ursache einer **peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)** [3]. Seltener wird pAVK durch eine Arteriitis, Aneurysmen oder Embolie ausgelöst. 70-80% der Betroffenen sind klinisch ohne Symptome. Die Messung des Knöchel/Arm-Blutdruckindex stellt eine besonders in der alltäglichen Praxis geeignete Möglichkeit zur Diagnose dar. Das Ergebnis ist darüber hinaus als Risikoindikator für koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse sowie die Gesamtsterblichkeit geeignet [14,15]. 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 bis hin zur Notwendigkeit einer Amputation. Ob symptomatisch oder asymptomatisch, die pAVK hat darüber hinaus große Bedeutung als Indikator für eine generalisierte Atherothrombose, da sie häufig mit einer KHK und/oder ZVK vergesellschaftet ist [16]. Patienten mit (asymptomatischer) pAVK werden vielfach wegen Symptomen der begleitenden KHK und/oder ZVK behandelt [17].

Die **Zulassungsindikationen** für die seit 1998 zugelassenen Präparate Plavix[®] und Iscover[®] lauten wie folgt [18,19]:

„Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit,
- Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).“

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 akuten Koronarsyndrom) um absolut 2,2% [20].

Unter den TAH ist **Acetylsalicylsäure** (ASS) die in klinischen Studien am häufigsten und an der größten Patientenzahl untersuchte Substanz [20]. 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 [21]. Eine maximale Plättchenaggregationshemmung ist spätestens 30 Minuten nach oraler Aufnahme von 162-325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5-7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [22]. Bei Patienten mit erhöhtem Gefäßrisiko senkt ASS das Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse um relativ 23%. Die Empfehlungen bzgl. der Tagesdosis von ASS sind in aktuellen deutschen Leitlinien uneinheitlich und liegen zwischen 75 mg und 325 mg täglich [6,23,24]. Für Patienten mit KHK werden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft primär 100 mg täglich empfohlen [25]. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in den deutschen Verordnungszahlen wider. In der weitaus überwiegenden Zahl werden in Deutschland zur Thrombozytenaggregationshemmung ASS-Präparate in einer Dosierung von 100 mg täglich verschrieben [26]. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterscheiden sich vermutlich nicht hinsichtlich ihres Nutzens [20]. Bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen ist die Datenlage aus direkten Vergleichsstudien nicht ausreichend, um eine Gleichwertigkeit von niedrigen (75 mg täglich) und höheren (325 mg täglich) Dosierungen zu postulieren. Unter ASS 75 mg täglich traten in direkten Vergleichsstudien numerisch weniger Blutungen auf als unter 325 mg ASS täglich (statistisch nicht signifikant) [20]. Aus indirekten Vergleichen aus Placebo- und aktiv-kontrollierten Studien lässt sich ab einer Dosierung oberhalb von 325 mg täglich eine deutliche Zunahme schwerwiegender Blutungskomplikationen darstellen [27]. In der besonderen klinischen Situation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom war ein Unterschied bzgl. des Blutungsrisikos sogar bereits zwischen ASS-Dosierungen von 100 mg und 200 mg täglich sichtbar, ohne dass dies jedoch

notwendigerweise auch auf die Langzeitbehandlung außerhalb der Akutsituation übertragen werden kann [28].

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 (600 mg) bis 6 (300 mg) Stunden [29]. 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 [30,31].

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 [32]. Solche Resistenzen werden mittlerweile allerdings auch unter Clopidogrel in Häufigkeiten von 5-30% berichtet [33]. Die klinische Relevanz von Plättchen-Funktionstests wird nicht einheitlich beurteilt [32,33]. 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 einer Dosierung von 100 mg täglich pro Tag könnte sich u.a. in einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungskomplikationen und symptomatischen Ulzera gegenüber Clopidogrel niederschlagen, zumal Clopidogrel von seinen pharmakologischen Wirkungen her nicht in Verdacht steht, peptische Ulzera auszulösen oder zu begünstigen [29]. Daraus kann allerdings nicht automatisch auf ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel geschlossen werden. Auch diesbezüglich, d.h. für eine valide Beschreibung des Nebenwirkungspotenzials von Clopidogrel im Vergleich zu ASS in niedriger Dosis, sind adäquate klinische Studien notwendig.

3. PROJEKTABLAUF

3.1 Verlauf des Projekts

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 (ASS) in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Dieser Auftrag wurde mit Schreiben vom 26.1.2005 sowie in der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ des G-BA am 2.2.2005 konkretisiert.

In die Bearbeitung der Fragestellung waren externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung sowie an der Erstellung des Vor- und Abschlussberichts beteiligt waren.

Mit dem Ziel, patientenrelevante Endpunkte auch aus Sicht von Patienten zu definieren, wurden Patientenvertreter konsultiert (am 12.5.2005 ein Vertreter des AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverbands e.V.; am 8.6.2005 ein Vertreter des Bundesverbandes für die Rehabilitation der Aphasiker e.V.; am 10.6.2005 ein Vertreter der Selbsthilfe-Initiative HFI e.V. - Kreislauf und Stoffwechsel).

Der Berichtsplan in der Version vom 12.7.2005 wurde am 28.7.2005 im Internet veröffentlicht. Der Vorbericht in der Version vom 27.3.2006 wurde am 28.3.2006 dem Kuratorium des Instituts und dem Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt und am 4.4.2006 im Internet veröffentlicht.

Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 25.4.2006 schriftlich Stellungnahmen von allen interessierten Privatpersonen, Patientenvertretern, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden im Sinne einer Anhörung. Der Vorbericht wurde zudem einem externen Review unterzogen. Am 16.5.2006 wurde im IQWiG eine wissenschaftliche Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Zu dieser Erörterung wurden alle Personen, die substanziell Stellung genommen hatten, sowie der externe Reviewer eingeladen. Weitere Teilnehmer waren die externen Sachverständigen und Mitarbeiter des Instituts. Die schriftlichen Stellungnahmen sowie das Verlaufsprotokoll und die Teilnehmerliste der Erörterungsrunde finden sich in Anhang F bzw. Anhang G.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Es ist geplant, den Abschlussbericht 2 Monate nach Übermittlung an den G-BA im Internet zu veröffentlichen.

3.2 Änderungen des Vorberichts aufgrund der Anhörung

Durch die Anhörung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In den Abschnitten 5.3.3.3 und 5.4 wurde die Begründung für die unterschiedliche Wertung der Gesamtergebnisse der CAPRIE-Studie für die prädefinierten Subgruppen deutlicher herausgearbeitet.
- Im Abschnitt 5.3.5.1 sowie im neuen Kapitel 6 („Diskussion“) wurde deutlicher herausgearbeitet, warum die Ergebnisse der Studie Chan 2005 trotz vorhandener Mängel der Publikation als Hinweis für einen Nutzen der Kombinationsbehandlung von ASS plus Esomeprazol gegenüber Clopidogrel gelten können.
- Im Abschnitt 5.3.5.1 wird jetzt zwischen den beiden Konstellationen „Ulkusblutung als Erstereignis“ und „Rezidivblutung nach vorherigem Ereignis unter Thrombozytenaggregationshemmung“ unterschieden.
- Die Besprechung der Sekundärpublikation Ringleb 2004 im Abschnitt 5.3.7.6 wurde überarbeitet, zudem wurde die Interpretation der Ergebnisse dieser Publikation in Kapitel 6 nochmals ausführlich aufgegriffen.
- Im Kapitel 6 wird ausführlich auf das Konzept der „Cross Risiken“ bei pAVK-Patienten eingegangen.

Neue, für die Nutzenbewertung relevante Studien wurden mit den Stellungnahmen nicht vorgelegt.

4. METHODEN

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 12.7.2005 vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichtserstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese im Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit symptomatischer KHK, symptomatischer ZVK oder symptomatischer pAVK. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

4.1.3 Zielgrößen

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

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion vaskulär bedingter Mortalität
 - o tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
 - o tödlicher Schlaganfall
 - o andere vaskuläre Todesfälle (z.B. tödliche Blutungen)
- Reduktion vaskulär bedingter Morbidität
 - o nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, ischämisch bedingtes Ulkus, Gangrän bzw. Amputation
 - o Revaskularisation wegen ischämisch bedingter Symptomatik
 - o Akutes Koronarsyndrom, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens
 - o Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
- Reduktion der Hospitalisierungen
 - o gesamt
 - o aus vaskulären Gründen
 - o wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen
 - o Blutungen
 - o Blutbildveränderungen (z.B. Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien)
 - o Magen-Darm-Beschwerden (z.B. symptomatische Ulzerationen)
 - o allergische Reaktionen (z.B. Hautsymptome)
 - o Nierenfunktionseinschränkungen
 - o sonstige
- Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Vermeidung einer Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Verbesserung bzw. Erhalt der körperlichen Belastbarkeit
- Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, sofern eine diesbezügliche Einschränkung vorliegt
- Verlängerung der maximalen Gehstrecke, sofern eine diesbezügliche Einschränkung vorliegt
- Erhalt oder Verbesserung der Fähigkeit zur Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Erhalt oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit
- Verringerung sonstiger krankheitsbedingter Beschwerden

4.1.4 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 alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

In dem vorliegenden Bericht wurden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit symptomatischer KHK, ZVK, pAVK
E2	Direkter Therapievergleich von Clopidogrel mit ASS wie unter 4.1.2 definiert
E3	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen
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 hervorgeht

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltext-Publikation verfügbar ^a
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, die den Kriterien des CONSORT-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage der Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; CENTRAL)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang C. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Erstrecherche: am 23.6.2005 für MEDLINE, EMBASE und CENTRAL; am 27.6.2005 für PRE-MEDLINE
- Erste Nachrecherche nach Veröffentlichung des Berichtsplans: am 29.7.2005 für CENTRAL; am 3./4.8.2005 für MEDLINE und EMBASE
- Zweite Nachrecherche im Laufe der Berichtserstellung: am 20./21.9.2005 für MEDLINE, PRE-MEDLINE, EMBASE und CENTRAL

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang C). Zusätzlich wurde jeweils parallel zur Suche in CENTRAL eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Schritte unternommen:

- Anfrage bei den Firmen Sanofi-Synthelabo (inzwischen: Sanofi-Aventis) GmbH, Berlin (Plavix[®]) und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München (Iscover[®])
- Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Iscover[®] bzw. Plavix[®] (<http://www.clinicalstudyresults.org>; Suchbegriff „clopidogrel“; Zugriff am 2.8.2005)
- Suche nach abgeschlossenen Studien im Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>; Suchbegriff „clopidogrel“; Zugriff am 2.8.2005)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 1.8.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 1.8.2005)

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde neben der Suche nach nicht durch die Literaturrecherche identifizierten Studien auch nach ergänzenden Informationen zu bereits identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus erfolgten Anfragen an Sponsoren und/oder Autoren zu einzelnen Aspekten relevanter Studien. Dies waren im Einzelnen:

Zur CAPRIE-Studie[35]:

- Anfrage an die Firmen Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb bzgl. zusätzlicher Informationen zu methodischen Aspekten und zusätzlichen Auswertungen für bestimmte Untergruppen
- Anfrage an M. Gent als Vertreter der Clinical Trials Methodology Group, Hamilton Civic Hospitals Research Centre, Canada zu methodischen Aspekten und einzelnen Ergebnissen
- Anfrage an E. Topol, Corresponding Author, zur Klärung einer Endpunktdefinition im Rahmen der Zusatzpublikation „Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery“ [36]

Zur WATCH-Studie [37]:

- Anfrage an die Firma Sanofi-Aventis bzgl. der Ergebnisse der vorzeitig beendeten WATCH-Studie („The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial“)
- Mehrmalige Anfrage an B. Massie (Study Chairman der WATCH-Studie) bzgl. der Ergebnisse der WATCH-Studie sowie bzgl. diverser Diskrepanzen zwischen dem Eintrag in der Datenbank „ClinicalTrials.gov“ und der Publikation Massie 2004 [37]

- Anfrage an J. Gough (Acting Director of Administration in VA's Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs, USA) mit der Bitte um Unterstützung bzgl. der Anfrage an B. Massie (die WATCH-Studie wurde unter Verantwortung des Department of Veterans Affairs durchgeführt)
- Anfrage an D.A. Zarin (Director of ClinicalTrials.gov) mit der Bitte um Unterstützung bzgl. der Anfrage an B. Massie
- Erneute Anfrage an die Firmen Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen
- Erneute Anfrage an B. Massie nach dessen erstmaliger Rückmeldung mit der Bitte um Übersendung des Studienberichts

Zur Studie von Chan 2005 [38]:

- Mehrmalige Anfrage an F. Chan, Erstautor der Publikation „Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding“, bzgl. methodischer Aspekte und einzelner Ergebnisse
- Anfrage an A.J. Hui und W.K. Leung, Koautoren der Publikation Chan 2005 bzgl. methodischer Aspekte und einzelner Ergebnisse
- Anfrage an J.M. Drazen (Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine) mit der Bitte um Unterstützung bzgl. der Anfrage an F. Chan

Zur ASCET-Studie [39]:

- Anfrage an A. Pettersen, Erstautor der Publikation „Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design.“ bzgl. ggf. bereits vorliegender Ergebnisse der laufenden ASCET-Studie.

4.2.4 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle Zitate bzw. Abstracts, die von mindestens einem Reviewer als potenziell relevant eingestuft wurden und in diesem Arbeitsschritt nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, gingen in den Pool potenziell relevanter Studien ein.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Unterlagen des G-BA

Von Seiten des G-BA wurde im Konkretisierungsschreiben vom 26.1.2005 die Frage der Relevanz der MATCH-Studie [40] für den vorliegenden Auftrag gestellt. In der MATCH-Studie wurde keine Monotherapie, sondern eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel plus ASS untersucht. Die Ergebnisse der MATCH-Studie, die nicht in die Nutzenbewertung eingingen, sind in Anhang E skizziert.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

1. Extraktion der Daten
2. Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z.B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
3. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von einem Reviewer vorgenommen. Der zweite Reviewer prüfte die Datenextraktion. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst. Beide Reviewer erstellten schließlich für jede Studie einen gemeinsam konsentierten Datenextraktionsbogen.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)

- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Auswerter
- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrucher
- Definition und Umsetzung der Intention-to-treat (ITT)-Analyse

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.3 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Darüber hinaus wurde unter Berücksichtigung dieser Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt.

Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien wurden jeweils für den gesamten Studienpool zusammenfassend dargestellt.

4.4.1 Meta-Analyse

Eine Datenauswertung mit Hilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des Instituts wurde vorab unter der Voraussetzung geplant, dass die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt. Dies war bei keinem der betrachteten Endpunkte der Fall.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren vorab geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 4.3) 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.

4.4.3 Subgruppenanalyse

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

Subgruppenanalysen waren für die folgenden Merkmale vorgesehen, sofern sinnvoll und möglich:

- 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, mit oder ohne vaskuläre Vorerkrankung	2
ZVK, mit oder ohne vaskuläre Vorerkrankung	2
pAVK, mit oder ohne vaskuläre Vorerkrankung	2
Summe der Möglichkeiten (= Subgruppen)	6

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

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung haben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan vorab dargestellten Methodik Änderungen ergeben. Diese betreffen einerseits die Notwendigkeit einer Spezifizierung oder Verdeutlichung eines Sachverhalts ohne wesentliche inhaltliche Relevanz, andererseits auch das methodische Vorgehen selbst. Die wesentlichen Änderungen sind im Folgenden aufgelistet.

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- keine zusätzliche Suche nach HTA-Berichten über die Internetseite der INAHTA, da eine Identifikation solcher HTA-Berichte über die HTA-Datenbank erfolgte
- keine Anfrage bzgl. unveröffentlichter Studien an deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaften; nach bislang unveröffentlichten Studien wurde bereits in Studienregistern, Studienergebnisdatenbanken und mittels Anfrage an die Industrie gesucht

Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz

- Spezifizierung der Untersuchungsziele (siehe Abschnitt 1) auf Grund zuvor missverständlicher Formulierung

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Methodische Änderungen oder Ergänzungen haben sich nach Veröffentlichung des Vorberichts nicht ergeben.

5. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu diesen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben zu den Ergebnissen für vorab definierte Subgruppen.

5.1 Verfügbare Studien

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Das Resultat der Suche nach publizierten Studien in den bibliographischen Datenbanken sowie per Handsuche in den bibliographischen Angaben von systematischen Übersichten und HTA-Berichten und über eine Anfrage bei den Herstellern ist in Abbildung 1 dargestellt. Nach Ausschluss von 314 Duplikaten ergaben sich dabei zunächst 1.366 Treffer. Von diesen wurden auf Grund des Abstracts oder – falls solches nicht vorhanden – auf Grund des Titels 305 von mindestens einem der Reviewer als potenziell relevant bewertet.

Von den verbleibenden 305 Publikationen wurden nach Volltextesichtung 12 Publikationen als relevant eingestuft. Dies geschah bei 10 Publikationen in Übereinstimmung beider Reviewer, bei zwei weiteren im Konsens nach Diskussion. Die Zitate der ausgeschlossenen Studien finden sich im Anhang A.

Die Suche nach relevanter Sekundärliteratur ergab insgesamt 39 systematische Übersichten oder HTA-Berichte (Anhang B). Aus entsprechenden bibliographischen Angaben wurden auf Basis der Titel 17 Publikationen identifiziert, die potenziell relevant erschienen und noch nicht bei der systematischen Datenbankrecherche erfasst worden waren. Nach Volltextesichtung wurden alle 17 Publikationen einheitlich von beiden Reviewern ausgeschlossen. Die Zitate dieser Volltexte mit den Ausschlussgründen finden sich ebenfalls im Anhang A.

Bei einer der relevanten Publikationen (Massie 2004 zur WATCH-Studie) handelt es sich um das Protokoll einer dreiarmligen Studie mit Vergleich von Warfarin, ASS und Clopidogrel bei chronischer, insbesondere ischämisch bedingter Herzinsuffizienz. Diese Studie wurde nach Aussage der Autoren wegen unzureichender Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. Eingeschlossen waren bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 1.587 Patienten, davon 524 Patienten in die Clopidogrel-Gruppe und 523 in die ASS-Gruppe. Die WATCH-Studie wurde vorab in der Studien-Datenbank „ClinicalTrials.gov“ registriert (Registrierungsnummer NCT00007683). Diese Tatsache wurde durch den Clopidogrel-Hersteller und Co-Sponsor der WATCH-Studie Sanofi-Aventis per Email vom 19.11.2005 bestätigt. Aus dem damaligen Eintrag in ClinicalTrials.gov (Stand November 2005) ging hervor, dass für die WATCH-Studie insgesamt die Rekrutierung von 1.500 Patienten geplant war, also eine vollständige

Rekrutierung stattgefunden hat. Die Studie wurde dementsprechend als „beendet“, nicht jedoch als „vorzeitig abgebrochen“ bezeichnet. Auffällig war darüber hinaus, dass die Angaben zur Fallzahlplanung im Register ClinicalTrials.gov mit 85% Power und geschätztem relativem Unterschied von 30% zwischen den Behandlungsgruppen von den Angaben in der Publikation von Massie 2004 erheblich abwichen (Power 90%, geschätzter Unterschied relativ 20%). Eine vollständige Publikation für die Ergebnisse der WATCH-Studie steht nach Auskunft durch Sanofi-Aventis vom 28.10.2005 weiterhin aus. In gleicher Email wurde von Sanofi-Aventis angegeben, dass die Firma keinen direkten Zugriff auf die Daten besitze und diese daher nicht bereitstellen könne. Der Study Chairman der WATCH-Studie, B. Massie, beantwortete mehrfache Anfragen des Instituts nicht. Auch Anfragen an die Direktorin des Studienregisters „ClinicalTrials.gov“ und den Direktor des Departments of Veterans Affairs, unter dessen Verantwortung die WATCH-Studie durchgeführt wurde, änderten daran nichts. Während der wissenschaftlichen Erörterung der schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden die Vertreter der Firmen Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb erneut um Weitergabe der Ergebnisse gebeten. Hierzu bemerkten die Firmenvertreter, dass sie die Daten der WATCH-Studie trotz des Sponsorings nicht zur Verfügung stellen könnten. Es wurde jedoch zugesagt, dass die Firmen B. Massie zur Weitergabe der Studienergebnisse auffordern werden. B. Massie meldete sich daraufhin per Email am 9. Juni 2006, ohne jedoch die gewünschten Daten bereit zu stellen. Er gab allerdings an, dass das Manuskript der WATCH-Studie in Kürze zur Publikation verschickt werde. Zwischenzeitlich wurde der Eintrag im Register ClinicalTrials.gov geändert. Dort wird mit Stand vom 20. Januar 2006 angegeben, dass die Fallzahlplanung im Studienverlauf geändert und dies in einem Amendment zum Studienprotokoll festgehalten wurde. Damit liegen drei unterschiedliche veröffentlichte Aussagen zu einem zentralen Punkt der WATCH-Studie vor. Es ist davon auszugehen, dass sich die Diskrepanzen letztlich nur durch den Studienbericht der WATCH-Studie klären lassen. B. Massie wurde deshalb um Übersendung des Studienberichts gebeten. Bis zur Fertigstellung des Abschlussberichts gab es von B. Massie keine Rückmeldung bzgl. dieser Anfrage.

Die WATCH-Studie lässt von ihrem Design und den untersuchten Endpunkten her relevante Daten hinsichtlich einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erwarten. Über einige Teilergebnisse der Studie ist im Rahmen von Kongressberichten (Kongress des American College of Cardiology, 2004) berichtet worden [41]. In diesen wird bzgl. des kombinierten Endpunkts „Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall“ über einen numerischen Nachteil zu Ungunsten von Clopidogrel berichtet (21,8% unter Clopidogrel vs. 20,5% unter ASS) [41].

Die Zitate der im Volltext gesichteten, als nicht relevant beurteilten Publikationen finden sich mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang A. Von diesen nicht berücksichtigten Publikationen sind zwei Design-Publikationen besonders zu erwähnen.

Die Publikation ASCET (Pettersen 2004) betrifft das Protokoll einer Studie, die bei geplant 1.000 Patienten, die unter ASS ein ischämisches Ereignis erlitten haben, eine Weiterführung der Therapie mit ASS mit einem Wechsel auf Clopidogrel vergleicht. Vollständig publizierte

Ergebnisse liegen für diese Studie bisher nicht vor. Von den untersuchten Endpunkten lässt sie klinisch relevante Daten zur Frage erwarten, ob Patienten mit einem ischämischen Ereignis unter ASS von einer Umstellung auf Clopidogrel profitieren. Nach Angabe des Erstautors Pettersen sind Ergebnisse nicht vor 2008 zu erwarten (Email-Kommunikation mit Pettersen).

Bei der Publikation CHARISMA (Bhatt 2004) handelt es sich um das publizierte Studienprotokoll einer Studie mit mehr als 15.000 Patienten, die an einer symptomatischen Atherosklerose leiden oder ein stark erhöhtes Risiko für ischämisch bedingte Gefäßereignisse aufweisen. Hier wird eine Behandlung mit ASS mit der Kombination ASS plus Clopidogrel verglichen. Es werden klinisch relevante Endpunkte geprüft, so dass das Ergebnis der Studie zwar für die Nutzenbewertung einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel plus ASS relevant wäre, die aber nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts ist. Die Ergebnisse der Untersuchung sind mittlerweile publiziert; die Publikation erfolgte nach der zweiten Nachrecherche für den Bericht.

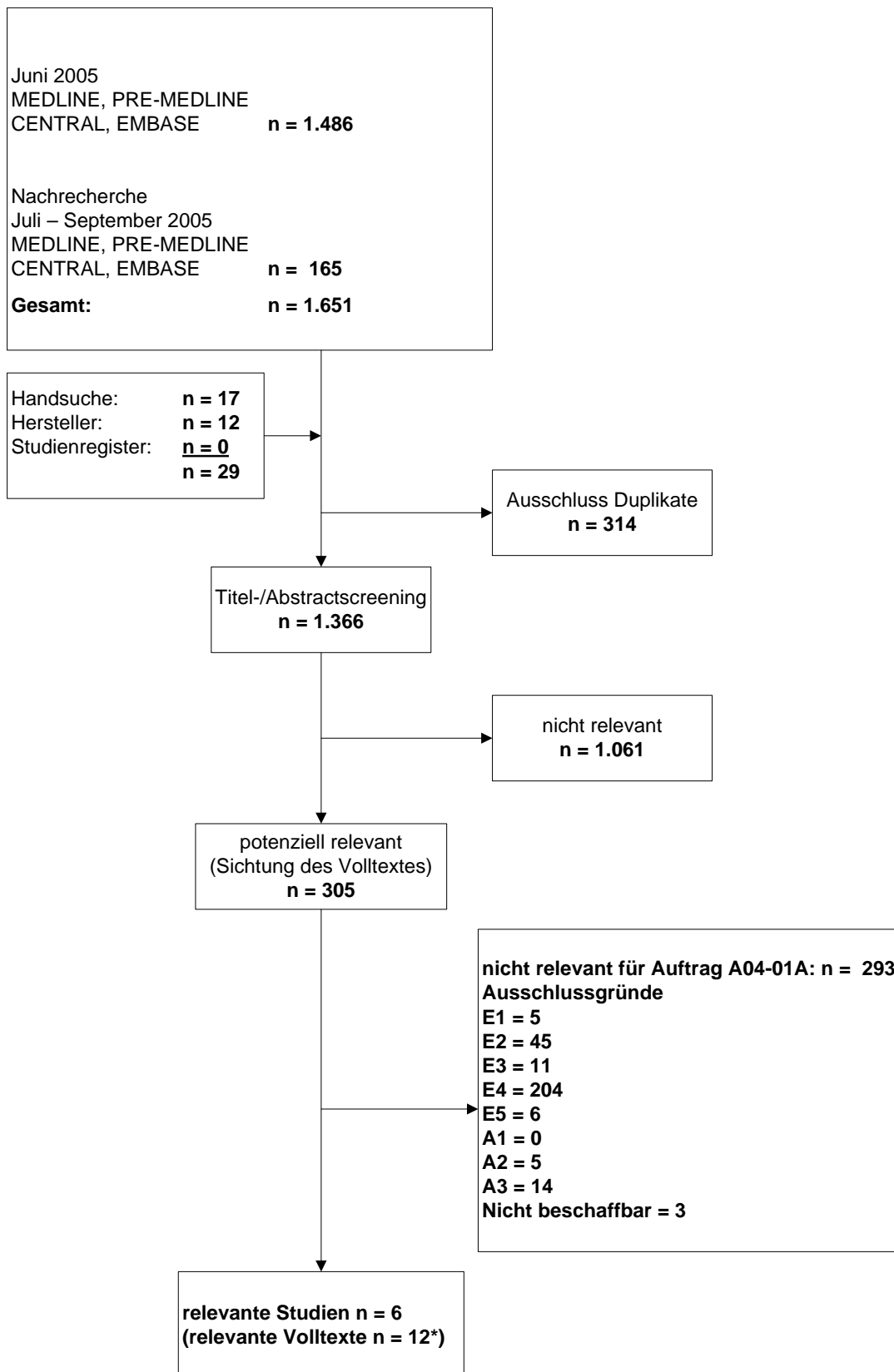


Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche

*: Zur CAPRIE-Studie wurden neben der Hauptpublikation weitere 6 relevante Nebenpublikationen identifiziert.

5.1.2 Studienregister und -ergebnisdatenbanken

In den Studienergebnisdatenbanken unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich keine zusätzlichen relevanten Informationen.

Unter <http://www.clinicaltrials.gov/> fanden sich folgende relevante Informationen:

- Hinweis auf die im Juni 2003 abgeschlossene WATCH-Studie.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Unter <http://www.emea.eu.int/> und <http://www.fda.gov/> fanden sich keine Hinweise auf weitere, für den vorliegenden Bericht relevante Studien.

5.1.4 Antworten auf Anfragen an Hersteller

Von den Herstellern Bristol-Myers Squibb (Iscover[®]) und Sanofi-Aventis (Plavix[®]) wurden folgende relevante Informationen zur Verfügung gestellt:

- Literaturliste zum Wirkstoff Clopidogrel (349 veröffentlichte Publikationen) inkl. zitierter Originalliteratur in Papierform; hieraus gingen keine zusätzlichen relevanten Publikationen hervor;
- Übersicht über nicht abgeschlossene Studien mit Clopidogrel (davon keine für die Fragestellung des Berichts relevante);
- Tabelle von Publikationen zur Gesundheitsökonomie.

Darüber hinaus wurden von Sanofi-Aventis auf Nachfrage weitere Unterlagen zu methodischen Aspekten und Ergebnissen der CAPRIE-Studie bereitgestellt (siehe unten im Rahmen der Ergebnisdarstellung).

Die Antworten der Firmen Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb auf Anfragen bzgl. der WATCH-Studie sind im Abschnitt 5.1.1 dargestellt.

5.1.5 Antworten auf Anfragen an Autoren oder an sonstige an relevanten Studien beteiligte Personen (siehe auch Anhang D)

CAPRIE-Studie

Im Namen von M. Gent antwortete R. Roberts am 27.09.2005 auf Fragen zu methodischen Aspekten und Ergebnissen der CAPRIE-Studie (siehe unten im Rahmen der Ergebnisdarstellung).

Im Auftrag von E. Topol antwortete D. Bhatt auf eine Frage bzgl. der Definition eines kombinierten Endpunkts in der Publikation Bhatt 2001 [36].

Chan 2005

Der Autor F. Chan antwortete nach Einschaltung des Editors in Chief des New England Journal of Medicine auf die dritte Anfrage, allerdings nur zu einer der drei gestellten Fragen (zum Thema „lost to follow up“) mittels Weiterleitung einer Email der zuständigen Statistikerin J. Ching [38].

WATCH-Studie

Zunächst beantworteten weder B. Massie (Principal Investigator der WATCH-Studie) noch J. Gough (Acting Director of Administration in VA's Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs) die wiederholten Anfragen zur WATCH-Studie. Nach Intervention durch die Firma Sanofi-Aventis informierte B. Massie das Institut darüber, dass das Manuskript zur WATCH-Studie in Kürze zur Publikation verschickt werde. Zusätzliche Ergebnisse wurden von ihm nicht zur Verfügung gestellt.

D. Zarin (Director of ClinicalTrials.gov) antwortete in Bezug auf die WATCH-Studie, dass die Zuständigkeit für die Richtigkeit der Informationen in der Datenbank ClinicalTrials.gov bei den jeweiligen Studienleitern liege.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden relevanten Studienpool.

Tabelle 1: Studienpool

Studie	relevant	publiziert	Einschluss in den Bericht
CAPRIE ^a [35,36,42-46]	ja	ja	ja
Chan 2005 [38]	ja	ja	ja
Ng 2004 [47]	ja	ja	ja
Woodward 2004 [48]	ja	ja	ja
Jagroop 2004 [49]	ja	ja	ja
WATCH [37]	ja	nein ^b	nein

a: Eingeschlossen in den vorliegenden Bericht wurden neben der Originalpublikation [35] weitere 6 nachträgliche Publikationen zu Untergruppen oder –auswertungen der CAPRIE-Studie.
b: Lediglich Design-Publikation vorhanden sowie Publikationen über auf Kongressen präsentierte Teilergebnisse.

In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden alle Studien, die durch die verwendete Suchstrategie identifiziert wurden, von den Reviewern zumindest in Teilen (z.B. auch hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen) als relevant bewertet wurden und vollständig publiziert vorlagen. Die MATCH-Studie wurde auf Wunsch des G-BA zusätzlich separat im Anhang E dargestellt (siehe auch Punkt 4.2.4), ihre Ergebnisse flossen jedoch in die Nutzenbewertung nicht ein.

Die für die primäre Fragestellung größte, relevante Studie stellt die CAPRIE-Studie dar, deren Ergebnisse 1996 publiziert wurden [35]. Ein vorher veröffentlichter Bericht über das

Studienprotokoll der CAPRIE-Studie ließ sich nicht identifizieren und lag für die Bewertung nicht vor. Dagegen wurden insgesamt sechs Sekundär-Analysen der CAPRIE-Studie in den Bericht eingeschlossen [36,42-46]. Eine Publikation berichtete Daten zu unerwünschten Ereignissen, die über Angaben in der Original-Veröffentlichung der CAPRIE-Studie hinausgingen und deshalb in den Bericht eingeschlossen wurde (Harker 1999, [46]). Fünf Publikationen betrafen sonstige relevante Sekundär-Analysen [36,42-45]. Weitere im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte Sekundär-Publikationen der CAPRIE-Studie waren entweder nicht relevant oder lagen nicht als Volltext-Publikation vor und wurden daher nicht berücksichtigt.

Zwei der eingeschlossenen Publikationen (Chan 2005, Ng 2004) hatten primär die gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS zum Gegenstand. Zwei weitere Studien untersuchten primär für den Bericht irrelevante Surrogat-Parameter (Thrombogenitäts-Marker bzw. Plättchenfunktion), enthielten jedoch zusätzlich Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Woodward 2004 [48], Jagroop 2004 [49]). Für deren Beurteilung wurden sie deshalb in den Bericht eingeschlossen.

Angaben zur potenziell relevanten, bislang unveröffentlichten WATCH-Studie finden sich in Abschnitt 5.1.1.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und -population

In den Tabellen 2 bis 4 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 5 in den Bericht eingeschlossenen Studien dargestellt, deren Publikationen Ergebnisse zu den untersuchten Zielkriterien enthielten. Spezifische Aspekte der Sekundärpublikationen zur CAPRIE-Studie werden in den entsprechenden Abschnitten des Ergebnisteils dargestellt (Therapieziel „Reduktion der Hospitalisierungsrate“ und „Reduktion der Schlaganfallrate“ [44], Therapieziel „Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ [46], Therapieziel „Reduktion von Herzinfarkten“ [44,45], „Subgruppenanalysen“ [36,42,43]).

Die CAPRIE-Studie verglich doppelblind in parallelen Gruppen Clopidogrel 75 mg einmal täglich p.o. und ASS 325 mg einmal täglich p.o. bei Patienten mit kürzlichen koronaren oder zerebralen Gefäßereignissen oder einer symptomatischen pAVK. Die Studie war so konzipiert, dass die 19.185 eingeschlossenen Patienten in etwa zu gleichen Teilen wegen einer KHK, ZVK oder pAVK aufgenommen wurden. Entsprechend der Gefäßregion, die die qualifizierenden Ereignisse betrafen, erfolgte prädefiniert eine Subgruppeneinteilung (und später auch Auswertung) der Patienten. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach diesen Subgruppen durchgeführt. Vier nicht-fatale (ischämische Insulte; Herzinfarkte; primäre intrakranielle Blutungen; Amputationen) und fünf fatale Ereigniskategorien (Tod auf Grund eines ischämischen Insults; Tod nach Myokardinfarkt; Tod durch Blutung; Tod anderer vaskulärer Ursache; Tod nicht-vaskulärer Ursache) wurden von einem unabhängigen, verblindeten Evaluations-Komitee bewertet. Primärer Endpunkt der Studie war das erste Ereignis einer Kombination aus Myokardinfarkten, ischämischen Insulten und Todesfällen vaskulärer Ursache. Das Studienprotokoll sah zudem den Vergleich von Clopidogrel mit ASS in Bezug auf vier prädefinierte sekundäre Endpunkte vor. Die vier sekundären Endpunkte stellten einzelne, durch das Evaluations-Komitee validierte Endpunkte oder Kombinationen von validierten Endpunkten dar. Darüber hinaus fanden sich drei Sekundärpublikationen, in denen für das gesamte Kollektiv der CAPRIE-Studie Informationen zu „Hospitalisierungen“ und „Schlaganfällen“ (Bhatt 2000), zum singulären Endpunkt „Myokardinfarktrate“ (Cannon 2002) bzw. ausführliche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Harker 1999) berichtet wurden. Die in diesen Publikationen getroffenen Angaben sind auf Grund der Methodik, wie die Ereignisse erhoben und verifiziert wurden (insbesondere nicht primär definierte Zielkriterien und/oder z.T. auf anamnestischen Angaben basierende Ereignisse bzw., fehlende Validierung der berichteten Ereignisse durch ein unabhängiges Endpunkt-Komitee) jedoch von geringerer Aussagekraft.

Die geplante Behandlungszeit in der CAPRIE-Studie betrug 1 bis 3 Jahre, die tatsächliche mittlere Beobachtungszeit lag, abhängig vom betrachteten Ereignis, zwischen 1,6 und 1,9 Jahren.

Das mittlere Alter der Patienten betrug in der Gesamtgruppe etwa 63 Jahre, wobei die KHK-Subgruppe im Mittel etwa 6 Jahre jünger war als die ZVK- und die pAVK-Subgruppe. Viele Patienten waren schon vor dem qualifizierenden Ereignis durch eine Gefäßerkrankung symptomatisch geworden, Patienten der ZVK-Subgruppe meist mit zerebrovaskulären Ereignissen und die der KHK- und pAVK-Subgruppe meist mit einem koronaren Ereignis. Die vaskulären Risikofaktoren waren zwischen der Clopidogrel- und der ASS-Gruppe ausgeglichen verteilt, auch innerhalb der prädefinierten Subgruppen. Zur Vor- und Begleittherapie wurden keine Angaben gemacht; ein Großteil der Patienten war aber auf Grund der Vorerkrankungen vermutlich mit ASS vorbehandelt.

Die Studien von Chan 2005 und Ng 2004 hatten jeweils gastrointestinale Verträglichkeitsaspekte von Clopidogrel im Vergleich zu ASS zum primären Untersuchungsgegenstand. In ihnen wurden jeweils als spezielles Kollektiv nur Patienten, die unter Therapie mit niedrigen Dosen ASS (Indikation: Thrombozytenaggregationshemmung) zuvor ein unerwünschtes gastrointestinales Ereignis erlitten hatten, untersucht. Beide Studien waren bzgl. der Patientenzahl deutlich kleiner und mit 1 Jahr (Chan 2005) bzw. 8 Wochen (Ng 2004) Behandlungsdauer auch kürzer als die CAPRIE-Studie.

Die Studie Chan 2005 schloss 320 Patienten ein, die unter ASS in niedriger Dosis eine endoskopisch gesicherte Ulkus-Blutung erlitten hatten, deren Ulkus aber innerhalb von acht Wochen (Therapie mit Protonenpumpenhemmern und ggf. Eradikation von Helicobacter) bereits abgeheilt war. Sie war doppelblind durchgeführt und verglich die Rate auch klinisch symptomatischer Rezidive der Blutungen innerhalb von maximal zwölf Monaten. Die Patienten erhielten entweder ASS 80 mg einmal täglich p.o. kombiniert mit 20 mg Esomeprazol (Protonenpumpenhemmern) zweimal täglich p.o. oder Clopidogrel 75 mg einmal täglich plus zweimal täglich Placebo.

Die Studie von Ng 2004 schloss 139 Patienten ein, die unter ASS gastroduodenale Ulzera oder Erosionen entwickelt hatten, dabei aber keine aktive Blutung (mehr) aufwiesen. Die Studie war einfachblind (Verblindung des Endoskopeurs) durchgeführt und untersuchte als Surrogat-Parameter die endoskopische Abheilungsrate der Ulzera und Erosionen nach acht Wochen. Die Patienten bekamen ASS in der Dosierung wie zuvor weiter oder wurden auf Clopidogrel 75 mg einmal täglich p.o. umgestellt. Alle Patienten erhielten zusätzlich einmal täglich 20 mg Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) p.o.

Die Studien von Jagroop 2004 und Woodward 2004 grenzten sich von den zuvor genannten insofern ab, als dass sie primär den Einfluss von Clopidogrel und ASS auf für den Bericht irrelevante Surrogatmarker der Blut-Thrombogenität (Fibrinogen u.a.) bzw. der Thrombozytenfunktion untersuchten, darüber hinaus aber auch Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen lieferten. Die offene Studie von Jagroop 2004 schloss 20 Patienten (jeweils 10 Patienten in jeder Behandlungsgruppe) mit bekannter pAVK ein. Diese wurden über 8 Tage mit Clopidogrel 75 mg bzw. ASS 75 mg täglich behandelt und nachbeobachtet, anschließend erfolgte eine zweite Behandlungsphase über 8 Tage, in der alle Patienten eine Kombination aus ASS und Clopidogrel erhielten. Die Studie von Woodward 2004 war

doppelblind durchgeführt. Eingeschlossen wurden 184 Patienten mit einem 3 bis 7 Tage zurück liegenden Myokardinfarkt, die Beobachtungszeit betrug bis zu 6 Monate. Die Patienten erhielten Clopidogrel 75 mg einmal täglich p.o. oder ASS 75 mg einmal täglich p.o. Patientenrelevante Endpunkte wurden ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse erfasst.

Tabelle 2: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studien- design	Zielsetzung	Studien- dauer	Zahl der Patienten	ASS-Dosis (mg / Tag)	Ort der Durch- führung	Relevante Zielkriterien ¹
Studienziel: Effektivität in der Sekundärprophylaxe							
CAPRIE 1996	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheit	1,91 Jahre ²	9.599 [C] 9.586 [A]	325	Westliches Europa, Nordamerika, Australien	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Kombinationsendpunkt: „Ischämischer Insult, Herzinfarkt, vaskuläre Todesfälle“ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Kombinationsendpunkt: Komponenten des Primären Endpunktes plus „Amputation“; vaskuläre Todesfälle; Kombinationsendpunkt: „Insult jedweder Genese, Tod jedweder Ursache, Herzinfarkt“; Gesamt mortalität <u>Sonstige Zielkriterien:</u> unerwünschte Arzneimittelwirkungen ³ , Herzinfarkte ⁴ , Schlaganfälle ⁵ , Hospitalisierungen ⁵
Studienziel: Gastrointestinale Verträglichkeit / Komplikationen							
Chan 2005	RCT, parallel, doppelblind	Nichtunter- legenheit	12 Monate (Median) 0,3-12 Mon. (Range)	161 [C+P] 159 [A+E]	80	Hong Kong (mono- zentrisch)	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Rezidiv einer Ulkusblutung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Untere gastrointestinale Blutung Des weiteren wurden ohne spezifizierete diagnostische Kriterien erfasst: Extra-gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutung, andere Blutungen (die zu Hospitalisation oder Transfusion führten oder zum Absetzen der Studienmedikation)
Ng 2004	RCT, parallel, einfachblind	Überlegenheit	8 Wochen	randomisiert: 74 [C+O] 65 [A+O] ausgewertet: 69 [C+O] 60 [A+O]	80-160	Hong Kong	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Heilungsrate der Ulzera und Erosionen nach 8 Wochen (Kontroll-Endoskopie) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Nicht explizit benannt; Dyspepsie-Beschwerden wurden aber systematisch und regelmäßig wie ein sekundärer Endpunkt erfasst (Score mit vier Punkten: 0-1-2-3).
Studienziel: Surrogatparameter (zusätzliche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen)							
Woodward 2004	RCT, parallel, doppelblind	unklar	6 Monate ⁶	94 [C] 90 [A]	75	Großbritannien	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Effekt auf Fibrinogen (gemessen mittels Clauss-Methode) <u>Sonstige Zielkriterien:</u> sonstige Surrogatparameter, unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Jagroop 2004	RCT, parallel, offen	unklar	8 Tage ⁷	10 [C] 10 [A]	75	England	<u>Primäres Zielkriterium:</u> unklar; diverse Parameter der Thrombozytenfunktion <u>Sonstige Zielkriterien:</u> unerwünschte Arzneimittelwirkungen

fortgesetzt

Tabelle 2: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Erläuterungen:

- 1: Primäre Zielkriterien und solche, die hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele Informationen liefern.
 - 2: Mittlere effektive Studiendauer bezogen auf den Endpunkt „Mortalität“.
 - 3: Aus Harker 1999.
 - 4: Aus Cannon 2002.
 - 5: Aus Bhatt 2000.
 - 6: Geplante Mindestbeobachtungszeit, die von 82% der Patienten erreicht wurde.
 - 7: Anschließend nochmals 8 Tage, in der alle Patienten mit Clopidogrel + ASS behandelt wurden.
- [C]: Clopidogrel. [A]: Acetylsalicylsäure. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. [P]: Placebo.

Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Patientenkollektiv und Diagnosestellung der Einschlusserkrankung	Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Studienziel: Effektivität in der Sekundärprophylaxe		
CAPRIE 1996	<p>Patienten mit ZVK, KHK, symptomatischer pAVK</p> <p>ZVK: Zustand nach Insult: klinisch durch neurologisches Defizit für ≥ 1 Woche (Blutungsausschluss durch CT oder MRT)</p> <p>KHK: Zustand nach Herzinfarkt: typische Beschwerden ≥ 20 min Infarkttypische EKG-Alterationen, 2-fach erhöhte Herzenzyme (mindestens 2 dieser 3 Kriterien)</p> <p>pAVK: Symptomatik: typische Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe und Arm/Knöchel-Quotient $\leq 0,85$. Oder pAVK-bedingte Amputation oder Gefäßintervention.</p>	<p>E: Ischämischer Insult vor 1-26 Wochen, Herzinfarkt vor ≤ 35 Tagen oder symptomatische pAVK</p> <p>A: Endarteriektomie wegen des qualifizierenden Insults, Lebenserwartung < 3 Jahre (durch Begleiterkrankungen), Indikation zur Langzeit-Antikoagulation, wahrscheinliche Abhängigkeit von Unterstützung durch Dritte als Folge des qualifizierenden Ereignisses, hämatologische oder hämostasiologische Erkrankungen oder Vorerkrankungen (inklusive systemische Blutungen), schwere renale oder hepatische Funktionsstörung, unkontrollierter Bluthochdruck; bekannte ASS-Unverträglichkeit</p>
Studienziel: Gastrointestinale Verträglichkeit / Komplikationen		
Chan 2005	<p>Obere gastrointestinale Blutung unter ASS (≤ 325 mg/d) und endoskopische Sicherung der Diagnose „Ulkusblutung“</p> <p>Fortbestehende Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung</p>	<p>E: Patienten mit endoskopisch gesicherter Ulkus-Blutung unter ASS und endoskopisch gesicherter Abheilung des Ulkus nach 8 Wochen und negativer Helicobacter-Test bzw. erfolgreiche Eradikation sowie weiter bestehender Indikation für low-dose ASS (≤ 325 mg/d)</p> <p>A: Gleichzeitige Einnahme von NSAR, COX-2-Hemmern, Antikoagulanzen, andere Thrombozytenaggregationshemmern oder Steroiden, Magen-OP in der Anamnese oder Magenausgangsstenose, erosive Ösophagitis, schwere Grunderkrankungen</p>
Ng 2004	<p>Dyspeptische Beschwerden oder gastrointestinale Blutung unter low-dose ASS (80-160 mg/d) mit Sicherung der Diagnose „Ulkus“ oder „Erosionen“ durch obere Endoskopie</p> <p>Fortbestehende Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung wegen ZVK, KHK oder pAVK</p>	<p>E: Patienten mit KHK, pAVK, ischämischen Insulten oder TIA, die unter ASS (80-160 mg/d) zur Sekundär-Prävention Ulzera von ≥ 3 mm Durchmesser oder > 10 Erosionen im Magen/ Duodenum entwickelten</p> <p>A: Ösophagitis, Pylorusstenose, aktive gastrointestinale Blutung (incl. adhärenente Koagel (Forrest IIb) und sichtbare Gefäße (Forrest IIa), Koagulopathien, > 7 Tage ohne Thrombozytenaggregationshemmer</p>
Studienziel: Surrogatparameter (zusätzliche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen)		
Woodward 2004	<p>Patienten mit Myokardinfarkt (nach WHO-Kriterien, mit oder ohne ST-Strecken-Hebung)</p>	<p>E: Myokardinfarkt 3-7 Tage vor Studieneinschluss</p> <p>A: Unkontrollierbarer Bluthochdruck, große Operation einschließlich koronare Bypass-Operation, Hormonsubstitution in der Menopause</p>
Jagroop 2004	<p>Patienten mit pAVK</p>	<p>E: Claudicatio Intermittens</p> <p>A: Keine kürzlichen kardialen oder zerebralen Ereignisse, keine kürzlich durchgeführten Operationen oder Angioplastien</p>
CT: Computertomographie. MRT: Magnetresonanztomographie. E: Einschlusskriterien, A: Ausschlusskriterien.		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	N	Alter ² [Jahre]	Geschlecht		Vaskuläre / kardiale Erkrankungen / Risikofaktoren ³ (%) nach Gruppen getrennt [C] / [A]	Sonstige Charakteristika [%] nach Gruppen getrennt [C] / [A]
	davon Studienabbrecher ¹		w[%]	m[%]		
Studienziel: Effektivität in der Sekundärprophylaxe						
CAPRIE 1996	9.599 [C] 9.586 [A] 4.059 Patienten (21,2%) beenden die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig (21,3% [C], 21,1% [A])	63 (± 11)	28	72	Vorheriger Ischämischer Insult ³ (9/9) Vorherige TIA ³ (10/10) Vorheriger Herzinfarkt ³ (17/16) Stabile Angina pectoris (22/22) Instabile Angina pectoris (9/9) Symptomatische pAVK (5/4) Vorhofflimmern (4/4) Herzinsuffizienz (6/5) Hypertonus (52/51) Diabetes mellitus (20/20) Hypercholesterinämie (41/41) Aktuelle Raucher (29/30) Ehemalige Raucher (49/49)	-
Studienziel: Gastrointestinale Verträglichkeit / Komplikationen						
Chan 2005	161 [C+P] 159 [A+E] 3 Patienten ohne vollständiges Follow-up; vorzeitiger Studienabbruch „aus verschiedenen Gründen“: 8,8% [A+E] vs. 11,8% [C+P]. „wegen Nebenwirkungen“: 1,9% [A+E] vs. 4,3 [C+P]	72 (± 10) 73 (± 10)	33 35	67 65	Koronare Herzerkrankung (55/49) Zerebrovaskuläre Insuffizienz (34/42) pAVK (5/4) Multiple ischämische Erkrankungen (6/6) Aktuelle Raucher (13/8)	<i>Blutungsquelle:</i> Magenulkus (58/47) Duodenalulkus (30/38) Magen und Duodenalulkus (6/11) Ulzera mit Blutungszeichen (28/34) Ulkus ≥ 2cm (12/13) Transfusionsbedarf (48/56) Helicobacter-pylori-Infektion (46/47)
Ng 2004	74 [C+O] 65 [A+O] In jeder Gruppe wurden 5 Patienten nicht endoskopisch ausgewertet. Daten zu dyspeptischen Symptomen lagen für die Hälfte dieser Patienten vor (3 [C] bzw. 2 [A]). Für die übrigen 5 Patienten lagen keine Daten vor.	75 (± 9) 71 (± 13)	39 35	61 65	Koronare Herzerkrankung (83/83) Ischämischen Insult (32/23) pAVK (3/0) Aktuelle Raucher (7/10)	<i>Blutungsquelle:</i> Magenulkus (41/40) Duodenalulkus (10/12) Magen und Duodenalulkus (6/3) Ulzera mit aktiven Blutungszeichen (0/0) Ulkus ≥ 2cm (0/3) Transfusionsbedarf (17/8) Helicobacter-pylori-Infektion (45/55) Ulkusanamnese (12/15)

fortgesetzt

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	N	Alter ² [Jahre]	Geschlecht		Vaskuläre / kardiale Erkrankungen / Risikofaktoren ³ (%) nach Gruppen getrennt [C] / [A]	Sonstige Charakteristika [%] nach Gruppen getrennt [C] / [A]
	davon Studienabbrecher ¹		w[%]	m[%]		
Studienziel: Surrogatparameter (zusätzliche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen)						
Woodward 2004	94 [C] 90 [A] 25 (13%); 10 unter Clopidogrel und 15 unter ASS.	63 (± 10) 62 (± 13)	19 19	81 81	Angina pectoris (17/17) Herzinsuffizienz (19/10) Hypertonie (4/2) aktuelle Raucher (34/37) ehemalige Raucher (45/33)	-
Jagroop 2004	10 [C] 10 [A] keine Studienabbrecher	70 (Range 58-77) ⁴	30	70 ⁴	Typ 2 Diabetes mellitus (insgesamt 30%) Hypertonie (insgesamt 60%) Bekannte KHK (40%)	-
Erläuterungen:						
1: Außer Todesfälle.						
2: Mittelwerte (± Standardabweichung, sofern angegeben)						
3: Begleitkrankungen vor dem qualifizierenden Ereignis						
4: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation, nicht nach Behandlungsgruppen getrennt.						
[C]=Clopidogrel, [A]=ASS, [P]=Placebo, [E]=Esomeprazol, [O]=Omeprazol						

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- und Publikationsqualität ist in Tabelle 5 dargestellt.

CAPRIE 1996

In der Publikation der CAPRIE-Studie von 1996 waren zunächst einige Mängel festzustellen, die möglicherweise einer geringen Qualität der Publikation, aber nicht zwangsläufig der Studie selbst zuzuordnen waren. Zum einen war die Verdeckung der Zuteilung (allocation concealment) für den Leser schwer nachvollziehbar dargestellt. Gleiches traf für die Darstellung der Arbeitsweise des unabhängigen Evaluations-Komitees zu; hier wurde dessen Verblindung gegenüber der Allokation der Studienmedikation nicht explizit konstatiert. Einen Schwachpunkt in der Publikation stellte auch die fehlende Konkretisierung des Settings dar; es fehlten vor allem Angaben zum Screening- und Auswahlprozess der Patienten vor Randomisierung und Einschluss in die Studie. Bei der Patienten-Charakterisierung fehlten Angaben zur Begleitmedikation vor und während der Untersuchung. Darüber hinaus bestanden Unsicherheiten, mit welchem statistischen Verfahren der p-Wert für den primären Endpunkt tatsächlich ausgewertet wurde. Hierzu bot der Methodik- und Ergebnisteil der Publikation widersprüchliche, zumindest unklare Darstellungen. Unklar blieb auch, ob bei den Analysen für den primären Endpunkt Adjustierungen eingeflossen sind. Vor allem ergaben sich aber auch Unklarheiten auf Grund der Patientenzahlen unter Risiko in der Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt. Bei einer im Protokoll angegebenen Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten erschienen die Angaben letztlich nicht vereinbar mit einer ITT-Analyse: nach den publizierten Daten fehlen nach dem ersten Beobachtungsjahr Angaben über etwa 1.800 Patienten.

Die Antworten des Herstellers von Clopidogrel und der Autoren der CAPRIE-Studie konnten zur Klärung dieser offenen Punkte beitragen und sind im Folgenden dargestellt:

- Der Screening-Prozess wurde in der CAPRIE-Studie nicht dokumentiert.
- Alle Entscheidungen des zentralen Bewertungs-Komitees für Ereignisse wurden ohne Kenntnisse über die Behandlung (Verum oder Kontrolle) des Patienten getroffen. Die Ereignisse wurden von den vor Ort befindlichen Untersuchern erhoben. Ein Sekretariat übermittelte die Ergebnisse an das Bewertungs-Komitee weiter. Individuelle Informationen über die medikamentöse Behandlung eines Patienten hatten nur das externe Komitee für das Sicherheits- und Wirksamkeitsmonitoring und die Einrichtung, die für das Verpacken der Arzneimittel zuständig war. Eine Verblindung der Auswertenden gegenüber der Patienten-Allokation war somit gegeben.
- Die Auskünfte der Autoren und des Herstellers entkräfteten den Verdacht, dass Patienten ohne Angabe von Gründen aus der Auswertung herausgefallen waren. Eine relevante Anzahl von Patienten beendete die Studie nicht genau zum vorgesehenen Zeitpunkt (12 Monate nach Studienbeginn), weil ein Fenster von ± 14 Tagen für Follow-Up-Untersuchungen im Protokoll eingeräumt worden war. In der Publikation sind in der Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt nach 12 Monaten nur diejenigen

Patienten berücksichtigt, die 366 Tage oder mehr beobachtet wurden (8.087 in der ASS-Gruppe und 8.131 in der Clopidogrel-Gruppe). In der ASS-Gruppe hatten 827 Patienten eine Beobachtungszeit unter 366 Tagen und in der Clopidogrel-Gruppe 864. Zudem waren in der ASS-Gruppe 609 primäre und 63 konkurrierende Ereignisse (nicht-kardiovaskuläre oder hämorrhagische Todesfälle) aufgetreten, in der Clopidogrel-Gruppe 533 bzw. 71. Durch Aufsummieren der Ereignisse bzw. der Patienten mit einer Beobachtungszeit unter 366 Tagen ergeben sich genau die Patientenzahlen der ASS-Gruppe (9.586) bzw. der Clopidogrel-Gruppe (9.599). Deshalb ist davon auszugehen, dass das Auswertungsziel einer ITT-Analyse nicht verletzt wurde.

Letztlich sind damit nur „leichte Mängel“ für die CAPRIE-Studie zu konstatieren.

Chan 2005

Die Publikation zur Studie Chan 2005 zur Reduktion von Rezidivblutungen wies grobe Mängel auf. Sie ist mit dem Ziel, die Nichtunterlegenheit von Clopidogrel (Novum) gegenüber ASS+Esomeprazol (Kontrolle) nachzuweisen, geplant und durchgeführt worden. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde vorab eine Differenz der Ereignisraten von 4% nach 12 Monaten festgelegt. Dieser Nachweis ist nicht gelungen, da die obere Grenze des (zweiseitigen) 95%-Konfidenzintervalls (3,4% - 12,4%) für die Differenz der Ereignisraten (Novum vs. Kontrolle) mit 12,4% die Nichtunterlegenheitsgrenze überschritt. Da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls mit 3,4% größer als Null ist, folgern die Autoren dann die Überlegenheit von ASS+Esomeprazol. Es ist zu vermuten, dass die Autoren erst post hoc die Fragestellung gewechselt und die Überlegenheit von ASS+Esomeprazol vs. Clopidogrel getestet haben. Es gibt jedenfalls in der Publikation keinen Hinweis darauf, dass es neben dem Nichtunterlegenheitstest noch weitere geplante Fragestellungen gab. Trotz mehrfacher Anfragen nahm der Hauptautor der Publikation, F. Chan, zu diesem Kritikpunkt keine Stellung.

Der wesentliche Mangel der Publikation war jedoch die Diskrepanz der Angaben in der Publikation zur Zahl der Patienten, die vorzeitig aus der Beobachtung bzgl. des primären Endpunkts fielen (insbesondere „lost-to-follow-up-Patienten“). Aus den „numbers at risk“ aus Abbildung 1 in Chan 2005 (Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt) ließ sich ablesen, dass bei 27 Patienten der Clopidogrel-Gruppe und 20 Patienten der ASS-Gruppe die Beobachtung innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten zensiert wurde. Insgesamt traten 13 Ereignisse in der Clopidogrel-Gruppe und 1 Ereignis in der ASS-Gruppe auf. Im Text wurde darüber hinaus angegeben, dass insgesamt 3 Patienten „lost-to-follow-up“ waren, alle in der Gruppe mit ASS+Esomeprazol. Zudem verstarben in der Clopidogrel-Gruppe 8 Patienten, in der ASS-Gruppe 4 Patienten. Geht man davon aus, dass alle verstorbenen Patienten vorzeitig zensiert wurden, d.h. bei ihnen zuvor keine erneute gastrointestinale Blutung aufgetreten war (konservative Annahme) und die Beobachtung deshalb wegen des konkurrierenden Ereignisses „Tod“ berechtigt vorzeitig zensiert wurde, dann lässt sich für insgesamt 21 Patienten der Clopidogrel-Gruppe (13 Ereignisse, 8 Todesfälle) und 8 Patienten der ASS-Gruppe (1 Ereignis, 4 Todesfälle, 3 Patienten „lost-to-follow-up“) das vorzeitige Beobachtungsende erklären. Daraus folgt, dass für 6 Patienten der

Clopidogrel-Gruppe und 12 Patienten der ASS-Gruppe nicht aus der Publikation hervorgeht, warum die Beobachtung bzgl. des primären Endpunkts vorzeitig (d.h. vor Ablauf der geplanten Beobachtungsdauer von 12 Monaten) beendet wurde. Geht man im Sinne einer worst-case-Analyse davon aus, dass von diesen Patienten sowie den „lost-to-follow-up“ Patienten alle der ASS-Gruppe (n=15) und keiner der Clopidogrel-Gruppe ein primäres Ereignis erlitten hatten, dann hebt sich der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen auf. Die Ergebnisse waren auf Grund der Publikation daher zunächst als nicht robust und damit fraglich valide zu bezeichnen.

Eine Stellungnahme von F. Chan bzw. der zuständigen Statistikerin J. Ching klärt den Sachverhalt allerdings zumindest teilweise auf. Zum einen wurden 2 der 8 in der Publikation als verstorben angegebenen Patienten nicht zum Zeitpunkt des Versterbens zensiert, sondern erlitten zuvor ein gastrointestinales Ereignis im Sinne des primären Endpunktes. Daneben wurden aber auch Patienten vorzeitig zensiert, die ein anderes Ereignis als „Tod“ oder einen primären Endpunkt erlitten hatten, nämlich „untere gastrointestinale Blutung“ (je 7 Patienten in beiden Gruppen), Malignomblutung (1 Patient in der Clopidogrel-Gruppe, 3 Patienten in der ASS-Gruppe), unklare Anämie (2 Patienten der ASS-Gruppe). Der Verbleib der 6 Patienten der Clopidogrel-Gruppe und der 12 Patienten der ASS-Gruppe mit vorzeitiger Zensierung ohne Ereignis im Sinne des primären Endpunkts ist damit geklärt. Dieses Vorgehen ist in der Publikation jedoch nicht dargestellt und auch aus inhaltlichen Gründen nicht nachvollziehbar: eine Nachbeobachtung bzgl. oberer gastrointestinaler Blutungen wäre z.B. auch dann noch sinnvoll und möglich gewesen, nachdem eine „unklare Anämie“ oder eine „untere gastrointestinale Blutung“ konstatiert wurde. Bewertet man die von J. Ching aufgeführten Ereignisse sowie die Todesfälle im Sinne einer für beide Behandlungsgruppen ausgewogenen Analyse alle als primäre Ereignisse und geht man weiterhin davon aus, dass die „lost-to-follow-up“ Patienten der ASS-Gruppe ebenfalls (im „worst case“ für ASS) ein primäres Ereignis erlitten haben, dann kann bei 27 Patienten der Clopidogrel-Gruppe und 20 Patienten der ASS-Gruppe von einem primären Ereignis ausgegangen werden an Stelle von 13 vs. 1 Ereignissen, wie in der Publikation angegeben. Es ist unklar, ob dieser Unterschied in der Überlebenszeitanalyse statistisch signifikant bleibt. Allerdings bleibt bei dieser Analyse der numerische Vorteil zu Gunsten von ASS bestehen und das Ergebnis für den primären Endpunkt damit robust. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Informationen durch die Autoren sind die zunächst konstatierten „groben Mängel“ der Publikation Chan 2005 bzgl. der Ergebnisse des primären Endpunkts daher zu relativieren.

Ng 2004

Grobe Mängel fielen auch bei der Studie Ng 2004 auf. Die Studie wurde als „einfachblind“ bezeichnet, was sich auf die Verblindung des Endoskopeurs (S. 361 der Publikation) bezog. Es fanden sich keine Angaben über den Randomisierungsprozess und darüber, ob und wie für die Verdeckung der Gruppenzuweisung (concealment of allocation) gesorgt worden war. In diesem Zusammenhang weist der deutliche Unterschied bzgl. des mittleren Alters zwischen den Gruppen auf einen möglichen Selektionsbias hin. Auch angesichts der fehlenden Verblindung von Arzt und Patient wurde dies als gravierend betrachtet. Zum Screening-

Verfahren waren ebenfalls keinerlei Angaben auffindbar. Zudem wurde die Auswertung zwar als ITT-Analyse angegeben; deren Prinzipien erschienen aber an mehreren Stellen verletzt. Die Angaben zur Zahl der randomisierten und/oder ausgewerteten Patienten waren zwischen Text und Tabellen nicht konsistent. Mit der endoskopisch ermittelten Heilungsrate von Ulzera untersuchte die Studie darüber hinaus primär einen Surrogatparameter von unklarer Relevanz für die Patienten; die Studie wird daher bzgl. gastrointestinaler Komplikationen als rein hypothesengenerierend angesehen. Aus diesem Grund wurde auch auf eine Kontaktaufnahme mit den Autoren verzichtet.

Woodward 2004 und Jagroop 2004

In der doppelblinden Studie von Woodward 2004 fanden sich keine Angaben darüber, ob und wenn ja wie die Zuteilungsverdeckung gewährleistet wurde. Sonstige gravierende, generelle Studienmängel fanden sich nicht.

In der Studie Jagroop 2004 fanden sich keinerlei Angaben zum Randomisierungsprozess einschließlich der Zuteilungsverdeckung. Bei einer offenen Studie ist dies als grober Mangel zu bezeichnen.

Da in beiden Studien die für den Bericht relevanten Zielgrößen ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben und nicht speziell validiert wurden, wurde auf eine Kontaktaufnahme mit den Autoren verzichtet.

Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt, / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Konsistenz der Informationen ¹	Studien- und Publikations- qualität
CAPRIE 1996	ja / ja	doppelblind	ja	ja	ja	nein ²	leichte Mängel
Chan 2005	ja / ja	doppelblind	ja	ja	nein ³	nein ³	grobe Mängel ⁴
Ng 2004	unklar / unklar	einfachblind ⁵	ja	ja	nein	nein	grobe Mängel ⁶
Woodward 2004	ja / unklar	doppelblind	ja	ja	ja ⁷	ja	leichte Mängel
Jagroop 2004	unklar / unklar	offen	nein	ja	ja ⁷	ja	grobe Mängel ⁸
<p>Erläuterungen: 1: Konsistenz aller Angaben (innerhalb und zwischen den Publikationen einschließlich der Angaben der Autoren / Sponsoren). 2: Unterschiede in den Aussagen zur statistischen Signifikanz für einzelne unerwünschte Ereignisse zwischen CAPRIE 1996 und Harker 1999. Siehe auch Abschnitt 5.3.5. 3: Bzgl. der vorzeitig aus der Beobachtung ausgeschiedenen Patienten wurden durch die zusätzlichen Angaben der Autoren die Inkonsistenzen in der Publikation geklärt. Siehe auch vorherigen Textabschnitt. 4: „Grobe Mängel“ generell auf Grund diskrepanter Angaben zwischen Text und Tabellen in der Publikation, inadäquater ITT-Analyse, unklarem Vorgehen beim Hypothesenwechsel. Bzgl. der Bewertung der Ergebnisse für den primären Endpunkt sind diese groben Mängel durch die nachträglichen Angaben der Autoren jedoch zu relativieren. Siehe auch vorherigen Textabschnitt. 5: Verblindung des Endoskopeurs. 6: Grobe Mängel wegen unklarer Randomisierung und Zuteilungsverdeckung und Hinweis auf Selektionsbias sowie inadäquater ITT-Analyse und Inkonsistenz der Informationen. 7: Bzgl. „unerwünschter Arzneimittelwirkungen“. 8: Grobe Mängel wegen unklarer Randomisierung und Zuteilungsverdeckung bei offen durchgeführter Studie und fehlender Fallzahlplanung.</p>							

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die unter 4.1.3 beschriebenen patientenrelevanten Therapieziele lassen sich im Wesentlichen in drei Oberkategorien fassen:

1. Reduktion thromboembolischer Ereignisse
2. Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen
3. Verbesserung der Lebensqualität einschließlich einer Reduktion der erkrankungsbezogenen Symptome.

Darüber hinaus lässt sich die „Gesamtsterblichkeit“ als übergreifendes, die beiden ersten Entitäten summierendes Kriterium ansehen, sofern es sich jeweils um tödliche Ereignisse in diesen Kategorien handelt.

Bzgl. „thromboembolischer Ereignisse“ wurde der Informationspool weitaus überwiegend durch die CAPRIE-Studie einschließlich der zugehörigen Sekundärpublikationen gebildet. In den 5 Sekundärpublikationen zur Wirksamkeit fanden sich zum Teil Kombinationsendpunkte, die in der ursprünglichen Ergebnispublikation (CAPRIE 1996) nicht aufgelistet wurden und bei denen deshalb von einer post-hoc-Definition ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse solcher, in der ursprünglichen Publikation nicht definierten kombinierten Endpunkte werden nachfolgend wegen ihrer grundsätzlich zweifelhaften Validität nicht dargestellt. Dem gegenüber werden für einzelne Ereignisse aus den Sekundärpublikationen die Ergebnisse auch dann dargestellt, wenn sie in der Publikation „CAPRIE 1996“ nicht als solcher Endpunkt definiert waren, sie aber als „per conditionem“ definiert und vom Endpunktkomitee evaluiert waren (z.B. „Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“) und die entsprechenden Ergebnisse damit als in gewissem Maße valide angesehen werden können [50]. In den übrigen Studien fanden sich Angaben zu „thromboembolischen Ereignissen“, wenn überhaupt, lediglich im Rahmen der Sicherheitsevaluation.

Bzgl. des Therapieziels „Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ lagen zwei Studien vor, die primär auf dieses Therapieziel angelegt waren: die Studien Chan 2005 und Ng 2004. Darüber hinaus wurden in den drei anderen Studien ebenfalls unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet. Die CAPRIE-Studie trägt hier auf Grund ihrer Größe und Dauer wieder wesentlich zum Informationspool bei, allerdings sind die Ergebnisse auf Grund der vergleichsweise hohen ASS-Dosis per se nur eingeschränkt für den deutschen Versorgungskontext zu verwerten.

Bzgl. „Lebensqualität / Symptome“ fanden sich in allen Studien nur sehr wenige Informationen. Mit Ausnahme der Studie Ng 2004, die in systematisierter Form dyspeptische Beschwerden erfasste, wurden in keiner der Studien Ereignisse dieser Kategorie als prädefinierte primäre oder sekundäre Endpunkte untersucht.

Angaben zur „Gesamtsterblichkeit“ lagen für alle Studien vor. Erneut ist insbesondere die CAPRIE-Studie für die diesbezügliche Beurteilung relevant, da „Gesamtsterblichkeit“ bei ihr ein prädefinierter Endpunkt und die CAPRIE-Studie selbst die weitaus größte und längste der eingeschlossenen Studien war.

Die Ergebnisdarstellung ist in den nachfolgenden Abschnitten wie folgt gegliedert:

1. Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtsterblichkeit
2. Darstellung der Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen
 - tödliche Ereignisse
 - nicht tödliche Ereignisse
 - kombinierte Endpunkte
3. Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen
4. Darstellung der Ergebnisse zur Lebensqualität / Symptomatik

Daran schließen sich, sofern verfügbar, Ergebnisse zu speziellen Untergruppen an. Hierzu gehören auch die prädefinierten Untergruppen der CAPRIE-Studie, also Patienten mit bekannter KHK, ZVK oder pAVK. An einzelnen Stellen werden Ergebnisse dieser prädefinierten Subgruppen zusätzlich vorab erwähnt, sofern es für die Darstellung der Gesamtergebnisse der CAPRIE-Studie wichtig erscheint.

5.3.1 Gesamtsterblichkeit

Keine der eingeschlossenen Studien war mit dem primären Zielkriterium darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität zu untersuchen. In der CAPRIE-Studie (CAPRIE 1996) war die Gesamtmortalität einer von vier prädefinierten, validierten sekundären Endpunkten. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 1,91 Jahren für die Mortalität traten in der Clopidogrel-Gruppe bei den 9.599 Patienten in 18.377 Jahren unter Risiko 560 Todesfälle auf. Dies entspricht einer Gesamtrate von 5,83% und einer jährlichen Rate von 3,05%. In der ASS-Gruppe waren innerhalb der gleichen mittleren Beobachtungszeit von 1,91 Jahren bei 9.586 Patienten mit 18.354 Jahren unter Risiko 571 Todesfälle zu verzeichnen. Dies entspricht einer Gesamtrate von 5,96% und einer jährlichen Rate von 3,11%. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

Die übrigen vier Studien tragen mit insgesamt 21 Todesfällen (14 unter Clopidogrel, 7 unter Aspirin), die allesamt im Rahmen der Sicherheitsevaluation erfasst wurden, nur in geringem Ausmaß Informationen bei.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse erschien auf Grund der heterogenen Studien (Design, Fragestellung, Studiendauer) nicht sinnvoll. In der Gesamtschau (Tabelle 6) zeigt sich bzgl. der Gesamtsterblichkeit kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 6: Zielkriterium „Gesamtsterblichkeit“

Studie	Beobachtungsdauer	Patienten (N)	Ereignisse		Relatives Risiko (95%-KI)	Art der Erfassung	Endpunkt validiert ¹
			Clopidogrel (N [%])	ASS (N [%])			
CAPRIE 1996	1,91 Jahre	9.599 [C] 9.586 [A]	560 (5,83%)	571 (5,96%)	0,98 (0,87-1,10) ²	sekundärer Endpunkt	ja
Chan 2005	1 Jahr	161 [C+P] 159 [A+E]	8 (5,0%)	4 (2,5%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Ng 2004	8 Wochen	74 [C+O] 65 [A+O]	1 (1,4%)	0 (0%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Woodward 2004	6 Monate	94 [C] 90 [A]	5 (5,3%)	3 (3,3%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Jagroop 2004	8 Tage	10 [C] 10 [A]	0	0	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein

Erläuterungen:
 1: Angabe, ob Validierung des Endpunkts durch verblindetes Endpunktkomitee erfolgte. Falls dies in der jeweiligen Publikation nicht explizit angegeben wurde, so wird der Endpunkt an dieser Stelle als „nicht validiert“ gewertet.
 2: Abgeleitet aus Angabe der relativen Risikoreduktion für Jahres-Ereignisrate aus CAPRIE 1996, gerundet.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.

5.3.2 Vaskulär bedingte Mortalität

Unter vaskulären Todesfällen werden kardiale Todesfälle (tödlich verlaufende Herzinfarkte, plötzlicher Herztod und andere kardiale Todesfälle, sofern sie nicht dezidiert nicht-vaskulärer Genese sind), zerebrale Todesfälle (tödliche verlaufende ischämische Insulte und zerebrale Blutungen), tödliche Blutungen sowie alle weiteren Todesfälle zusammengefasst, bei denen eine vaskuläre Ursache nicht ausgeschlossen werden kann.

Keine der eingeschlossenen Studien war mit dem primären Zielkriterium darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS hinsichtlich der Reduktion der vaskulären Mortalität zu untersuchen.

In der CAPRIE-Studie (CAPRIE 1996) war die vaskuläre Mortalität in der obigen Definition (also einschließlich tödlicher zerebraler und anderer tödlicher Blutungen) als einer von vier sekundären Endpunkten prädefiniert und darüber hinaus Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts. Alle tödlichen Ereignisse und damit auch die vaskulären Todesfälle wurden von dem zentralen Evaluations-Komitee bewertet. Unter den 9.599 Patienten der Clopidogrel-Gruppe wurden in 18.377 Patientenjahren unter Risiko (und nicht 17.482 wie in der Publikation angegeben; hier liegt vermutlich eine Verwechslung von Zahlen vor) bei einer mittleren Beobachtungszeit von 1,91 Jahren 350 vaskuläre Todesfälle registriert. Dies entspricht einer Gesamtrate von 3,65% und einer jährlichen Rate von 1,90%. In der ASS-Gruppe mit 9.586 Patienten und 18.354 Patientenjahren unter Risiko traten in gleicher mittlerer Beobachtungszeit 378 vaskuläre Todesfälle auf. Dies entspricht einer Gesamtrate von 3,94% und einer jährlichen Rate von 2,06%. Der statistisch nicht signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht fast ausschließlich auf der Differenz bzgl. der Komponente „tödlicher Herzinfarkt“. Insgesamt wurden unter Clopidogrel 53 tödliche Herzinfarkte erfasst (Gesamtrate 0,55%), unter ASS 75 (Gesamtrate 0,78%). Bzgl. „tödlicher ischämischer Insulte“ zeigte sich praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (37 vs. 42 Ereignisse im Rahmen des kombinierten primären Endpunkts).

Da „vaskulär bedingte Todesfälle“ eine Komponente des primären Zielkriteriums der CAPRIE-Studie darstellten, waren hierzu auch Angaben zu den drei prädefinierten Subgruppen der Patienten mit KHK, ZVK bzw. pAVK als qualifizierender Erkrankung verfügbar. Zwischen den Subgruppen „KHK-Patienten“ und „pAVK-Patienten“ unterschied sich bei vergleichbarer Beobachtungsdauer (jeweils ca. 11.500 Patientenjahre) die Richtung des Effekts: In der Gruppe der KHK-Patienten traten unter Clopidogrel 111 vaskuläre Todesfälle auf und unter ASS 97, in der pAVK-Subgruppe waren es unter Clopidogrel 95 vaskuläre Todesfälle und unter ASS 122. In der ZVK-Gruppe traten in beiden Gruppen 102 vaskulär bedingte Todesfälle auf. Es wurden jeweils nur die vaskulären Todesfälle gezählt, die als Erstereignis des primären Endpunktes auftraten.

In den beiden Studien zur gastrointestinalen Verträglichkeit wurden vaskuläre Todesfälle im Rahmen der Studie als unerwünschte Ereignisse erfasst. In der Publikation Chan 2005 wurde über 1 tödlichen Infarkt und 1 tödliche Hirnblutung unter Clopidogrel (1,2%) wie auch über 1 tödlichen Infarkt und 1 tödliches zerebrovaskuläres Ereignis unter ASS (1,3%) berichtet. Die

Studie Ng 2004 erwähnte einen tödlichen Infarkt unter Clopidogrel (1,4%) und keinen vaskulären Todesfall unter ASS. Die Beobachtungszeit betrug hier nur 8 Wochen. In der Publikation Woodward 2004 fanden sich keine Angaben über vaskuläre Todesfälle, in der Studie Jagroop 2004 traten keine Todesfälle und damit auch keine vaskulär bedingten Todesfälle auf.

In der Gesamtschau (Tabelle 7) zeigt sich über alle Studien kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen (Clopidogrel bzw. ASS). Zwischen den Untergruppen der Patienten mit KHK bzw. pAVK zeigen sich verschieden gerichtete Effekte mit numerischem Nachteil für Clopidogrel in der Gruppe der KHK-Patienten und numerischem Vorteil für Clopidogrel in der Gruppe der pAVK-Patienten.

Tabelle 7: Zielkriterium „Vaskulär bedingte Mortalität“

Studie	Beobachtungsdauer	Patienten (N)	Ereignisse		Relatives Risiko (95%-KI)	Art der Erfassung	Endpunkt validiert ¹
			Clopidogrel (N [%])	ASS (N [%])			
CAPRIE 1996	1,91 Jahre	9.599 [C] 9.586 [A]	350 (3,65%)	378 (3,94%)	0,92 (0,80-1,07) ²	sekundärer Endpunkt	ja
Chan 2005	1 Jahr (Median)	161 [C+P] 159 [A+E]	2 (1,2%)	2 (1,3%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Ng 2004	8 Wochen	74 [C+O] 65 [A+O]	1 (1,4%)	0 (0%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Woodward 2004	6 Monate	94 [C] 90 [A]	k.A.	k.A.			
Jagroop 2004	8 Tage	10 [C] 10 [A]	0 (0%)	0 (0%)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein

Erläuterungen:
 1: Angabe, ob Validierung des Endpunkts durch verblindetes Endpunktkomitee erfolgte. Falls dies in der jeweiligen Publikation nicht explizit angegeben wurde, so wird der Endpunkt an dieser Stelle als „nicht validiert“ gewertet.
 2: Aus Angabe der relativen Risikoreduktion aus dem proportional hazard Modell aus CAPRIE 1996, gerundet.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.

5.3.3 Vaskulär bedingte Morbidität

Unter dem Therapieziel „vaskuläre Morbidität“ wurden vorab folgende Zielkriterien als relevant subsumiert:

- nicht-tödlicher Herzinfarkt
- nicht-tödlicher Schlaganfall
- ischämisch bedingtes Ulkus, Gangrän, bzw. Amputation
- Revaskularisation wegen ischämisch bedingter Symptomatik
- akutes Koronarsyndrom, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens
- Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

In keiner der eingeschlossenen Studien war eines dieser Zielkriterien primärer oder sekundärer Endpunkt. Einige der genannten Zielkriterien stellten jedoch Komponenten des kombinierten primären und/oder eines kombinierten sekundären Endpunktes der CAPRIE-Studie dar und wurden in CAPRIE 1996 und/oder einer der Sekundärpublikationen der CAPRIE-Studie berichtet. Darüber hinaus fanden sich zu einzelnen Zielkriterien Angaben im Rahmen der Sicherheitsevaluation sowohl der CAPRIE-Studie als auch der anderen eingeschlossenen Studien. Die entsprechenden Ergebnisse werden in den nachfolgenden Abschnitten Endpunkt-bezogen dargestellt.

5.3.3.1 Herzinfarkte

In der CAPRIE-Studie war der Endpunkt „nicht tödlicher Herzinfarkt“ eine Komponente des kombinierten primären Endpunkts sowie eines kombinierten sekundären Endpunkts und wurde darüber hinaus auch in der Sekundärpublikation Cannon 2002 berichtet. Die Erhebung dieses Endpunktes in der CAPRIE-Studie kann auf Grund der Einschaltung des Endpunktkomitees als valide bezeichnet werden. Unter Clopidogrel traten 255 nicht-tödliche und 53 tödliche, also insgesamt 308 Herzinfarkte auf (3,21 Infarkte pro 100 Patienten im Studienzeitraum), unter ASS waren es 301 nicht-tödliche und 75 tödliche Infarkte und damit 376 Infarkte insgesamt (3,92 Infarkte pro 100 Patienten im Studienzeitraum). Hierunter fallen auch Re-Infarkte, so dass nach den Daten von CAPRIE 1996 unklar bleibt, wie viele der Patienten mindestens einen Herzinfarkt im Studienverlauf erlitten haben. Der numerische Unterschied von 68 Infarkten kam überwiegend durch einen Unterschied in der prädefinierten Untergruppe der pAVK-Patienten zu Stande (68 Infarkte unter Clopidogrel vs. 108 unter ASS). Eine vergleichende statistische Analyse der Infarktraten unter Clopidogrel und ASS wurde in CAPRIE 1996 nicht vorgenommen.

Aus der Sekundärpublikation Bhatt 2000 ließ sich aus Abbildung 2 das relative Risiko für die Infarktrate in der CAPRIE-Studie einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls ablesen (siehe Tabelle 8). Danach wurde das relative Infarktrisiko unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS signifikant um etwa 22% reduziert. Angaben zur Anzahl der Infarkte in beiden

Behandlungsgruppen und/oder welche Infarkte (Erstereignisse im Rahmen des primären Endpunktes von CAPRIE 1996, Gesamtzahl der Infarkte oder nur erste Infarkte) analysiert wurden, waren der Publikation Bhatt 2000 nicht zu entnehmen. Zudem handelt es sich nicht um eine ITT-, sondern um eine modifizierte per Protokoll-Auswertung. Die Aussagekraft der Angaben in Bhatt 2000 zur Infarktrate unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS ist deshalb begrenzt.

Daten zur Häufigkeit von Herzinfarkten in der CAPRIE-Studie ließen sich auch aus der Sekundäranalyse Cannon 2002 entnehmen. Dort wird angegeben, dass von allen 19.185 Patienten der CAPRIE-Studie 617 innerhalb der Beobachtungszeit einen neuen Herzinfarkt erlitten. Aus der Publikation geht allerdings nicht klar hervor, welche Infarkte bei der Analyse ausgewertet wurden (z.B. bleibt unklar, ob Reinfarkte berücksichtigt wurden).

Zudem unterschieden sich die dort angegebenen Raten von 4,2% in der Clopidogrel-Gruppe bzw. 5,04% in der ASS-Gruppe (relative Risikoreduktion 19,2%; $p=0,008$) von den oben genannten, die sich aus den Angaben in CAPRIE 1996 errechnen lassen. Gründe und Erklärungen hierfür finden sich in Cannon 2002 nicht. Auch die Angaben in Cannon 2002 bleiben daher wegen unklarer Validität von begrenzter Aussagekraft.

In der Studie Chan 2005 wurde unter Clopidogrel ein Herzinfarkt als unerwünschtes Ereignis erfasst und unter ASS ebenfalls einer. In der Studie Ng 2004 trat unter Clopidogrel ein Herzinfarkt auf, unter ASS keiner. In der Publikation Woodward 2004 wurde unter Clopidogrel bei 1 (1,1%) von 94 Patienten und unter ASS bei 6 (6,7%) von 90 Patienten ein Herzinfarkt als unerwünschtes Ereignis registriert. In der Studie von Jagroop 2004 trat in beiden Gruppen kein Herzinfarkt auf.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Zielkriterium „Herzinfarkte“

Studie	Beobachtungsdauer	Patienten (N)	Ereignisse		Relatives Risiko (95%-KI)	Art der Erfassung	Endpunkt validiert ¹
			Clopidogrel (N)	ASS (N)			
CAPRIE 1996	1,91 Jahre	9.599 [C] 9.586 [A]	308 davon 53 tödlich	376 davon 75 tödlich	0,78 (0,68-0,94) ²	als Komponente des kombinierten primären und eines kombinierten sekundären Endpunkts	ja
Chan 2005	1 Jahr (Median)	161 [C+P] 159 [A+E]	1 (tödlich)	1 (tödlich)	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Ng 2004	8 Wochen	74 [C+O] 65 [A+O]	1 (tödlich)	0	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Woodward 2004	6 Monate	94 [C] 90 [A]	1 davon tödlich: k.A.	6 davon tödlich: k.A.	k.A., p>0,05	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Jagroop 2004	8 Tage	10 [C] 10 [A]	0	0		im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein

Erläuterungen:
 1: Angabe, ob Validierung des Endpunkts durch verblindetes Endpunktkomitee erfolgte. Falls dies in der jeweiligen Publikation nicht explizit angegeben wurde, so gilt der Endpunkt an dieser Stelle als „nicht validiert“.
 2: Aus Bhatt 2000, Abbildung 2, abgelesen. Angaben in Cannon 2002 diskrepant, siehe vorherigen Text.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.

5.3.3.2 Schlaganfälle

Die Publikation CAPRIE 1996 bot validierte Daten zu Schlaganfällen jeder Ursache, die nicht tödlich verliefen (486 unter Clopidogrel; 528 unter ASS), jedoch nicht zur Gesamtrate von Schlaganfällen jeder Ursache einschließlich derer, die tödlich verliefen. Die Schlaganfälle waren überwiegend ischämischer Genese. Ischämische Insulte wurden als tödliche und nicht-tödliche validierte Endpunkte erfasst. Bei den 9.599 Patienten der Clopidogrel-Gruppe traten innerhalb der gesamten Beobachtungszeit 472 nicht-tödliche und 37 tödliche ischämische Insulte auf, insgesamt also 509. Bei den 9.586 Patienten der ASS-Gruppe waren es 504 nicht-tödliche und 42 tödliche ischämische Insulte und damit 546 insgesamt. In der CAPRIE-Studie traten ferner unter Clopidogrel als Erstereignis (im Rahmen des kombinierten primären Endpunktes von CAPRIE 1996) 438 ischämische Insulte auf (darunter 33 tödliche) und unter ASS 462 (darunter 32 tödliche). Eine vergleichende statistische Analyse wurde für die beiden Behandlungsgruppen nicht durchgeführt.

Aus der Sekundärpublikation Bhatt 2000 ließ sich aus Abbildung 2 das relative Risiko für Insulte einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls ablesen. Das Insultrisiko war danach unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS nicht signifikant um etwa 6% geringer. Angaben zur Anzahl der Insulte in den Behandlungsgruppen und/oder welche Insulte (ischämische oder auch nicht-ischämische; Erstereignisse im Rahmen des primären Endpunktes von CAPRIE 1996, Gesamtzahl der Insulte oder nur erste Insulte) analysiert wurden, waren der Publikation jedoch nicht zu entnehmen. Zudem handelte es sich nicht um eine ITT-, sondern um eine modifizierte per Protokoll-Auswertung. Die Aussagekraft der Angaben in Bhatt 2000 zur Insultrate unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS ist deshalb begrenzt.

In der Studie Chan 2005 wurden unter Clopidogrel zwei „zerebrovaskuläre Insuffizienzen“ (nicht näher definiert) als unerwünschtes Ereignis erfasst, unter ASS drei. In den Publikationen Ng 2004 und Woodward 2004 wurde nicht über zerebrovaskuläre Ereignisse unter Clopidogrel oder ASS berichtet. In Jagroop 2004 traten keine unerwünschten Ereignisse und damit auch keine Insulte auf.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt, beschränkt auf die weitaus überwiegende Zahl der ischämischen Insulte.

Tabelle 9: Zielkriterium „Ischämische Insulte“

Studie	Beobachtungs- dauer	Patienten (N)	Ereignisse		Relatives Risiko (95%-KI)	Art der Erfassung	Endpunkt validiert ¹
			Clopidogrel (N)	ASS (N)			
CAPRIE 1996	1,91 Jahre	9.599 [C] 9.586 [A]	509 davon 37 tödlich	546 davon 42 tödlich	0,94 (0,82-1,08) ²	als Komponente des kombinierten primären und eines kombinierten sekundären Endpunkts	ja
Chan 2005	1 Jahr (Median)	161 [C+P] 159 [A+E]	2 ³	3 ³	k.A.	im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Ng 2004	8 Wochen	74 [C+O] 65 [A+O]	k.A.	k.A.			
Woodward 2004	6 Monate	94 [C] 90 [A]	k.A.	k.A.			
Jagroop 2004	8 Tage	10 [C] 10 [A]	0	0		im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein

Erläuterungen:
 1: Angabe, ob Validierung des Endpunkts durch verblindetes Endpunktkomitee erfolgte. Falls dies in der jeweiligen Publikation nicht explizit angegeben wurde, so gilt der Endpunkt an dieser Stelle als „nicht validiert“.
 2: Aus Bhatt 2000, Abbildung 2, abgelesen.
 3: „Zerebrovaskuläre Insuffizienz“ ohne nähere Angabe.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.

5.3.3.3 Primärer kombinierter Endpunkt der CAPRIE-Studie: „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall“

Die Kombination der Endpunkte „Vaskuläre Mortalität“, „Herzinfarkt“ und „Schlaganfall“ stellte den primären Endpunkt der CAPRIE-Studie dar. In der Gesamtstudie CAPRIE 1996 trat dieser Endpunkt im Gesamtkollektiv mit 19.185 Patienten bei 1.960 Patienten auf. Die jährliche Rate betrug in der Clopidogrel-Gruppe 5,32% (939 Ereignisse im gesamten Studienverlauf) und in der ASS-Gruppe 5,83% (1.021 Ereignisse im gesamten Studienverlauf), entsprechend einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 8,7% (relatives Risiko: 0,913; 95%-KI 0,835 bis 0,997; $p=0,043$). Aus der a priori geplanten Analyse der Ergebnisse für die Subgruppen der KHK-, ZVK- und pAVK-Patienten ergab sich allerdings der Nachweis, dass der in der gesamten Studienpopulation beobachtete Effekt von Clopidogrel in den drei Subgruppen KHK, ZVK und pAVK unterschiedlich ausgeprägt ist. Grundlage hierfür ist der entsprechende, statistisch signifikante Heterogenitätstest ($p=0,042$). Den Ergebnissen in den Untergruppen selbst kommt auf Grund der jeweils eingeschränkten Power nur im Zusammenhang mit dem Heterogenitätstest Bedeutung zu. Für die Subgruppe der Patienten mit einer pAVK als Eingangsereignis war die relative Risikoreduktion mit 23,8% (95%-KI 8,9% bis 36,2%; $p=0,0028$) besonders ausgeprägt, obwohl vergleichsweise wenig Ereignisse aufgetreten waren: jährlich erlitten unter Clopidogrel 3,71% dieser Patienten ein Ereignis und unter ASS 4,86%. Mit 8,9% lag die untere Grenze des 95%-KI immer noch knapp oberhalb der relativen Risikoreduktion durch Clopidogrel für das Gesamtkollektiv der CAPRIE-Studie (8,7%). In der KHK-Subgruppe erlitten numerisch mehr Patienten unter Clopidogrel ein Ereignis als unter ASS (relative Risikozunahme 3,7%; 95%-KI 22,1% bis -12,0%, $p=0,66$). Die Ereignisrate lag mit jährlich 5,03% vs. 4,84% unterhalb der der gesamten Studienpopulation, aber oberhalb der der pAVK-Gruppe. In der Subgruppe mit ZVK trat der primäre Endpunkt der CAPRIE-Studie unter Clopidogrel numerisch seltener auf als unter ASS, die relative Risikoreduktion lag mit 7,3% (95%-KI -5,7% bis 18,7% $p=0,26$) knapp unterhalb der der Gesamtpopulation bei vergleichsweise hoher Ereignisrate (jährlich bei 7,15% vs. 7,71% Patienten). Das Konfidenzintervall der ZVK-Gruppe zeigt eine starke Überlappung sowohl mit dem Konfidenzintervall der KHK-Gruppe als auch dem der pAVK-Gruppe, während sich die Konfidenzintervalle der KHK-Gruppe und der pAVK-Gruppe kaum überlappen.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der CAPRIE-Studie bzgl. des primären Endpunkts wie folgt werten:

- Für die Untergruppe der pAVK-Patienten liegt der Nachweis einer Überlegenheit von Clopidogrel vor.
- Für die Untergruppe der ZVK-Patienten und der KHK-Patienten zeigt sich unter Berücksichtigung des Ergebnisses des Heterogenitätstests ein davon abweichendes Ergebnis. Die in diesen beiden Gruppen beobachteten Ergebnisse sind sowohl mit einem vorhandenen, aber im Vergleich zur pAVK-Gruppe geringer ausgeprägten positiven Effekt, mit keinem Effekt sowie mit einem im Vergleich mit ASS negativen Effekt von Clopidogrel vereinbar. Die Ergebnisse der KHK-Gruppe sprechen eher

nicht für einen günstigen Effekt von Clopidogrel in dieser Subgruppe. Die Ergebnisse der ZVK-Gruppe sind qualitativ sowohl mit einem Effekt wie in der KHK-Gruppe als auch wie in der pAVK-Gruppe vereinbar.

In Jagroop 2004 traten keine unerwünschten Ereignisse und damit auch kein Ereignis dieses kombinierten Endpunktes auf. In den übrigen eingeschlossenen Studien war der kombinierte Endpunkt kein Zielkriterium. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 10: Zielkriterium „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall“ (primärer Endpunkt der CAPRIE-Studie)

Studie	Beobachtungsdauer	Patienten (N)	Ereignisse		Relatives Risiko (95%-KI)	Art der Erfassung	Endpunkt validiert ¹
			Clopidogrel (N)	ASS (N)			
CAPRIE 1996	1,91 Jahre	9.599 [C] 9.586 [A]	939 (5,32%) ²	1.021 (5,83%) ²	0,913 (0,835-0,997) ³	primärer Endpunkt	ja
Chan 2005	1 Jahr (Median)	161 [C+P] 159 [A+E]	k.A.	k.A.			
Ng 2004	8 Wochen	74 [C+O] 65 [A+O]	k.A.	k.A.			
Woodward 2004	6 Monate	94 [C] 90 [A]	k.A.	k.A.			
Jagroop 2004	8 Tage	10 [C] 10 [A]	0	0		im Rahmen der Sicherheitsevaluation	nein
Erläuterungen:							
1: Angabe, ob Validierung des Endpunkts durch verblindetes Endpunktkomitee erfolgte. Falls dies in der jeweiligen Publikation nicht explizit angegeben wurde, so gilt der Endpunkt an dieser Stelle als „nicht validiert“.							
2: In Klammern Ereignisraten pro Jahr.							
3: Abgeleitet aus Angabe der relativen Risikoreduktion aus proportional hazard Modell aus CAPRIE 1996.							
[C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. [O]: Omeprazol. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.							

5.3.3.4 Ischämisches Ulkus, Gangrän, Amputation

Lediglich in der CAPRIE-Studie wurden Amputationen erfasst, und zwar als validierte Endpunkte im Rahmen eines kombinierten sekundären Endpunktes. In der Clopidogrel-Gruppe traten 52 Ereignisse auf, in der ASS-Gruppe 47. Ein separater statistischer Vergleich der Raten fand nicht statt.

Zur Zahl oder Rate an ischämischen Ulzera oder Gangränen waren keiner der eingeschlossenen Publikationen Angaben zu entnehmen – weder als erfasste Endpunkte noch als Meldungen unerwünschter Ereignisse.

5.3.3.5 Revaskularisationen wegen ischämisch bedingter Symptomatik

Zum Zielkriterium „Revaskularisation“ fanden sich kaum Angaben in den eingeschlossenen Studien. In Woodward 2004 wurde berichtet, dass bei 7 der 94 Patienten der Clopidogrel-Gruppe eine Angiographie durchgeführt wurde. In der ASS-Gruppe geschah dies bei 6 von 90 Patienten. Angaben zur Art der Angiographie und ob sie jeweils mit einer Revaskularisation kombiniert war, ließen sich der Publikation nicht entnehmen.

5.3.3.6 Akutes Koronar-Syndrom, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens

Informationen zu einem oder mehreren dieser Kriterien waren für die eingeschlossenen Studien lediglich den Berichten über unerwünschte Ereignisse zu entnehmen. Da eine Validierung dieser Ereignisse durch ein zentrales Endpunkt-Komitee nicht erfolgte, sind die jeweiligen Ergebnisse nur von eingeschränkter Aussagekraft. Für die genannten Kriterien im Einzelnen waren den Publikationen folgende Angaben zu entnehmen:

Akutes Koronar-Syndrom (inklusive „instabile Angina pectoris“), stabile Angina pectoris

In der Publikation Ng 2004 wurde sowohl unter Clopidogrel als auch unter ASS jeweils einmal eine instabile Angina pectoris berichtet, die zum vorzeitigen Studienabbruch führte. In der Publikation Chan 2005 wurde in der Gruppe mit Clopidogrel bei 6 Patienten eine instabile Angina pectoris registriert, in der ASS-Gruppe waren es 7 Patienten.

In der Studie Woodward 2004 trat bei 9 von 94 Patienten (9,6%) unter Clopidogrel eine Angina pectoris auf (ohne Angabe, ob „stabil“ oder „instabil“), unter ASS bei 11 von 90 Patienten (12,2%). Von diesen wurden 3 (Clopidogrel) bzw. 6 (ASS) als „schwerwiegend“ bezeichnet.

Der Hauptpublikation zur CAPRIE-Studie (CAPRIE 1996) wie auch dem Safety-Report Harker 1999 waren keine Angaben zum Zielkriterium „Angina pectoris“ zu entnehmen. In Jagroop 2004 traten insgesamt keine unerwünschten Ereignisse auf.

Symptomatische Herzrhythmusstörungen

Unter den eingeschlossenen Publikationen fand sich nur in der Sicherheitsevaluation zur CAPRIE-Studie (Harker 1999) ein globaler Hinweis auf unerwünschte Ereignisse, die die Herzfrequenz und den Herzrhythmus betrafen. Solche Ereignisse wurden häufiger unter ASS als unter Clopidogrel registriert (5,0% vs. 4,3%; $p=0,011$). In der Publikation fanden sich keine Informationen zur Art der beobachteten Rhythmusstörungen und ob sie symptomatisch oder lebensbedrohlich waren. Die Patientenrelevanz des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen bleibt damit unklar. Darüber hinaus sind die Ergebnisse aus Harker 1999 auf Grund der Erhebungsmethodik im Rahmen der Sicherheitsevaluation ohne vorab definierte Hypothese nur eingeschränkt zu verwerten.

Transitorische Ischämische Attacken (TIA), Claudicatio intermittens

In keiner der relevanten Publikationen wurden Daten zur Häufigkeit von TIA oder einer Claudicatio intermittens unter einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu ASS angegeben.

5.3.3.7 Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

In keiner der eingeschlossenen Publikationen fanden sich Daten zur Häufigkeit einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz unter einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu ASS.

5.3.4 Hospitalisierungsrate

In keiner der Studien war die Hospitalisierungsrate ein prädefiniertes Zielkriterium. Zur CAPRIE-Studie fanden sich in der Sekundärpublikation von Bhatt 2000 zwar Angaben zu den Hospitalisierungsraten unter Clopidogrel und ASS, sie beruhten jedoch auf Erhebungen im Rahmen der Sicherheitsevaluation und sind daher als nicht validiert zu bezeichnen. Es fanden sich Angaben zu Hospitalisierungen aus verschiedenen Gründen, z.B. auf Grund von ischämischen Ereignissen und Blutungen. Wegen der generellen post-hoc-Auswertung der Daten in der Publikation, der post-hoc-Definition der Zielkriterien zu den Hospitalisierungsraten und der fehlenden Validierung der Ereignisse durch ein unabhängiges Endpunkt-Komitee erlaubt allenfalls die „Gesamthospitalisierungsrate“ einen gewissen Anhalt für den Therapievergleich. Die Auswahl zusätzlicher Angaben zu Hospitalisierungsraten (z.B. wegen bestimmter ischämischer Ereignisse oder schwerwiegender Blutungen) erschien beliebig und wird daher im Weiteren nicht aufgeführt. Laut Bhatt 2000 wurden von den 9.553 Patienten der Clopidogrel-Gruppe (nur Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation wurden ausgewertet) 3.500 (36,6%) innerhalb der Beobachtungszeit hospitalisiert, von den 9.546 Patienten der ASS-Gruppe 3.573 (37,4%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Den übrigen Publikationen waren keine, bzw. keine ausreichend validierten Angaben zur Gesamthospitalisierungsrate zu entnehmen.

5.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Von den fünf eingeschlossenen Studien waren zwei (Chan 2005 und Ng 2004) primär auf den Vergleich der Therapieoptionen bzgl. bestimmter Risikoaspekte (gastrointestinale Blutungen / Komplikationen) ausgerichtet. In den übrigen drei Studien wurden ebenfalls Daten zu Risikoaspekten erhoben, dies war jedoch jeweils nachrangiges Ziel. Von diesen drei Studien wiederum ist insbesondere die CAPRIE-Studie auf Grund ihrer Größe und Dauer für die Risikobewertung relevant. Mit Harker 1999 liegt eine gesonderte Publikation zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der CAPRIE-Studie vor. Die berichteten Ereignisse entstammen den Erhebungen im Rahmen der Sicherheitsevaluation und wurden nur in Ausnahmen vom Endpunkt-Komitee beurteilt (wenn vom berichtenden Prüfarzt ein Ereignis im Sinne der Effektivitäts-Endpunkte der Studie für möglich gehalten wurde). Darüber hinaus erfolgte in der Publikation von Harker 1999 keine Adjustierung für multiples Testen. Die in Harker 1999 für einzelne unerwünschte Ereignisse berichteten signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind daher vorrangig als Hinweise für Gruppenunterschiede zu sehen, nicht jedoch zwingend als Nachweis eines solchen. Darüber hinaus wurde in CAPRIE eine vergleichsweise hohe ASS-Dosis verwendet, was die Verwertbarkeit der Ergebnisse bzgl. bestimmter unerwünschter Ereignisse per se einschränkt.

Da bzgl. des Therapieziels „Vermeidung gastrointestinaler Komplikationen“ zwei explizit darauf ausgerichtete Studien vorliegen, werden die diesbezüglichen Ergebnisse zunächst gesondert berichtet. Daran schließen sich die übrigen, im Abschnitt 4.1.3 explizit angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen an, sofern es sich dabei um schwere unerwünschte Ereignisse handelte, da die Erfassung im Rahmen der Sicherheitsevaluation als weitgehend valide und solche Ereignisse als „patientenrelevant“ angesehen werden können. Abschließend folgen Angaben zu den patientenrelevanten Kriterien „schwere unerwünschte Ereignisse (generell)“ und „Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse“, die für einen Überblick über das Schadenpotenzial der Substanzen wesentlich sind.

5.3.5.1 Gastrointestinale Komplikationen

Bezüglich gastrointestinaler Komplikationen sind aus klinischer Sicht zwei Konstellationen zu unterscheiden:

1. Spezielle gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel bzw. ASS bei Patienten, bei denen bereits eine gastrointestinale Komplikation aufgetreten ist, insbesondere eine Blutungskomplikation.
2. Allgemeine gastrointestinale Verträglichkeit der beiden Substanzen bei Patienten ohne gastrointestinale Komplikationen in der Vorgeschichte.

Beide Studien, in denen „gastrointestinale Komplikationen“ das primäre Untersuchungsziel waren (Chan 2005 und Ng 2004), beziehen sich auf die Konstellation 1, also auf Patienten, bei denen auf Grund eines vorherigen Ereignisses ein hohes Risiko für eine erneute gastrointestinale Komplikation besteht. In den drei übrigen Studien waren Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung weder die spezielle Zielpopulation noch wurden solche Patienten explizit ausgeschlossen. Auch liegen keine speziellen Untergruppenauswertungen für solche Patienten vor. Insofern lassen sich aus diesen Studien keine speziellen Aussagen für eine der beiden Konstellationen treffen.

Gastrointestinale Blutungen und Ulzera

Beide Publikationen zu Studien mit dem primären Untersuchungsziel „gastrointestinale Komplikationen“ wiesen, wie unter 5.2.2 dargestellt, grobe Mängel auf. Bei der Studie Ng 2004 mit dem Charakter einer Pilotstudie (primärer Endpunkt: Surrogat „endoskopischer Nachweis einer Abheilung“, 8 Wochen Studiendauer, offene Studie) hat dies keinen entscheidenden Einfluss auf die generelle, ohnehin eingeschränkte Aussagekraft. Bei Chan 2005 sind diese Mängel für die Einordnung der Studienergebnisse jedoch wichtig (siehe Abschnitt 5.2.2).

Während sich in Ng 2004 praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Zielkriteriums „Therapieerfolg“ zeigte ([weitgehende] Abheilung vorbestehender Magenulzera oder –erosionen: 90% unter Clopidogrel vs. 95% unter ASS [„ITT“-Auswertung, $p = 0,337$]) und auch in beiden Gruppen keine Ulkusblutungen während der 8-wöchigen Beobachtungszeit auftraten, wurden in Chan 2005 statistisch signifikant mehr erneute Ulkusblutungen unter Clopidogrel als unter ASS+Esomeprazol berichtet (8,6% vs. 0,7%; $p = 0,001$; Kaplan-Meier-Schätzer). Untere gastrointestinale Blutungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (jeweils 4,6%). Die von F. Chan vorgebrachten Erklärungen für die Diskrepanzen bzgl. vorzeitig zensierter Patienten lassen die Möglichkeit offen, dass der in der Publikation angegebene Vorteil von ASS kleiner als berichtet oder im Extremfall gar nicht vorhanden ist. An der generellen Aussage der Autoren, dass die Nicht-Unterlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS+Esomeprazol hinsichtlich rezidivierender Ulkusblutungen nicht nachgewiesen wurde, ändern sie jedoch nichts.

Die Ergebnisse bzgl. gastrointestinaler Blutungen aus den Studien CAPRIE 1996 (der Publikation Harker 1999 entnommen), Woodward 2004 und Jagroop 2004 sind ebenfalls in

Tabelle 11 dargestellt. Lediglich die CAPRIE-Studie trägt relevant zum Informationspool bei. Unter 325 mg ASS täglich traten insgesamt mehr gastrointestinale Blutungen auf als unter Clopidogrel (2,66% vs. 1,99%; $p < 0,002$). Die Rate der schweren Blutungen war laut Harker 1999 nicht statistisch signifikant unterschiedlich (0,71% unter ASS vs. 0,49% unter Clopidogrel), während in CAPRIE 1996 der Unterschied (bei Angabe identischer Ereignisraten) als „statistisch signifikant“ bezeichnet wurde. Die Gesamtrate der gastrointestinalen Blutungen war in beiden Gruppen überwiegend durch die Angabe „Rektale Blutung“ bzw. „Meläna“ und damit ggf. durch einzelne positive Tests auf Blut im Stuhl oder anamnestische Angaben einer rektalen Blutung ohne objektive Bestätigung bedingt. Obere Ulkusblutungen traten insgesamt wenig und in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (25 [0,26%] unter Clopidogrel vs. 26 [0,27%] unter ASS; davon in beiden Gruppen jeweils 17 „schwer“).

Unter Clopidogrel werden in Harker 1999 weniger petische Ulzera (Magen, Duodenum) beschrieben als unter 325 mg ASS (0,68% vs. 1,15%, $p < 0,001$). Wie die Diagnose „Ulkus“ jeweils gestellt wurde, bleibt unklar. Die Rate von als „schwer“ eingestuften Ulzera war unter beiden Mitteln vergleichbar (0,25% vs. 0,38%, $p > 0,05$). In Woodward 2004 wird über Ulzera im Magen und Duodenum als unerwünschtes Ereignis bei 5 von 94 Patienten unter Clopidogrel und auch bei 5 von 90 Patienten unter ASS berichtet. In keinem Fall wurden diese Ereignisse von den Meldenden als „schwer“ eingestuft. Unklar blieb, ob gastrointestinale Ulkusblutungen aufgetreten waren. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Studien.

Zusammenfassend ergibt sich bzgl. gastrointestinaler Blutungen folgendes Bild aus den relevanten Studien:

1. Für Patienten mit einem hohen Risiko für eine gastrointestinale Ulkusblutung auf Grund einer vorherigen Blutung liegt keine Studie vor, die belegt, dass eine Behandlung mit Clopidogrel (mit oder ohne Protonenpumpenhemmer) gegenüber einer Behandlung mit ASS in niedriger Dosis (mit oder ohne Protonenpumpenhemmer) zu weniger Blutungsrezidiven führt. Dies gilt auch für Patienten, bei denen die Ulkusblutung unter vorheriger ASS-Therapie entstanden ist. Dem gegenüber liegt eine Studie vor (Chan 2005), in der bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit ASS (Dosierung: bis zu 325 mg täglich) eine gastrointestinale Blutung aufgetreten war, bei erneuter Behandlung mit ASS in einer Dosierung von 80 mg pro Tag unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) weniger Rezidivblutungen aufgetreten sind als unter Clopidogrel (ohne Protonenpumpenhemmer). Da die Publikation grobe Mängel aufweist, die durch zusätzliche Angaben der Autoren nur zum Teil behoben werden konnten, können die Ergebnisse dieser Studie nicht als Nachweis für eine diesbezügliche Überlegenheit von ASS plus Esomeprazol gegenüber Clopidogrel angesehen werden, sondern lediglich als Hinweis darauf.
2. Bezüglich des Vergleichs der generellen gastrointestinalen Verträglichkeit in der Langzeitbehandlung liegen keine ausreichenden Daten vor. Die einzige große Langzeitstudie, CAPRIE 1996, wurde mit einer vergleichsweise hohen und in

Deutschland zur Sekundärprophylaxe kaum verwendeten ASS-Dosis durchgeführt, so dass sich aus den dort berichteten Ergebnissen, ungeachtet sonstiger methodischer Einschränkungen, keine zuverlässigen Aussagen für Deutschland treffen lassen.

Gastrointestinale Beschwerden (außer Blutungen)

Als einzige der eingeschlossenen Publikationen untersuchte die Studie Ng 2004 einen als „Dyspepsie“ bezeichneten Symptomenkomplex von Magen-Darm-Beschwerden (Bauchschmerz, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Blähgefühl) als prädefinierten, und zwar sekundären Endpunkt. Eine mäßige oder schwere so definierte „Dyspepsie“ (2 oder mehr von 0 bis 3 möglichen Score-Werten) wies nach acht Wochen Therapie 1 (1,4%) Patient von 69 der Clopidogrel-Gruppe auf und auch bei 1 (1,7%) Patient unter den 60 Patienten der ASS-Gruppe. Ob dieser „Dyspepsie“-Score validiert war, wurde nicht angegeben.

In CAPRIE 1996 traten schwere gastrointestinale Beschwerden wie Verdauungsstörungen allgemein, Übelkeit und Erbrechen in beiden Gruppen häufig auf. Für schwere gastrointestinale Beschwerden dieser Art war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (ASS: 118 [1,23%]; Clopidogrel: 93 [0,97%]; $p > 0,05$). Allerdings beendeten mehr Patienten wegen solcher gastrointestinaler Beschwerden die Behandlung mit ASS als mit Clopidogrel (2,41% vs. 1,90%; $p < 0,05$). In keiner der anderen Studien wurden schwere Verdauungsstörungen berichtet.

Schwere „Dyspepsie“ als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde in Harker 1999 für 0,19% der Clopidogrel-Patienten und 0,25% der ASS-Patienten berichtet ($p > 0,05$). In Chan 2005 wurde „Dyspepsie“ von 7,5% der Clopidogrel-Patienten und 2,5% der ASS-Patienten berichtet, ohne Angabe darüber, ob darunter auch schwere Ereignisse waren.

Als „schwer“ bezeichneter Durchfall kam in der CAPRIE-Studie unter Clopidogrel statistisch nicht signifikant häufiger vor als unter ASS (22 [0,23%] vs. 11 [0,11%]). In Woodward 2004 war dies bei einem der mit Clopidogrel behandelten Patienten (1,06%) und keinem der mit ASS behandelten Patienten der Fall.

Bzgl. gastrointestinaler Beschwerden (außer Blutungen) in der Langzeitbehandlung mit ASS bzw. Clopidogrel lässt sich zusammenfassend ebenfalls eine unzureichende Datenlage konstatieren, was sich insbesondere aus der vergleichsweise hohen ASS-Dosierung in der CAPRIE-Studie ergibt.

Tabelle 11: Gastrointestinale Blutungen / Komplikationen

Studie	Studien-dauer	Protonenpumpen-hemmer	ASS-Dosis (mg / Tag)	Gastrointestinale Blutungen	
				oberer GI-Trakt	unterer GI-Trakt
Studien mit Studienziel: Gastrointestinale Verträglichkeit / Komplikationen					
Chan 2005	12 Monate	ja, nur in der ASS-Gruppe	80	13 (8,6%) [C+P] 1 (0,7%) [A+E] p = 0,001 ¹	7 (4,6%) [C+P] 7 (4,6%) [A+E] p = 0,98 ¹
Ng 2004	8 Wochen	ja, in beiden Gruppen	80-160	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Sonstige Studien					
CAPRIE 1996 (auch Harker 1999)	1,91 Jahre	nein	325	47 (0,49%) [C] 68 (0,71%) [A] p unklar ²	
Woodward 2004	6 Monate	nein	75	k.A.	k.A.
Jagroop 2004	8 Tage	nein	75	keine Ereignisse	keine Ereignisse
<p>1: Kaplan-Meier-Schätzer; Ergebnisse von fraglicher Validität, siehe vorhergehenden Text. 2: Schwere gastrointestinale Blutungen, als „Blutung“ bezeichnete Ereignisse insgesamt siehe Text; Angaben lassen keine sichere Trennung zwischen oberer und unterer gastrointestinaler Blutung zu. p unklar, da zwischen Publikationen widersprüchlich. GI-Trakt: Gastrointestinal-Trakt. [C]: Clopidogrel. [P]: Placebo. [A]: ASS. [E]: Esomeprazol. k.A.: keine Angabe.</p>					

5.3.5.2 Sonstige schwere Blutungskomplikationen

Bzgl. sonstiger schwerer Blutungskomplikationen einschließlich intrakranieller Blutungen waren die Behandlungsoptionen jeweils vergleichbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

In Harker 1999 wurden sowohl unter Clopidogrel als auch unter ASS für 0,17% der Patienten tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen beschrieben. Tödliche Blutungen insgesamt traten bei 0,24% der Patienten unter Clopidogrel und bei 0,28% der Patienten unter ASS auf. Tödliche Ereignisse und somit auch tödliche Blutungen wurden in CAPRIE 1996 vom Endpunkt-Komitee validiert.

In den übrigen Studien traten keine tödlichen Blutungen auf.

5.3.5.3 Blutbildveränderungen

Schwere Blutbildveränderungen traten in CAPRIE 1996 gelegentlich (Thrombozytopenie) bis selten (Neutropenie) auf. Zwischen beiden Behandlungsgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. In den übrigen Studien traten keine schweren Blutbildveränderungen auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

5.3.5.4 Allergische Reaktionen

Schwere allergische Reaktionen traten in der CAPRIE-Studie selten und zwischen den Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Angaben aus Harker 1999). Als „schwer“ bezeichneter Hautausschlag“ (*rash*), der offenbar nicht zwangsläufig mit einer allergischen Reaktion in Zusammenhang gebracht wurde, trat in der Clopidogrel-Gruppe häufiger auf als in der ASS-Gruppe (0,26% vs. 0,1% [Signifikanz unklar, da zwischen CAPRIE 1996 und Harker 1999 widersprüchlich]).

In Chan 2005 traten in beiden Behandlungsgruppen allergische Reaktionen in 1,9% auf. Allerdings fehlen Angaben dazu, ob die beobachteten Ereignisse „schwer“ oder „nicht schwer“ waren.

In den übrigen Studien fanden sich keine Angaben zu allergischen Reaktionen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

5.3.5.5 Nierenfunktionseinschränkungen

Zum vorab definierten Therapieziel „Vermeidung von Nierenfunktionseinschränkungen“ fanden sich in den Studien kaum Informationen. Laut Harker 1999 trat in der CAPRIE-Studie bei 1,9% der Patienten ein solches unerwünschtes Ereignis auf, davon wurden 0,2% als „schwer“ bezeichnet. Angaben zu den einzelnen Behandlungsgruppen fehlen.

Tabelle 12: Sonstige schwere Blutungskomplikationen einschließlich intrakranieller Blutungen

Studie	Studien-dauer	ASS-Dosis (mg / Tag)	Schwere Blutungskomplikationen insgesamt	Schwere intrakranielle Blutungen
CAPRIE 1996 (auch Harker 1999)	1,91 Jahre	325	132 (1,38%) [C] ¹ 149 (1,55%) [A] ¹ p > 0,05	30 (0,31%) [C] 41 (0,43%) [A] p > 0,05
Chan 2005	12 Monate	80	3 (1,9%) [C+P] ² 0 (0%) [A+E] ² p: k.A.	2 (1,2%) [C+P] ³ 0 (0%) [A+E] ³ p: k.A.
Ng 2004	8 Wochen	80-160	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Woodward 2004	6 Monate	75	k.A.	k.A.
Jagroop 2004	8 Tage	75	keine Ereignisse	keine Ereignisse

1: Einschließlich gastrointestinaler Blutungen.
 2: Nur extragastrointestinale Blutungen: 2 intrakranielle Hämorrhagien (ohne Angabe, ob „schwer“ oder nicht), 1 schwere Hämaturie mit Notwendigkeit einer Transfusion; gastrointestinale Blutungen siehe Tabelle 11.
 3: Ohne Angabe, ob „schwer“ oder nicht.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. k.A.: keine Angabe.

Tabelle 13: Schwere Blutbildveränderungen

Studie	Studien- dauer	ASS-Dosis (mg / Tag)	Neutropenie (< 0,45 / µl)	Thrombozytopenie (< 80.000 / µl)
CAPRIE 1996 (auch Harker 1999)	1,91 Jahre	325	5 (0,05%) [C] 4 (0,04%) [A] p > 0,05	18 (0,19%) [C] 10 (0,10%) [A] p > 0,05
Chan 2005	12 Monate	80	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Ng 2004	8 Wochen	80-160	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Woodward 2004	6 Monate	75	k.A.	k.A.
Jagroop 2004	8 Tage	75	keine Ereignisse	keine Ereignisse

[C]: Clopidogrel. [A]: ASS. k.A.: keine Angabe.

Tabelle 14: Schwere allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag (*rash*)

Studie	Studien- dauer	ASS-Dosis (mg / Tag)	Schwere allergische Reaktionen	Schwerer Hautausschlag
CAPRIE 1996 (auch Harker 1999)	1,91 Jahre	325	0,08% [C] 0,11% [A] p > 0,05	0,26% [C] 0,10% [A] p unklar ¹
Chan 2005	12 Monate	80	1,9% [C+P] ² 1,9% [A+E] ² p: k.A.	k.A.
Ng 2004	8 Wochen	80-160	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Woodward 2004	6 Monate	75	keine Ereignisse	keine Ereignisse
Jagroop 2004	8 Tage	75	keine Ereignisse	keine Ereignisse

1: Dazwischen CAPRIE 1996 und Harker 1999 widersprüchlich.
 2: Ohne Angabe, ob „schwer“ oder nicht.
 [C]: Clopidogrel. [A]: ASS. [P]: Placebo. [E]: Esomeprazol. k.A.: keine Angabe.

5.3.5.6 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen insgesamt

Die Angaben zur Entität „schwere unerwünschte Ereignisse (insgesamt)“ waren für einen validen Überblick zum Schadenpotenzial der Behandlungsoptionen unzureichend.

In Woodward 2004 traten bei 25 Patienten der ASS-Gruppe (27,8%) und 20 Patienten der Clopidogrel-Gruppe (21,3%) schwere unerwünschte Ereignisse auf. Hierunter wurden allerdings auch z.B. kardiovaskuläre Ereignisse gefasst, so dass von einer Vermengung von unerwünschten, durch die Medikation bedingten, und thromboembolischen, durch die Grunderkrankung bedingten, Ereignissen ausgegangen werden muss. In Jagroop 2004 traten keine unerwünschten Ereignisse und damit auch keine schweren unerwünschten Ereignisse auf. Für die Studien Ng 2004 und Chan 2005 blieb unklar, ob schwere unerwünschte Ereignisse insgesamt im Rahmen der Sicherheitsevaluation registriert wurden. Für die CAPRIE-Studie lagen zwar organsystembezogene Angaben zu „schweren unerwünschten Ereignissen“ vor, deren Ergebnisse in den vorherigen Abschnitten dieses Berichts dargestellt wurden, jedoch keine Informationen dazu, wie häufig solche Ereignisse insgesamt auftraten.

5.3.5.7 Studienabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In der CAPRIE-Studie brachen 11,94% Patienten der Clopidogrel-Gruppe und 11,92% der Patienten der ASS-Gruppe die Behandlung vorzeitig wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Diesbezüglich zeigte sich demnach kein Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS in vergleichsweise hoher Dosierung (325 mg täglich). Allerdings waren Studienabbrüche wegen Magen-Darm-Beschwerden unter Clopidogrel seltener (3,21% vs. 4,02%, $p < 0,01$) und Studienabbrüche wegen Störwirkungen an der Haut häufiger (1,52% vs. 0,76%, $p < 0,001$) als unter ASS. Tödliche Ereignisse bildeten unter Clopidogrel in 4,15% den Grund für den vorzeitigen Studienabbruch, unter ASS in 4,39% ($p > 0,05$). Auch für tödliche Ereignisse, die auf Clopidogrel bzw. ASS zurückgeführt wurden, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (0,11% vs. 0,14%, $p > 0,05$).

In den mit niedriger ASS-Dosis durchgeführten Studien traten Studienabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen tendenziell häufiger unter Clopidogrel auf. In Chan 2005 war dies bei 4,3% der Clopidogrel-Gruppe und 1,9% der ASS-Gruppe der Fall, in Ng 2004 bei 4,3% (Clopidogrel) vs. 1,7% (ASS). Der Publikation Woodward 2004 waren lediglich Angaben zur Abbruchrate insgesamt (14 Patienten [7,6%]) ohne Informationen über die jeweilige Rate in den beiden Behandlungsgruppen zu entnehmen. In Jagroop 2004 brach keiner der Patienten die Behandlung vorzeitig ab.

5.3.6 Sonstige Zielkriterien einschließlich Lebensqualität

In keiner der relevanten Studien wurde die Auswirkung auf die Lebensqualität evaluiert. Angaben dazu, ob und inwieweit die beiden Behandlungsoptionen einen Einfluss auf die vaskulär bedingte Symptomatik haben, fanden sich kaum und lediglich zu den im Abschnitt 5.3.3.6 dargestellten kardiovaskulären Endpunkten (z.B. Angina pectoris). Darüber hinausgehende Informationen insbesondere zur Belastbarkeit, zur schmerzfremen Gehstrecke bei Patienten mit pAVK, zum Erhalt der Alltagsaktivitäten, zur Arbeitsfähigkeit sowie zur Vermeidung einer Pflegebedürftigkeit fanden sich nicht.

5.3.7 Subgruppenanalysen

Im Folgenden wird dargestellt, ob und wenn ja, welche differenzierten Aussagen sich zu einzelnen, vorab definierten Untergruppen (siehe Abschnitt 4.4.3) aus den relevanten Publikationen ergeben.

5.3.7.1 Geschlecht

In allen Studien waren Männer häufiger vertreten als Frauen (ca. 1,5- bis 4-mal häufiger). Für keine der Studien ergab sich jedoch ein Hinweis darauf, dass der Fokus beabsichtigt auf die Untersuchung von männlichen Patienten gelegt wurde, so dass die ungleiche Verteilung vermutlich primär den tatsächlichen Geschlechter-Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der die jeweilige Population beschreibenden Grunderkrankung widerspiegelt. Relevante Untergruppenauswertungen nach Geschlecht getrennt lagen nur für die CAPRIE-Studie vor, und zwar in der Publikation Cannon 2002 (Subgruppenanalyse „Geschlecht“ zum Endpunkt „Myokardinfarkt“). Aus Abbildung 3 ließ sich bzgl. des Geschlechts keine qualitative Interaktion ableiten, ein Interaktionstest wurde jedoch nicht durchgeführt. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die zuvor getroffenen Aussagen geschlechtsspezifisch unterschiedlich einzuschätzen sind.

5.3.7.2 Alter

Unterauswertungen für bestimmte Altersgruppen lagen nur für die CAPRIE-Studie und nur in der Publikation Cannon 2002 für den post hoc definierten Endpunkt „Myokardinfarkt“ vor (Untergruppen: Alter < 65 Jahre bzw. Alter \geq 65 Jahre). Wie auch beim Faktor „Geschlecht“ fehlt ein Interaktionstest, es ergaben sich jedoch erneut keine Hinweise auf eine qualitative Interaktion.

5.3.7.3 Begleiterkrankungen

Hyperlipoproteinämie

Getrennte Informationen für Patienten mit oder ohne Hyperlipoproteinämie lagen nur für die CAPRIE-Studie vor, und zwar speziell für Patienten mit oder ohne Hypercholesterinämie. Lediglich in der Publikation Cannon 2002 und lediglich für den post hoc definierten (vom Evaluations-Komitee validierten) Endpunkt „Myokardinfarkt“ wurde eine entsprechende Untergruppenauswertung präsentiert. Hier ergaben sich (bei vergleichbarer Größe dieser beiden Untergruppen: Patienten mit Hypercholesterinämie 41% und ohne Hypercholesterinämie 59% nach Abbildung 3 der Publikation) gewisse Hinweise auf eine qualitative Interaktion: Bei Patienten ohne Hypercholesterinämie zeigte sich praktisch kein Unterschied bzgl. der Myokardinfarktrate zwischen den Behandlungsgruppen geschätzt aus Abbildung 3 der Publikation, relatives Risiko: 0,9 [95%-KI 0,75; 1,15]), während sich bei Patienten mit Hypercholesterinämie bzgl. des relativen Risikos für einen Infarkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Clopidogrel zeigte (geschätzt aus Abbildung 3 der Publikation, relatives Risiko: 0,65 [95%-KI 0,5; 0,85]). Ein quantitativer Interaktionstest wurde nicht durchgeführt.

Da die Untergruppe der Patienten mit Hypercholesterinämie nicht prädefiniert war, auch das Zielkriterium Myokardinfarkt erst post hoc definiert wurde und keine Interaktionstests und Adjustierungen für multiples Testen durchgeführt wurden, können die Befunde zusammenfassend keinen hinreichenden Beleg liefern, dass Clopidogrel bei Patienten mit bekannter Hyperlipoproteinämie, wie beispielsweise Hypercholesterinämie, patientenrelevante Endpunkte generell günstiger beeinflusst als ASS.

Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus wurden aus keiner der relevanten Studien explizit ausgeschlossen. Informationen über den Anteil von Diabetes-Patienten fanden sich jedoch nur für die CAPRIE-Studie (20% der gesamten Studienpopulation und auch in beiden Behandlungsarmen) und für Jagroop 2004 (ca. 30% der Studienpopulation).

Nur für die CAPRIE-Studie fanden sich allerdings entsprechende relevante Untergruppenauswertungen, wobei die Patientengruppe mit Diabetes post hoc an Hand der anamnestischen Informationen bei Einschluss in die Studie und ohne konkrete Kriterien definiert wurde. Auswertungen lagen zum einen in Form einer separaten Publikation vor (Bhatt 2002), zum anderen wurde in Cannon 2002 eine Untergruppenauswertung für den post hoc definierten Endpunkt „Myokardinfarkt“ für Patienten mit bzw. ohne Diabetes mellitus präsentiert.

In Bhatt 2002 wurden als primäre Analyse die Rate an vaskulären Todesfällen, Insulten jeder Genese, Myokardinfarkten und Hospitalisationen wegen ischämischer Ereignisse (Angina pectoris, TIA oder Extremitäten-Ischämie) oder Blutungen ausgewertet, die bei Patienten mit

Diabetes im Rahmen der CAPRIE-Hauptstudie auftraten. Hierbei handelte es sich um einen post hoc definierten, kombinierten Endpunkt, der in der CAPRIE-Hauptstudie nicht als solcher vorgesehen war. Zudem setzte sich der kombinierte Endpunkt aus validierten (vaskuläre Todesfälle, Insulte jeder Genese, Myokardinfarkte) und nicht validierten Endpunkten (Hospitalisationen wegen ischämischer Ereignisse oder Blutungen) der CAPRIE-Hauptstudie zusammen. Unter Clopidogrel trat dieser Endpunkt bei 15,6% der Patienten mit Diabetes auf, unter ASS in 17,7%. Die Ereignisreduktion wurde als signifikant angegeben ($p = 0,042$). Bei den Patienten ohne Diabetes betragen die Raten 11,8% (Clopidogrel) bzw. 12,7% (ASS). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,096$). Die mit Clopidogrel gegenüber ASS für diesen Kombinationsendpunkt erreichten relativen Risikoreduktionen bei Patienten mit und ohne Diabetes wurden als nicht signifikant verschieden berichtet (12,5% vs. 6,1%; im Interaktionstest $p = 0,36$). Die Analysen in Bhatt 2002 ergeben damit für diesen post hoc definierten Endpunkt keinen Nachweis, dass Clopidogrel bei Patienten mit Diabetes wirksamer ist als bei Patienten ohne Diabetes. Aus allen weiteren in Bhatt 2002 ausgewerteten, validierten (Kombinations-)Endpunkten ergaben sich ebenfalls keine solchen Nachweise. Die Ergebnisse für Patienten mit oder ohne Diabetes unterschieden sich qualitativ jeweils nicht.

Auffällig war eine Diskrepanz, die sich zwischen den Publikationen Bhatt 2002 und Cannon 2002 für die relative Risikoreduktion der Infarktrate unter Clopidogrel zeigte. Während die Reduktion in Bhatt 2002 (aus der Abbildung abgelesen) 32% betrug, war sie in Cannon 2002 mit 10% (ebenfalls aus der entsprechenden Abbildung abgelesen) deutlich geringer. Eine Erklärung oder Diskussion dieser Diskrepanz fand sich in keiner der beiden Publikationen.

Zusammenfassend war die Untergruppe der Patienten mit Diabetes nicht prädefiniert; es lagen keine klar definierten Kriterien für die Diagnose Diabetes vor; die Endpunkte in den beiden entsprechenden Publikationen, die Ergebnisse für Patienten mit Diabetes in der CAPRIE-Studie berichten, wurden erst post hoc definiert und waren nicht in allen Komponenten vom Endpunkt-Komitee evaluiert; die Ergebnisse der Publikationen waren in Teilen gegenläufig oder widersprüchlich. Damit bieten die dargestellten Befunde keine Belege dafür, dass Clopidogrel bei Patienten mit Diabetes mellitus patientenrelevante Endpunkte günstiger beeinflusst als ASS.

Hypertonie

Daten über den Anteil an Patienten mit Hypertonie bei Studienbeginn wurden in CAPRIE 1996 (52% in der Clopidogrel-Gruppe und 51% in der ASS-Gruppe), in Bhatt 2002 (68% in der Clopidogrel-Gruppe und 64% in der ASS-Gruppe), in Bhatt 2001 (64% in der Clopidogrel-Gruppe und 55% in der ASS-Gruppe), in Ringleb 2004 (62% in der Clopidogrel-Gruppe und 61% in der ASS-Gruppe) und in Woodward 2004 (2% in der Clopidogrel-Gruppe und 4% in der ASS-Gruppe) angegeben.

Eine Untergruppenauswertung für Patienten mit und ohne Hypertonus hinsichtlich der im Berichtsplan definierten Kriterien wurde in den Publikationen nicht berichtet.

Zustand nach koronarer Bypass-Operation

In den Publikationen von Bhatt 2001 und Cannon 2002 zur CAPRIE-Studie wurde zwar über Patienten mit vorherigem herzchirurgischem Eingriff berichtet. Auch diese Untergruppe wurde jedoch nachträglich definiert, und die Abgrenzung dieser Population erfolgte allein aus anamnestischen Angaben. Weder die Art noch der Zeitpunkt des jeweiligen herzchirurgischen Eingriffs waren bekannt. Separate Analysen für die Untergruppe der Patienten ohne vorbekannte Herzklappenerkrankungen (zur Abgrenzung der Population, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine koronare Bypassoperation und keine Klappenoperation hatte), waren geplant, wurden aber nicht präsentiert.

In Bhatt 2001 wurde für die Untergruppe der Patienten mit vorangegangener Herzoperation jedweder Art unter Clopidogrel (775 Patienten) gegenüber ASS (705 Patienten) eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts der CAPRIE-Hauptstudie (vaskuläre Todesfälle, ischämische Insulte, Myokardinfarkte) von 9,1% auf 5,8% ermittelt ($p = 0,004$). Die relative Risikoreduktion für diesen Endpunkt (36,3%, 95%-KI 13,4%; 53,1%) war somit in dieser Untergruppe größer als in der CAPRIE-Hauptstudie (relative Risikoreduktion 8,7% mit 95%-KI 0,3%; 16,5%). Dieser Befund wurde nicht durch einen quantitativen Interaktionstest abgesichert.

Aus dem Ergebnis lässt sich die Hypothese ableiten, dass bei der speziellen Gruppe der Patienten mit Zustand nach Herzoperation Clopidogrel von größerem Nutzen ist als bei Patienten, bei denen bislang keine Herzoperation durchgeführt worden ist. Als ausreichender Beleg für eine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei Patienten mit vorangegangener Herzoperation können diese Befunde nicht gelten: es handelte sich nicht um eine vor Beginn der CAPRIE-Studie definierte Untergruppe von Patienten, zur Abgrenzung der Untergruppe wurden nur die anamnestischen Angaben der Patienten herangezogen und die Art der Eingriffe konnte nur unsicher bestimmt werden. Darüber hinaus fand keine Adjustierung der Ergebnisse wegen multiplen Testens statt und Interaktionstests für die relativen Risikoreduktionen unter Clopidogrel und ASS bei Patienten mit und ohne vorangegangene Herzoperation wurden nicht durchgeführt.

Raucher

Eine Untergruppenauswertung für Patienten, die rauchen oder nicht rauchen, wurde in keiner der relevanten Studien vorgenommen.

5.3.7.4 Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer

Die Aussagen aus den dezidierten Sicherheitsstudien (Chan 2005 und Ng 2004) sind ausschließlich auf Patienten anwendbar, bei denen es unter niedrig dosierter ASS-Behandlung zu einer gastrointestinalen (Ulkus-)Blutung gekommen war.

Die Frage, ob Patienten, die unter ASS ein ischämisches Ereignis erlitten haben, von einem Wechsel auf Clopidogrel statt einer Weiterführung der Therapie mit ASS profitieren, lässt sich auf Basis der bisher publizierten Daten nicht hinreichend sicher beantworten. Mit der Publikation ASCET, Pettersen 2004, liegt das Protokoll einer Studie vor, die bei geplant 1.000 Patienten dieser Fragestellung nachgeht und die von den untersuchten Endpunkten klinisch relevante Daten zur Frage erwarten lässt, ob Patienten mit einem ischämischen Ereignis unter ASS von einer Umstellung auf Clopidogrel profitieren. Die Ergebnisse dieser Studie sind nach Angabe des Erstautors Pettersen nicht vor 2008 zu erwarten.

Weitere spezifische Aussagen zum Einfluss einer Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern auf die vorgenannten Ergebnisse lassen sich mit den derzeit vorliegenden Daten nicht treffen.

5.3.7.5 Qualifizierende Erkrankung

Aussagen dazu, ob sich bzgl. der zuvor genannten Ergebnisse für Patienten mit KHK, ZVK bzw. pAVK Unterschiede ergeben, ließen sich ausschließlich aus der CAPRIE-Studie gewinnen. Sofern die zu einzelnen Endpunkten der Fall war, wurde darauf in den jeweiligen Abschnitten bereits ausführlich hingewiesen.

5.3.7.6 Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen bzw. vorherige ischämische Ereignisse

Genauere Daten über Manifestationen der Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen oder zu ischämischen Ereignissen, die bereits vor dem zum Studieneinschluss führenden Indexereignis auftraten, ließen sich nur der CAPRIE-Studie entnehmen: bei 19% der Patienten war in der Anamnese ein ischämischer Insult oder eine TIA zu eruieren, bei etwa 17% ein früherer Infarkt und bei etwa 5% eine Claudicatio, die schon vor dem Indexereignis bekannt war. In der CAPRIE-Hauptstudie und den Sekundärpublikationen Ringleb 2004 und Cannon 2002 wird über gesonderte Ergebnisse zur Wirksamkeit von Clopidogrel in entsprechenden Untergruppen berichtet.

Bei den übrigen Publikationen fanden sich nur in Chan 2005 Hinweise auf Patienten mit Manifestationen der Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen (6,2% in der Clopidogrel-Gruppe und 5,7% in der Gruppe ASS+Esomeprazol). Eine separate Auswertung für diese Patienten wurde jedoch nicht vorgenommen.

Nach Angaben in CAPRIE 1996 wurde im Rahmen der CAPRIE-Hauptstudie eine post-hoc-Analyse durchgeführt, die bei Patienten mit pAVK oder ZVK als Indexerkrankung und

Infarkt in der Anamnese (2.144 Patienten) für den primären Endpunkt der CAPRIE-Studie (vaskulärer Todesfall, ischämischer Insult oder Infarkt) eine signifikante relative Risikoreduktion von 22,7% (95%-KI 4,9%; 37,2%) ergab. Dagegen war die Risikoreduktion des primären Endpunktes bei der post hoc gebildeten Gruppe der Patienten, die wegen eines Myokardinfarkts in die Studie eingeschlossen wurden oder die nach eigenen Angaben früher bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten (8.446 Patienten), mit 7,4% (95%-KI -5,2%; 18,6%) nicht signifikant unterschiedlich. Das Vorhandensein einer symptomatischen pAVK bei einer großen Zahl der Patienten in der erstgenannten Analyse kann den skizzierten, statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS bedingt haben. Aus beiden post-hoc-Analysen lässt sich nicht ableiten, dass die Effektivität von Clopidogrel bei Manifestation der Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen generell ausgeprägter ist als bei Patienten, bei denen „nur“ eine KHK bekannt ist.

In der Publikation Ringleb 2004 wurden Ergebnisse für Patienten der CAPRIE-Studie berichtet, die vor Auftreten des Indexereignisses nach eigenen Angaben bereits früher einen ischämischen Schlaganfall und/oder einen Myokardinfarkt erlitten hatten (23,4%; bei 8,8% ischämischer Insult in der früheren Anamnese, bei 16,7% Myokardinfarkt). Diese Subgruppe wurde post hoc mittels multivariater Analyse (Suche nach Indikatoren für eine hohe Ereignisrate) definiert.

Aus den Basisdaten in Ringleb 2004 geht hervor, dass in dem so gebildeten Kollektiv die vorab definierten Untergruppen KHK, ZVK und pAVK nicht gleich häufig vertreten waren. Insbesondere war die Gruppe der KHK-Patienten, bei der in der Gesamtauswertung in CAPRIE 1996 numerisch mehr Ereignisse aufgetreten waren als unter ASS, mit insgesamt 25% unterrepräsentiert. Der primäre Endpunkt der CAPRIE-Studie trat im ersten Jahr bei 10,2% der mit ASS behandelten und bei 8,8% der mit Clopidogrel behandelten Patienten mit vorherigem ischämischem Ereignis auf. Zwar wird die relative Risikoreduktion mit 14,9% (95%-KI 0,3%; 27,3%) in der Publikation auch im Abstract als „statistisch signifikant“ herausgestellt. In der Fußnote zur entsprechenden Tabelle 3 findet sich jedoch der Hinweis, dass sich bei Durchführung einer stratifizierten Analyse, so wie in CAPRIE 1996 als geplante Auswertung beschrieben, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab ($p = 0,054$). Die Ergebnisse für einen zweiten in Ringleb 2004 berichteten Kombinationsendpunkt sind generell von unzureichender Aussagekraft, da dieser nicht vordefiniert war und vom Endpunktkomitee nicht validierte Komponenten enthält. Selbst unter Vernachlässigung dessen, dass die Ergebnisse in einer durch multivariate Analyse post hoc identifizierten und definierten Subgruppe per se nur eingeschränkt zu verwerten sind und Imbalancen hinsichtlich der stratifizierten Untergruppen vorlagen, ergibt sich damit kein Nachweis dafür, dass bei Patienten mit einem ischämischen Ereignis in der Vorgeschichte die Behandlung mit Clopidogrel zu weniger Ereignissen führt als eine Behandlung mit ASS.

In Cannon 2002 fanden sich auch Ergebnisse zur Reduktion der Myokardinfarktrate unter Clopidogrel gegenüber ASS getrennt für solche Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten hatten (es ist nicht klar, ob als Index- oder früheres Ereignis) oder nicht. Die relative

Risikoreduktion für Myokardinfarkte unter Clopidogrel war bei Patienten mit früherem Infarkt geringer (geschätzt aus Abbildung 3 der Publikation etwa 17,5% mit 95%-KI 0%; 30%) als bei Patienten ohne bisherigen Infarkt (relative Risikoreduktion 25% mit 95%-KI 2%; 45%).

Zusammenfassend boten diese Befunde keinen Nachweis dafür, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit Manifestation der Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen oder mehreren ischämischen Ereignissen ausgeprägter ist als bei Patienten mit nur einer betroffenen Gefäßregion bzw. Patienten mit ischämischem Erstereignis.

5.3.7.7 Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn

Spezifische Aussagen dazu, ob die Zeitspanne zwischen dem qualifizierenden Ereignis und dem Einschluss in die Studie Einfluss auf die Ergebnisse beim Vergleich von ASS mit Clopidogrel hat, lassen sich mit den derzeit vorliegenden Daten nicht treffen.

5.4 Zusammenfassung

Mittels systematischer Recherche in bibliographischen Datenbanken, Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel, Studienergebnisregistern, öffentlich zugänglichen Informationsquellen internationaler Zulassungsbehörden sowie mittels Anfragen an die pharmazeutische Industrie wurden insgesamt 6 Studien identifiziert, in denen der Effekt einer Behandlung mit Clopidogrel gegenüber ASS hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele untersucht wurde. Von diesen Studien lagen für 5 öffentlich zugängliche, ausführliche Informationen vor, so dass sie in die Nutzenbewertung einfließen konnten. Zur sechsten Studie, der WATCH-Studie, lagen bis zuletzt keine vollständigen Ergebnisse vor.

Mit nahezu 20.000 Teilnehmern und einer mittleren Laufzeit von knapp 2 Jahren war die CAPRIE-Studie die zentrale Informationsquelle für die meisten der vorab definierten, patientenrelevanten Zielkriterien. Die Aussagekraft der CAPRIE-Studie für das Kriterium „unerwünschte Ereignisse“ wird durch die vergleichsweise hohe ASS-Dosis von 325 mg allerdings deutlich eingeschränkt. Für die besondere Situation der Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine gastrointestinale Blutung erlitten hatten und bei denen sich die Frage nach Fortsetzung oder Änderung dieser Behandlung stellte, war insbesondere die Studie Chan 2005 relevant.

Die CAPRIE-Studie schloss zu jeweils etwa einem Drittel Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Zustand nach Herzinfarkt (KHK), mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Zustand nach Schlaganfall (ZVK) bzw. mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ein. Die Auswertung über die gesamte Studienpopulation zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im primären Kombinationsendpunkt „Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod“ zu Gunsten von Clopidogrel, nicht jedoch bei den prädefinierten sekundären Endpunkten. Die absolute Risikodifferenz im prädefinierten Endpunkt betrug bei einer jährlichen Ereignisrate von 5,32% unter Clopidogrel und 5,83% unter ASS 0,51%. Wie sich in den a priori geplanten Untergruppenauswertungen für die Patienten mit KHK, ZVK und pAVK zeigte, war dieser Unterschied im Wesentlichen auf die Subgruppe der Patienten mit symptomatischer pAVK zurückzuführen bei vergleichsweise niedriger Ereignisrate in dieser Untergruppe. Der statistisch signifikante Heterogenitätstest ($p=0,042$), in dem ein Zusammenhang zwischen Subgruppe (pAVK, ZVK bzw. KHK) und Therapieeffekt gezeigt wurde, ist der Nachweis dafür, dass die Ergebnisse der CAPRIE-Studie für die drei Untergruppen unterschiedlich zu werten sind. Es lässt sich jedoch nicht ablesen, ob sich für die Gruppe der Patienten mit KHK bzw. ZVK ein geringer ausgeprägter, gar kein und sogar ein nachteiliger Effekt von Clopidogrel im Vergleich mit ASS ergibt, während der Nachweis einer Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei Patienten mit symptomatischer pAVK bzgl. des primären kombinierten Endpunkts als ausreichend gesichert angesehen werden kann.

Mehrere Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie gingen der Frage der Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit zusätzlichen Risiken wie einem bekannten Diabetes mellitus, einer bekannten Hypercholesterinämie, einer Herzoperation in der Anamnese, einer Manifestation der Atherosklerose in mehr als einer Gefäßregion oder

ischämischen Ereignissen in der Vorgeschichte nach. Alle diese Sekundärauswertungen wiesen erhebliche methodische Mängel auf. Insbesondere sind dabei zu nennen die fehlende Prädefinition der jeweiligen Patientenuntergruppe, die Erfassung der Patientengruppen anhand anamnestischer Angaben ohne Validierung sowie die Verwendung z.T. post hoc definierter, oft willkürlich erscheinender kombinierter Endpunkte. Keine der Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie lieferte ausreichende Belege, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit den genannten zusätzlichen Risiken anders zu bewerten ist als für das Gesamtkollektiv der CAPRIE-Studie. Sowohl bezüglich des Endpunkts „Gesamtsterblichkeit“ als auch bzgl. „vaskulär bedingter Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Clopidogrel vs. ASS). Einzelendpunkte wie „Schlaganfall“ oder „Myokardinfarkt“ waren nicht prädefiniert, wurden jedoch zum Teil neben anderen Endpunkten in Zusatzpublikationen präsentiert. In diesen Zusatzpublikationen wurden zusätzlich immer wieder unterschiedliche, in der Publikation CAPRIE 1996 nicht prädefinierte Kombinationsendpunkte ausgewertet. Die Verwertbarkeit der Ergebnisse dieser Zusatzpublikationen war somit erheblich eingeschränkt.

Der Nachweis einer Überlegenheit zwischen Clopidogrel und ASS hinsichtlich des prädefinierten, primären Kombinationsendpunkts gelang in der Studie CAPRIE 1996 letztlich nur bei Patienten mit pAVK. Ein Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit wurde nicht gezeigt.

Die übrigen Studien trugen zum Komplex „vaskulär/thromboembolische Ereignisse“ nicht wesentlich bei. Eine Bestätigung der Ergebnisse der CAPRIE-Studie durch eine zweite, vollständig veröffentlichte Studie liegt nicht vor. Zur oben angesprochenen WATCH-Studie wurden von Seiten des Studienleiters, der durchführenden Organisation und des Sponsors (Sanofi-Aventis) keine ausführlichen Informationen zur Verfügung gestellt. Clopidogrel schneidet nach den vorläufigen Ergebnissen der WATCH-Studie bzgl. thromboembolischer Ereignisse tendenziell schlechter ab als ASS.

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen muss zwischen Studien mit ASS in niedriger (75-160 mg täglich) und höherer, aber therapeutisch nicht effektiverer Dosierung (325 mg täglich) unterschieden werden, da insbesondere Blutungskomplikationen möglicherweise unter einer niedrigen ASS-Dosis seltener auftreten [20,27,51]. Als einzige der eingeschlossenen Studien wurde die CAPRIE-Studie mit einer höheren, heute in Deutschland zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen nicht mehr üblichen ASS-Dosis durchgeführt, so dass sie zum Vergleich bzgl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen zwischen Clopidogrel und ASS mit Blick auf die Versorgungsrealität in Deutschland nur eingeschränkt beitragen kann. Laut Harker 1999 traten jedoch selbst unter höherer ASS-Dosierung Blutungen insgesamt sowie schwere gastrointestinale oder intrakranielle Blutungen nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel. Dies galt auch für Studienabbrüche oder Todesfälle durch unerwünschte Ereignisse.

Mit Chan 2005 und Ng 2004 lagen zwei Studien vor, die explizit auf die Untersuchung von Sicherheitsaspekten ausgelegt waren und in denen ASS in niedriger Dosierung verschrieben wurde. Die Studien untersuchten, ob sich bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS durch einen Wechsel auf Clopidogrel das Risiko für eine

erneute Blutung reduzieren bzw. die Ulkusabheilung beschleunigen ließ. Aus der Studie von Ng 2004 lassen sich auf Grund erheblicher methodischer Mängel keine validen Schlussfolgerungen ziehen. Auch die Studie Chan 2005 muss letztlich als mit groben Mängeln behaftet angesehen werden. Unter Berücksichtigung der zusätzlich durch den Hauptautor gelieferten Informationen ergibt sich jedoch zumindest der Hinweis, dass bei Patienten, die unter ASS zuvor eine Ulkusblutung erlitten hatten, die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) zu einer niedrig dosierten ASS-Therapie bzgl. der Vermeidung erneuter Blutungen effektiver war als ein Wechsel auf Clopidogrel.

Für Patienten, die unter ASS ein vaskuläres Ereignis erlitten hatten, lagen keine relevanten Vergleichsstudien zwischen ASS- und Clopidogrel vor. Es bleibt unklar, ob solche Patienten von einer Umstellung auf Clopidogrel profitieren oder nicht.

Keine der eingeschlossenen Studien hatte primär zum Ziel, den Effekt der Behandlungsoptionen auf die Lebensqualität oder krankheitsassoziierte Symptome der Patienten zu untersuchen. Den Studien ließen sich keine Informationen entnehmen, ob Clopidogrel besser als ASS krankheitsassoziierte Symptome wie Geh- oder Ruheschmerz bzw. pektanginöse Beschwerden reduzieren kann, die körperliche Belastbarkeit erhöht oder die Fähigkeit zur Erledigung von Alltagsaktivitäten verbessern kann.

6. DISKUSSION

Bei der Bewertung der relevanten Literatur lassen sich drei wesentliche Aspekte der Studieninterpretation abgrenzen. Dies spiegelte sich auch in den zum Vorbericht eingereichten Stellungnahmen wider.

1. Ist das Gesamtergebnis der CAPRIE-Studie für die drei prädefinierten Subgruppen der Patienten mit KHK, ZVK bzw. pAVK unterschiedlich zu werten?
2. Welche Relevanz haben die Sekundärpublikationen der CAPRIE-Studie für die Fragestellungen des vorliegenden Berichts?
3. Welche Aussagen lassen sich aus der Studie Chan 2005 ableiten?

Die unterschiedliche Wertung des Gesamtergebnisses der CAPRIE-Studie für die drei prädefinierten Subgruppen der Patienten mit KHK, ZVK und pAVK war Gegenstand nahezu aller schriftlichen Stellungnahmen sowie der Diskussion im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung. Es ist richtig, dass die fehlende statistische Signifikanz der Ergebnisse für die Subgruppen der Patienten mit KHK bzw. ZVK nicht gleichbedeutend ist mit einem nicht vorliegenden Zusatznutzen von Clopidogrel für diese Patientengruppen. Dies ist auch nicht das Fazit des vorliegenden Berichts. In Zusammenschau der Ergebnisse zum Heterogenitätstest und den Ergebnissen in den einzelnen Untergruppen ergibt sich jedoch zunächst, dass der in der Studie beobachtete Therapieeffekt für die drei Untergruppen unterschiedlich zu werten ist. Dabei kann der für die Subgruppe der pAVK-Patienten beobachtete Therapieeffekt als valide und damit als ausreichender Nachweis eines Zusatznutzens für diese Patientengruppe angesehen werden. Diese Aussage stützt sich darauf, dass zum einen die Gruppe der pAVK-Patienten (wie auch die der KHK- bzw. ZVK-Patienten) eine prädefinierte Untergruppe war und entsprechende Diagnosekriterien vorab definiert worden waren. Zum anderen war die Analyse für die drei vorab definierten Gruppen vorab geplant. Weiterhin ist das für die Gruppe der Patienten mit symptomatischer pAVK beobachtete Ergebnis trotz einer für die Untergruppenauswertung unzureichenden Power statistisch signifikant mit einem 95%-Konfidenzintervall der relativen Risikoreduktion, dessen untere Grenze noch oberhalb des in der Gesamtgruppe beobachteten Effekts liegt.

Das Ergebnis des (statistisch signifikanten) Heterogenitätstests erbringt den Nachweis, dass der Therapieeffekt zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich zu werten ist, und damit, unter Hinzuziehung der Ergebnisse in den Subgruppen, dass der Effekt für die wegen einer KHK oder ZVK in die Studie eingeschlossenen Patienten geringer ausgeprägt war als für die pAVK-Patienten.

Dies erlaubt für die beiden Gruppen der KHK- bzw. ZVK-Patienten folgende drei Konstellationen:

1. Clopidogrel hat gegenüber ASS einen Zusatznutzen, dieser ist allerdings geringer ausgeprägt als bei Patienten mit symptomatischer pAVK;
2. Clopidogrel hat gegenüber ASS keinen Zusatznutzen;
3. Clopidogrel hat einen geringeren Nutzen als ASS.

Welche dieser Möglichkeiten für die Patienten mit KHK bzw. ZVK jeweils zutrifft, ist unklar: die fehlende Signifikanz in den Untergruppenauswertungen ist nicht mit dem Nachweis eines fehlenden Zusatznutzens gleichzusetzen. Auf der anderen Seite ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass Clopidogrel einen geringeren Nutzen als ASS bei diesen Patienten hat. Während dabei die Ergebnisse der KHK-Gruppe eher nicht für einen günstigen Effekt von Clopidogrel in dieser Subgruppe sprechen, sind die Ergebnisse in der ZVK-Gruppe qualitativ sowohl mit einem Effekt wie in der KHK-Gruppe als auch wie in der pAVK-Gruppe vereinbar. Letztlich waren sich diesbezüglich alle Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung einschließlich der Vertreter der Industrie einig.

In diesem Zusammenhang ist es als schwerwiegendes Versäumnis aller an der WATCH-Studie Beteiligten einschließlich der Sponsoren anzusehen, dass deren Ergebnisse noch immer nicht vollständig publiziert sind, obwohl die Studie vor mehr als 2 Jahren abgeschlossen wurde. Der Fachöffentlichkeit, den Patienten und den Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen werden damit wesentliche Ergebnisse vorenthalten und dadurch möglicherweise eine inadäquate Versorgung in Kauf genommen. Die bislang vorliegenden Informationen, die eine numerisch höhere Ereignisrate unter Clopidogrel im Vergleich mit ASS bei der speziellen Patientengruppe der Patienten mit (zumeist ischämisch bedingter) Herzinsuffizienz aufzeigen, bestärken für die KHK-Patienten die Aussagen, die sich aus der CAPRIE-Studie ableiten lassen. Es ist unter Berücksichtigung der auch in der CAPRIE-Studie beobachteten (statistisch nicht signifikant) höheren Ereignisrate unter Clopidogrel für diese Patientengruppe nicht auszuschließen, dass eine Zusammenführung der Ergebnisse der WATCH-Studie und der CAPRIE-Studie zu einem Nachweis eines höheren Nutzens von ASS gegenüber Clopidogrel in der Monotherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit führt. Eine solche Analyse wäre nach Veröffentlichung der Ergebnisse der WATCH-Studie in jedem Fall angezeigt.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die unterschiedliche Wertung des Gesamtergebnisses der CAPRIE-Studie für die Untergruppen nicht bedeutet, dass für Patienten mit KHK oder ZVK generell kein Nachweis eines Zusatznutzens von Clopidogrel angenommen werden kann. Derzeit kann ein solcher Zusatznutzen aber nur angenommen werden, falls bei diesen Patienten gleichzeitig eine *symptomatische* pAVK vorliegt. Im Gegensatz zu den Aussagen in einigen Stellungnahmen sind die symptomatische KHK bzw. ZVK jedoch zumeist nicht mit einer symptomatischen pAVK vergesellschaftet. Dies ergibt sich zum einen aus den Angaben in der CAPRIE-Studie selbst: nur etwa 6% bzw. 8% der Patienten, die wegen einer KHK bzw. ZVK in die Studie eingeschlossen wurden, wiesen gleichzeitig eine symptomatische pAVK (Claudicatio intermittens) auf. Zum anderen stimmen auch die von den Vertretern der Industrie vorgelegten Ergebnisse des REACH-Registers hiermit überein: während bei 61,2% aller registrierten Patienten ausschließlich eine KHK oder ZVK vorlag, trat nur bei 7,5% der Patienten eine KHK bzw. ZVK zusammen mit einer pAVK auf. In den Stellungnahmen wurde mehrfach die Befürchtung geäußert, dass durch differenzierte Aussagen im vorliegenden Bericht zu den Untergruppen KHK, ZVK

bzw. pAVK eine nachgewiesenermaßen wirksame Therapie Hochrisikopatienten vorenthalten werden könnte. Dazu wurde darauf verwiesen, dass bei Patienten mit ZVK oder KHK die Diagnose einer pAVK häufig nicht gestellt werde, weil die Messung des Knöchel-Arm-Indexes (ABI) nicht erfolge. Selbst unter der Annahme, dass die Messung des ABI, wie von Stellungnehmenden angegeben, tatsächlich selten durchgeführt wird, bedeutet dies jedoch nicht, dass hierdurch eine Unter- oder Fehlversorgung in Bezug auf die Auswahl des Thrombozytenaggregationshemmers entsteht. In der CAPRIE-Studie wurde der Nutznachweis ausschließlich für Patienten mit *symptomatischer* pAVK erbracht, nicht für Patienten, bei denen allein ein niedriger ABI ermittelt wurde. Eine symptomatische pAVK, wie in der CAPRIE-Studie definiert, kann durch eine adäquate Patientenanamnese erfasst werden, ggf. unterstützt durch geeignete Verfahren zur Diagnosesicherung. Von einigen Stellungnehmenden wurde weiterhin darauf verwiesen, dass dem ABI eine Indikatorfunktion für Hochrisikopatienten auf Grund des Nachweises einer generalisierten Atherosklerose beizumessen sei. Bezug nehmend auf die CAPRIE-Studie wurde erklärt, dass pAVK-Patienten auf Grund eines hohen kardiovaskulären „Cross-Risikos“ besonders stark von einer Behandlung mit Clopidogrel profitieren würden. Dieser Argumentation folgend ließe sich hypothetisch ableiten, dass der ABI zur Identifikation einer Untergruppe geeignet ist, die einen Zusatznutzen durch Clopidogrel erwarten kann. Diese Annahme lässt sich aus den Daten der CAPRIE-Studie jedoch nicht belegen. Im Gegenteil widerlegt die CAPRIE-Studie die Annahme einer generell besonders ausgeprägten Wirksamkeit von Clopidogrel bei Hochrisikopatienten. Gerade die Gruppe, bei der im Studienverlauf insgesamt vergleichsweise wenige Ereignisse auftraten (Patienten mit symptomatischer pAVK), profitierten nachweislich von Clopidogrel, während für die beiden anderen Untergruppen (Patienten mit ZVK bzw. KHK) ein Zusatznutzen nicht nachweisbar war und selbst eine Unterlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS nicht ausgeschlossen werden kann. Es ist in diesem Zusammenhang ebenfalls unklar, ob sich, wie in einigen Stellungnahmen vermutet, durch Anwendung des „Essen Stroke Risk Score“ (ESRS) Patienten identifizieren lassen, die besonders von Clopidogrel profitieren [24,52,53]. Für den diesbezüglichen Nachweis sind entsprechende prospektive Interventionsstudien notwendig, was natürlich auch für den ABI gilt.

Von mehreren Stellungnehmenden wurde einerseits die Validität und Berücksichtigung der (a priori definierten und geplanten) Untergruppenauswertungen für die KHK-, ZVK- und pAVK-Patienten in Frage gestellt, andererseits jedoch die Wichtigkeit diverser post-hoc-Analysen der CAPRIE-Studie hervorgehoben. Diese Argumentation ist nicht plausibel und in sich nicht konsistent. In diesem Rahmen wurden zum Teil auch Behauptungen aufgestellt, die sich den Publikationen gar nicht entnehmen ließen bzw. sich in diesen anders darstellten. So bestand in der Publikation Ringleb 2004 weder nach einem noch nach drei Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. der absoluten Risikoreduktion, noch galt dies für die relative Risikoreduktion bei Anwendung einer zur Ursprungsanalyse (in CAPRIE 1996) konformen Auswertung. Auch stützen sich die Empfehlungen der European Stroke Initiative (EUSI) von 2003 nicht, wie behauptet, auf die Ergebnisse von Ringleb 2004 – diese

Publikation wird in den genannten Empfehlungen gar nicht zitiert und wurde erst nach Fertigstellung der EUSI-Empfehlungen publiziert [54]. Auffällig war, dass in den Stellungnahmen ausschließlich auf Subgruppenanalysen verwiesen wurde, in denen Patientengruppen identifiziert wurden, bei denen vermeintlich ein besonderer Nutzen von Clopidogrel nachgewiesen sei. Analysen, die zur Identifikation von Subgruppen dienen könnten, die möglicherweise *nicht* von Clopidogrel profitieren, wurden weder thematisiert noch vorgelegt. Offensichtlich wurden aber entsprechende post-hoc-Analysen, die keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS in ausgewählten Untergruppen zeigten, durchgeführt, denn durch die Literaturrecherche wurden Kongressabstracts zu solchen Auswertungen identifiziert [55,56]. Aus diesen ließe sich jedoch auf Grund ihrer Methodik und ihrer zumeist unzureichenden Power ebenso wenig wie aus den für Clopidogrel vermeintlich „positiven“ retrospektiven Analysen eine ausreichend sichere Aussage bzgl. eines potenziellen Nutzens bzw. eines fehlenden Nutzens von Clopidogrel treffen.

Zur Studie Chan 2005 wurde in einigen Stellungnahmen bemerkt, dass aus ihr auf Grund auch vom Institut konstatiertes, grober Mängel keine direkten Handlungsempfehlungen abzuleiten seien, und dass durch sie der Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit ASS plus Esomeprazol gegenüber Clopidogrel nicht erbracht sei. Dies unterstützend wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Chan-Studie weitere wesentliche Mängel habe. Hierzu wurde insbesondere darauf verwiesen, dass die Studienmedikation verkapselt wurde mit der Folge einer möglicherweise vornehmlich enteralen Resorption von ASS und damit geringeren Gastrotoxizität [57,58], dass mit „2 mal 40 mg“ die Esomeprazol-Dosis „extrem hoch“ gewesen sei, insbesondere unter Berücksichtigung eines höheren Anteils von „poor metabolizer“ (14%-15%) in der untersuchten asiatischen Population [59-63], dass möglicherweise Imbalancen in den Basischarakteristika zu Ungunsten von Clopidogrel sowie die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) bei zwei Patienten das Ergebnis beeinflusst hätten [64], und dass die hohe Rate an Rezidivblutungen im Bereich der Primärläsion in der Clopidogrel-Gruppe darauf hindeute, dass die Primärläsion bei Beginn der Clopidogrel-Therapie noch nicht vollständig ausgeheilt gewesen sei. Zu den Argumenten ist Folgendes zu bemerken: Zunächst sind die Aussagen zum Effekt der Verkapselung spekulativ und konnten auch im Rahmen der Erörterung von den Stellungnehmenden nicht belegt werden. Die Angabe, dass in der Chan-Studie „2 mal 40 mg“ Esomeprazol gegeben wurden, ist falsch, es wurden 2 mal 20 mg gegeben. Ob der zu erwartende Anteil von etwa 10% mehr „poor metabolizer“ in der Chan-Studie gegenüber der hiesigen Population die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst hat, ist ebenfalls unklar. Bzgl. der „Imbalancen“ bei den Basischarakteristika wurden in der Stellungnahme zwei Kriterien angeführt, die scheinbar zu Ungunsten von Clopidogrel ausfallen, während andere, die eher zu Gunsten von Clopidogrel ausfallen, nicht genannt wurden (z.B. Auftreten multipler Läsionen, sichtbare Gefäße in der Primärläsion, Notwendigkeit von Transfusionen etc.). Auch auf Grund des transparent dargestellten, adäquaten Randomisierungsprozesses gibt es in der Gesamtschau keinen Hinweis auf relevante und den Therapieeffekt erklärende Imbalancen zwischen den

Behandlungsgruppen. Der Verweis darauf, dass bei zwei Patienten unter Clopidogrel eine Behandlung mit NSAR stattgefunden habe, ist berechtigt; er ändert jedoch nichts an der Interpretation des Gesamtergebnisses. Es ist zum einen nicht ausgeschlossen, dass auch in der ASS-Gruppe Patienten im Studienverlauf andere NSAR eingenommen, jedoch keine Blutung entwickelt haben, zum anderen wäre selbst dann, wenn die Blutungen dieser beiden Patienten nicht in das Gesamtergebnis eingingen, ein Unterschied zu Gunsten von ASS plus Esomeprazol sichtbar. Schließlich wurde durch die Studienmethodik sichergestellt, dass nur Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Abheilung der Primärläsion eingeschlossen wurden.

Zusammenfassend wurden mit den Stellungnahmen keine entscheidenden neuen Argumente für oder gegen den Wert der Chan-Studie vorgebracht. Dies bedeutet nicht, dass die Chan-Studie mängelfrei ist, im Gegenteil wurden diese Mängel bereits im Vorbericht detailliert beschrieben. Die Chan-Studie kann daher nicht als sicherer Nachweis für eine Überlegenheit von ASS plus Esomeprazol gegenüber Clopidogrel angesehen werden. Ähnlich wie bei der CAPRIE-Studie ist es jedoch wichtig zu bemerken, dass die zusätzlichen Angaben des Autors die Mängel zumindest zum Teil behoben haben, so dass in der Konsequenz ein Hinweis darauf verbleibt, dass bei Patienten, die unter ASS eine gastrointestinale Blutung erlitten haben, die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS und einem Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol) erneute Ulkusblutungen wirksamer verhindert als der Wechsel von ASS auf Clopidogrel. Ob sich durch einen Wechsel auf Clopidogrel mit zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers das Risiko noch weiter reduzieren lässt, ist unklar [65]. Studien, die diese Frage zuverlässig beantworten könnten, wurden weder durch die Recherche identifiziert noch von den Stellungnehmenden vorgelegt.

Es bleibt zum Aspekt „unerwünschte Ereignisse von Thrombozytenaggregationshemmern“ abschließend zu bemerken, dass die CAPRIE-Studie zwar für die Einschätzung des Effekts von Clopidogrel gegenüber ASS auf vaskuläre Ereignisse geeignet ist, nicht jedoch für eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung, da die in der Studie verwendete ASS-Dosis von 325 mg täglich vergleichsweise hoch war und in Deutschland für die Sekundärprophylaxe kaum noch eine Rolle spielt. Dies hat möglicherweise zu einer Überschätzung der unerwünschten Ereignisse unter ASS geführt. Insbesondere zum Aspekt der „gastrointestinalen Verträglichkeit“ der beiden Substanzen im Vergleich kann für den deutschen Versorgungskontext aus der CAPRIE-Studie keine ausreichend valide Aussage getroffen werden. Die mit den Stellungnahmen vorgelegte und bereits durch die Literaturrecherche identifizierte Studie von Fork 2000 [66] ist über die Tatsache hinaus, dass sie bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, aus demselben Grund (Vergleich von Clopidogrel 75 mg täglich versus ASS 325 mg täglich) von untergeordneter Relevanz.

7. FAZIT

Die Langzeittherapie mit Clopidogrel (Monotherapie) hat im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse. Für eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit liegt ein solcher Nachweis nicht vor. Für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (jeweils ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit), ist ein Zusatznutzen von Clopidogrel nicht nachgewiesen. Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass diese Aussagen für bestimmte Patientengruppen mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse wie z.B. Patienten mit Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Manifestation der Atherosklerose in mehr als einer Gefäßregion, anders zu werten sind.

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine Blutungskomplikation erlitten haben, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt. Bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel.

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt.

8. LISTE DER RELEVANTEN STUDIEN

CAPRIE

- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
- Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103(3): 363-368.
- Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J* 2000; 140(1): 67-73.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(6): 625-628.
- Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherosclerosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90(7): 760-762.
- Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999; 21(4): 325-335.
- Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35(2): 528-532.

Chan 2005

- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 238-244.

Ng 2004

- Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - A single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(3): 359-365.

Woodward 2004

- Woodward M, Lowe GDO, Francis LMA, Rumley A, Cobbe SM, Bain R, et al. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: The CADET trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11): 1934-1940.

Jagroop 2004

- Jagroop IA, Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease. Platelets 2004; 15(2): 117-125.

WATCH*

- Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): Rationale, design, and baseline patient characteristics. J Card Fail 2004; 10(2): 101-112.

* Für die relevante WATCH-Studie lag keine Volltextpublikation der Ergebnisse vor. Es erfolgte daher kein Einschluss in die Nutzenbewertung.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. McGill HC, Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(Suppl): 1307-1315.
2. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5 Suppl): 1297-1306.
3. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1197-1207.
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295(2): 180-189.
5. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9(12): 1317-1323.
6. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG): In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DPGR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-521.
7. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 324-341.
8. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(1): 72-90.
9. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 513-548.
10. 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: 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). 2003.
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>.
11. 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: 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). 2002.
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
12. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362(9391): 1211-1224.

13. 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): 483-512.
14. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A et al. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 351-357.
15. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006.
16. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172(1): 95-105.
17. 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(8): 884-892.
18. Iscover® 75 mg Filmtabletten: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2004: 1-5.
19. Plavix® 75 mg Filmtabletten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2005: 1-5.
20. 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(7329): 71-86.
21. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101(10): 1206-1218.
22. DRUGDEX® System. DRUGDEX® Evaluations: Aspirin. 2005. (<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>); Zugriff: II/2005.
23. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). 2004; 31 (Sonderheft 3): 1-24.
24. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG). Leitlinie Primäre und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. 2005. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-075.htm>.
25. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 2004; 31 (Sonderheft 1): 1-32.
26. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport 2004. Heidelberg: Springer; 2004.
27. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75(1): 40-47.

28. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14): 1682-1687.
29. DRUGDEX® System. DRUGDEX® Evaluations: Clopidogrel. 2005. (<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>); Zugriff: II/2005.
30. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80(941): 155-164.
31. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
32. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 370-380.
33. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1157-1164.
34. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
36. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103(3): 363-368.
37. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004; 10(2): 101-112.
38. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 238-244.
39. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38(6): 353-356.
40. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 331-337.

41. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(4): 501-508.
42. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35(2): 528-532.
43. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(6): 625-628.
44. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J* 2000; 140(1): 67-73.
45. Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherosclerosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90(7): 760-762.
46. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999; 21(4): 325-335.
47. Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(3): 359-365.
48. Woodward M, Lowe GDO, Francis LMA, Rumley A, Cobbe SM, Bain R et al. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: The CADET trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11): 1934-1940.
49. Jagroop IA, Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Platelets* 2004; 15(2): 117-125.
50. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365(9454): 176-186.
51. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353(22): 2373-2383.
52. Diener HC. Systemic risk Score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units. Unpubliziertes Manuskript.[†]
53. Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(5): 755-764.

[†] Das Manuskript wurde im Rahmen der Stellungnahmen eingereicht und ist im Institut einsehbar.

54. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(4): 311-337.
55. Bhatt DL. Complementary, additive benefit of clopidogrel and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 Suppl A: 326.
56. Easton JD. Benefit of clopidogrel in patients with evidence of cerebrovascular disease. *Neurology* 1998; 50.
57. Ivey KJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Actions of therapeutic agents. Am J Med* 1988; 84(2A): 41-48.
58. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21(2): 383-392.
59. Aoyama N, Tanigawara Y, Kita T, Sakai T, Shirakawa K, Shirasaka D et al. Sufficient effect of 1-week omeprazole and amoxicillin dual treatment for *Helicobacter pylori* eradication in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *J Gastroenterol* 1999; 34(Suppl 11): 80-83.
60. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(1): 122-130.
61. Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(3): 283-288.
62. Wanwimolruk S, Bhawan S, Coville PF, Chalcraft SC. Genetic polymorphism of debrisoquine (CYP2D6) and proguanil (CYP2C19) in South Pacific Polynesian populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(5): 431-435.
63. Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9(5): 539-549.
64. Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 Suppl 1: 9-16.
65. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD, Archimandritis A, Kiskinis D, Cokkinos D et al. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets* 2006; 17(1): 1-6.
66. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(5): 464-469.

Anhang A: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen

Ausschlussgrund "E1"

1. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000; 101(24): 2823-2828.
2. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(5): 464-469.
3. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2313-2321.
4. Schlitt A, Von Bardeleben RS, Ehrlich A, Eimermacher A, Peetz D, Dahm M, et al. Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA). *Thromb Res* 2003; 109(2-3): 131-135.
5. Van Hecken A, Depre M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Arnout J, et al. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 1998; 14(3): 193-205.

Ausschlussgrund "E2"

1. Akowuah E, Shrivastava V, Jamnadas B, Hopkinson D, Sarkar P, Storey R, et al. Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(1): 149-152.
2. Averkov OV, Slavina NN, Gratsianskii NA. [Non ST elevation acute coronary syndrome. Some characteristics of coagulation and von Willebrand factor during short term use of ticlopidine or clopidogrel]. *Kardiologiia* 2003; 43(10): 50-59.
3. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59(3): 295-302.
4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2005; 150(3): 401.e1-401.e7.
5. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106(13): 1622-1626.

6. Cassar K, Ford I, Greaves M, Bachoo P, Brittenden J. Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br J Surg* 2005; 92(2): 159-165.
7. Cha JK, Jeong MH, Lee KM, Bae HR, Lim YJ, Park KW, et al. Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14(2): 145-150.
8. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, Di Battiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the do Tirofiban And ReoProGive similar efficacy outcome trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1188-1195.
9. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JRJ, Collard CD, Vaughn WK, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 425-431.
10. Cleland JGF, Bulpitt C, Falk R, Poole-Wilson PA, Prentice C, Sutton G, et al. The WASH study (Warfarin/Aspirin Study in Heart failure) rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(1): 95-99.
11. Dalby M, Montalescot G, Bal dit Sollier C, Vicaut E, Soulat T, Collet JP, et al. Eptifibatide provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the Platelet activity Extinction in non-Q-wave myocardial infarction with Aspirin, Clopidogrel, and Eptifibatide (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(2): 162-168.
12. Dogan A, Ozgul M, Ozaydin M, Aslan SM, Gedikli O, Altinbas A. Acute ischemic heart disease: effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy. *Am Heart J* 2005; 149(6): 1037-1042.
13. Eikelboom JW, Weitz JI, Budaj A, Zhao F, Copland I, Maciejewski P, et al. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23(22): 1771-1779.
14. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110(10): 1202-1208.
15. Goodman S. Enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndrome: insights from the INTERACT trial. *Am Heart J* 2005; 149(4 Suppl 1): 73-80.
16. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(9): 1392-1396.
17. Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. A prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985; 1(8426): 415-419.

18. Juergens CP, White HD, Belardi JA, Macaya C, Soler-Soler J, Meyer BJ, et al. A multicenter study of the tolerability of tirofiban versus placebo in patients undergoing planned intracoronary stent placement. *Clin Ther* 2002; 24(8): 1332-1344.
19. Kandzari DE, Tcheng JE, Grines CL, Cox DA, Stuckey T, Griffin JJ, et al. Influence of admission and discharge aspirin use on survival after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94(8): 1029-1033.
20. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1665-1671.
21. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111(17): 2233-2240.
22. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21(24): 2033-2041.
23. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527-533.
24. Müller C, Roskamm H, Neumann F, Cosmi B. Clopidogrel may not be an appropriate substitute for ticlopidine after stenting. *Evid Based Cardiovasc Med* 2003; 7(4): 170-172.
25. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89(5): 783-787.
26. Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85(1): 92-93.
27. Ozkan M, Sag C, Yokusoglu M, Uzun M, Baysan O, Erinc K, et al. The effect of tirofiban and clopidogrel pretreatment on outcome of old saphenous vein graft stenting in patients with acute coronary syndromes. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206(1): 7-13.
28. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1537-1545.
29. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. *Heart Vessels* 2003; 18(3): 123-129.
30. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14): 1682-1687.

31. Ruygrok PN, Sim KH, Chan C, Rachman OJ, Adipranoto JD, Trisnohadi HB, et al. Coronary intervention with a heparin-coated stent and aspirin only. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(8): 439-441.
32. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1179-1189.
33. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294(10): 1224-1232.
34. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, Kuntz RE, Popma JJ, Bachinsky W, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2004; 110(4): 374-379.
35. Scherff F. Vergleich von Clopidogrel und Phenprocoumon bei der Prävention ischämischer Ereignisse. *Internist Prax* 2002; 42(1): 14.
36. Schneider D. Thromboseprophylaxe nach apoplektischem Insult. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(24): 783.
37. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7(6): 435-441.
38. Shennib H, Endo M, Benhameid O. A feasibility study of the safety and efficacy of a combined clopidogrel and aspirin regimen following off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2003; 6(5): 288-291.
39. Stankovic G, Colombo A, Bersin R. Trial finds no evidence that directional coronary atherectomy prior to stenting has any benefit over stenting alone. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004; 8(3): 225-226.
40. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411-2420.
41. Van der Heijden DJ, Westendorp IC, Riezebos RK, Kiemeneij F, Slagboom T, Van der Wieken LR, et al. Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1): 20-24.
42. Weltermann A, Fritsch P, Kyrle PA, Schoenauer V, Heinze G, Wojta J, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel on platelet and coagulation activation in patients undergoing elective coronary stenting. *Thromb Res* 2004; 112(1-2): 19-24.
43. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107(7): 966-972.
44. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.

Ausschlussgrund “E2”; gesondert im Anhang berichtet

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 331-337.

Ausschlussgrund “E3”

1. Dörr G, Schmidt G, Gräfe M, Regitz-Zagrosek V, Fleck E. Effects of combined therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid on platelet glycoprotein expression and aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39(4): 523-532.

2. Kastrati A, Von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110(14): 1916-1919.

3. Kindsvater S, Leclerc K, Ward J. Effects of coadministration of aspirin or clopidogrel on exercise testing in patients with heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 2003; 91(11): 1350-1352.

4. Lim E, Cornelissen J, Routledge T, Kirtland S, Charman SC, Bellm S, et al. Clopidogrel did not inhibit platelet function early after coronary bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 432-435.

5. Mehta H, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after MI. *Cardiol Rev* 2001; 18(12): 18-22.

6. Özal E, Bingöl H, Öz BS, Bolcal C, Demirkilic U, Tatar H. [The effects of clopidogrel, ticlopidin and acetyl salicylic acid on intimal hyperplasia after femoropopliteal saphenous vein graft bypass]. *Gulhane Med J* 2001; 43(2): 127-130.

7. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004; 109(12): 1476-1481.

8. Raman S, Jilma B. Time lag in platelet function inhibition by clopidogrel in stroke patients as measured by PFA-100. *Thromb Haemost* 2004; 2(12): 2278-2279.

9. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, Lowry DR, Morgan AW, Sane DC, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the PLavix Use for Treatment of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003; 146(4): 713-720.

10. Smout JD, Mikhailidis DP, Shenton BK, Stansby G. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral vascular bypass grafts. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(1): 9-18.

11. Zhao L, Fletcher S, Weaver C, Leonardi-Bee J, May J, Fox S, et al. Effects of aspirin, clopidogrel and dipyridamole administered singly and in combination on platelet and leucocyte function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 93(3): 527-534.

Ausschlussgrund "E4"

1. Aspirin plus PPI safer than clopidogrel if there is history of GI bleeding. J Fam Pract 2005; 54(4): 308-309.
2. CLARITY and COMMIT show benefit of clopidogrel in MI. Br J Cardiol 2005; 12(2): 100.
3. Aspirin plus esomeprazole superior to clopidogrel for prevention of recurrent ulcer bleeding. Formulary 2005; 40(4): 131.
4. Who needs Plavix? This super aspirin is meant mainly for people at high risk of having a heart attack or stroke. Harv Heart Lett 2005; 15(7): 6-7.
5. Best of the AHA Scientific Sessions 2003. Rev Cardiovasc Med 2004; 5(1): 26-52.
6. Aspirin does not extend benefits of clopidogrel. Pharm J 2004; 272(7300): 633.
7. Angriff an vielen Gefäßfronten: Ein Atherothrombose-Übel kommt selten allein. MMW Fortschr Med 2004; 146(Suppl 1): 4-5.
8. AVK-Patienten sterben am Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die gefährlichen Schwestern: AVK und KHK. MMW Fortschr Med 2004; 146(Suppl 1): 6-7.
9. Die Kombination ist Standard. Duale Thrombozytenfunktionshemmung beim akuten Koronarsyndrom. MMW Fortschr Med 2004; 146(Suppl 1): 8-9.
10. Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall. Hochrisikopatienten benötigen besonderen Schutz. MMW Fortschr Med 2004; 146(Suppl 1): 10-11.
11. Potent antiplatelet therapy should be continued for at least 1 year after PCI. Formulary 2003; 38(1): 18.
12. Klar überlegen beim akuten Koronarsyndrom: Hilft aggressive Plättchenhemmung auch nach Schlaganfall? MMW Fortschr Med 2003; 145(10): 57.
13. Akutes Koronarsyndrom: Zweiter Plättchenhemmer zahlt sich aus. MMW Fortschr Med 2003; 145(24): 52.
14. Clopidogrel reduces death, stroke, heart attack now and later. Cardiovasc J S Afr 2003; 14(3): 158-159.
15. Rezidivprophylaxe für Schlaganfall-Patienten. Welche Plättchenhemmer-Kombination schützt am besten? MMW Fortschr Med 2003; 145(29-30): 63.
16. PRoFESS-Studie vorgestellt. Sekundärprävention im Wandel. MMW Fortschr Med 2003; 145(Suppl 2): 96-97.
17. Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS. Wer profitiert von der Kombination? MMW Fortschr Med 2003; 145(27-28): 64.
18. Clopidogrel of benefit in coronary intervention. Pharm J 2002; 269(7225): 736.
19. 'Cooling off' period no benefit in ACS. Pharm J 2002; 269(7226): 772.

20. Beim akuten Koronarsyndrom. Plättchen in die Zange nehmen. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(45): 61.
21. Clopidogrel safer than ticlopidine following stenting. *Formulary* 1999; 34(5): 461-462.
22. Neue Analyse von CAPRIE zeigt: Herzinfarkte in der Clopidogrel-Gruppe am effektivsten verhindert. *Z Kardiologie* 1998; 87(2 Suppl): 1-4.
23. Prävention im 21. Jahrhundert. Atherothrombose und ischämische Ereignisse. *Z Kardiologie Suppl* 1998; 87(11 Suppl): 1-3.
24. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events. *Hosp Pract (Off Ed)* 1997; 32(2): 216-217.
25. Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskuläre Ereignisse um ein Drittel reduziert. *Z Kardiologie Suppl* 1997; 86(11 Suppl): 1-3.
26. Akbulut M, Ozbay Y, Karaca I, Ilkay E, Gundogdu O, Arslan N. The effect of long-term clopidogrel use on neointimal formation after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2004; 15(6): 347-352.
27. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 300S-320S.
28. Alberts MJ, Easton JD. Clopidogrel plus aspirin for stroke prevention. *Stroke* 2002; 33(11): 2546-2547.
29. Algra A, Van Gijn J, Koudstaal PJ. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: Is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66(5): 557-559.
30. Amarenco P, Donnan GA. Should the MATCH results be extrapolated to all stroke patients and affect ongoing trials evaluating clopidogrel plus aspirin? *Stroke* 2004; 35(11): 2606-2608.
31. Annemans L, Lamotte M, Levy E, Lenne X. Cost-effectiveness analysis of clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis based on the CAPRIE trial. *Med Econ* 2003; 6: 55-68.
32. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4): 1210-1216.
33. Ashby DT, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Fahy MP, Iakovou I, et al. Comparison of one-year outcomes after percutaneous coronary intervention among current smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Cardiol* 2002; 89(2): 221-224.
34. Ashby DT, Mehran R, Aymong EA, Lansky AJ, Iakovou I, Weisz G, et al. Comparison of outcomes in men versus women having percutaneous coronary interventions in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 2003; 91(8): 979-981.
35. Asplund K. [Clopidogrel-an expensive thrombocyte inhibitor with a small marginal benefit]. *Lakartidningen* 2000; 97(11): 1294-1296.
36. Barer D. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 355-356.

37. Barinagarrementeria F, Amaya L, Guzman JL, Ibarra O, Del Consuelo Loy M, Millan R, et al. Prevencion secundaria de la isquemia cerebral. AMEVASC. Asociacion Mexicana de Enfermedad Vascul ar Cerebral. Rev Invest Clin 2002; 54(3): 257-261.
38. Bath P. Role of aspirin in MATCH. Lancet 2004; 364(9446): 1662-1663.
39. Bath P. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischaemic stroke. Lancet Neurol 2002; 1(7): 405.
40. Bauriedel G, Skowasch D, Schneider M, Andrie R, Jabs A, Luderitz B. Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: a pilot study with whole-blood aggregometry. Am Heart J 2003; 145(2): 343-348.
41. Beard SM, Gaffney L, Bamber L, De Platchett J. Economic modelling of antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. Med Econ 2004; 7: 117-134.
42. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46(5): 761-769.
43. Bendixen BH, Adams HP. Ticlopidine or clopidogrel as alternatives to aspirin in prevention of ischemic stroke. Eur Neurol 1996; 36(5): 256-257.
44. Berglund U, Richter A. Clopidogrel treatment before percutaneous coronary intervention reduces adverse cardiac events. J Invasive Cardiol 2002; 14(5): 243-246.
45. Bernstein RA, Albers GW. Oral antiplatelet therapy. JAMA 2005; 293(7): 793-794.
46. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Topol EJ. Clopidogrel reduced recurrent ischaemic events in patients with previous cardiac surgery more than aspirin. Evid Based Med 2001; 6(4): 114.
47. Bogousslavsky J. Clopidogrel-Schutz wird durch ASS nicht weiter gesteigert. Schweiz Rundsch Med Prax 2004; 93(35): 1390.
48. Boonstra PW, Van Oeveren W. Clopidogrel and postoperative bleeding. Ann Thorac Surg 2004; 78(5): 1522.
49. Born GV, Collins R. Aspirin versus clopidogrel: the wrong question? Lancet 1997; 349(9054): 806-807.
50. Brass LM. Antiplatelet therapy: a neurology perspective. Manag Care 2000; 9(10 Suppl): 13-15.
51. Cairns JA, Theroux P, Lewis HDJ, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Chest 2001; 119(Suppl 1): 228-252.
52. Cannon CP. Cost-effectiveness of clopidogrel. Pharmacoeconomics 2004; 22(Suppl 4): 1-3.
53. Carolei A, Sacco S, Marini C. Antiaggregant therapy and/or anticoagulant therapy in the cerebrovascular patient. Haematologica 2001; 86(11 Suppl 2): 36-39.
54. Cattaneo M. Antiplatelet agents. Hematol J 2004; 5(Suppl 3): 170-174.

55. Chan FKL, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Rethinking the safety of clopidogrel: answers from ulcers in Asia. *Evid-based Gastroenterol* 2005; 6(2): 38-39.
56. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88(6): 672-674.
57. Choudhury RP. Clopidogrel and percutaneous coronary interventions. *JAMA* 2003; 289(15): 1925-1927.
58. Choussat R, Montalescot G. Blocking platelets more: Are we skating on thin ice? *Heart* 1998; 79(1): 5-6.
59. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1536-1541.
60. Claeys MJ, Van der Planken MG, Michiels JJ, Vertessen F, Dilling D, Bosmans JM, et al. Comparison of antiplatelet effect of loading dose of clopidogrel versus abciximab during coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(4): 283-288.
61. Connolly DL, Lip GYH, Chin BSP. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic strategies in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *BMJ* 2002; 325(7377): 1404-1407.
62. Conte MS, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Becquemin JP. Antiplatelet therapy and patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1998; 338(19): 1387-1388.
63. Conti CR. Not just another restenosis trial. *Clin Cardiol* 2004; 27(10): 539.
64. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998; 3(3): 257-260.
65. Davie AP, Love MP. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 355.
66. Davies BR. Combined aspirin and clopidogrel in cataract surgical patients: a new risk factor for ocular haemorrhage? *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9): 1226-1227.
67. De Caterina R, Zimarino M. The long-term use of blockers of the platelet ADP receptor in acute coronary syndromes. *Haematologica* 2001; 86(11 Suppl 2): 25-27.
68. De Lemos JA, McGuire DK. Aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 560-563.
69. Diener HC. Neue klinische Daten zur Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern bei zerebrovaskulären Erkrankungen. *Med Klin Suppl* 2004; 99(Suppl 1): 21-25.
70. Diener HC. Aspirin therapy should be first-line treatment in secondary prevention of stroke-against. *Stroke* 2002; 33(8): 2138-2139.
71. Diener HC. Stroke prevention: antiplatelet and antithrombotic therapy. *Haemostasis* 2000; 30(Suppl 3): 14-26.

72. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM. Erratum: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9446): 1666.
73. Diez E. [New antiplatelet agents]. *Invest Clin* 2000; 41(3): 147-148.
74. Dirkali A, Umans VA. Clopidogrel and percutaneous coronary interventions. *JAMA* 2003; 289(15): 1926-1927.
75. Doggrell SA. Clopidogrel: a CURE in acute coronary syndromes? *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(3): 351-353.
76. Donnan GA, Davis SM. Aspirin therapy should be first line: probably, but watch this space. *Stroke* 2002; 33(8): 2139-2140.
77. Duran E, Canbaz S, Ege T, Acipayam M. Aspirin versus clopidogrel for synthetic graft patency after peripheral arterial bypass grafting. *Platelets* 2001; 12(8): 503-504.
78. Durand-Zaleski I, Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: The CAPRIE Study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 19-27.
79. Easthope SE, Jarvis B. Clopidogrel: potential in the prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1(6): 467-474.
80. Easton JD. Clinical aspects of the use of clopidogrel, a new antiplatelet agent. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 77-82.
81. Einecke D. TIA- und Schlaganfall-Sekundärprophylaxe. Wie stark muss man jetzt die Thrombozyten hemmen? *MMW Fortschr Med* 2004; 146(24): 50.
82. Einecke D. Akute Herzattacke: Die Prognose lässt sich weiter verbessern. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(14): 4-5.
83. Einecke D. ASS oder Clopidogrel? Bei hohem Gefässrisiko am besten beides. *MMW Fortschr Med* 2000; 142(13): 11.
84. Eriksson P. Creative cost-effectiveness analysis of CAPRIE data - dust in our eyes. *Am J Med* 2005; 118(2): 199-200.
85. Eriksson P. Role of aspirin in MATCH. *Lancet* 2004; 364(9446): 1661-1663.
86. Ferguson JJ, Gonzalez ER, Kannel WB, Olin JW, Raps EC. Clinical safety and efficacy of clopidogrel-implications of the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) study for future management of atherosclerotic disease. *Clin Ther* 1998; 20(Suppl B): B42-B53.
87. Fleck JD. Antiplatelet medications in the secondary prevention of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5(1): 1-3.
88. Forbes CD. Secondary prevention of stroke-new trials. *Scott Med J* 1998; 43(1): 5-6.

89. Frey JL. The results of MATCH: light or heat? *Lancet Neurol* 2004; 3(11): 642.
90. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 346(23): 1800-1806.
91. Genoni M, Tavakoli R, Hofer C, Bertel O, Turina M. Clopidogrel before urgent coronary artery bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(1): 288-289.
92. Gent M. The CAPRIE trial: culmination of the preregistration program for clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 1-2.
93. Gerschutz GP, Bhatt DL. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study: To what extent should the results be generalizable? *Am Heart J* 2003; 145(4): 595-601.
94. Gerschutz GP, Bhatt DL. The CURE trial: Using clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(5): 377-385.
95. Glasser SP. Advances in antiplatelet therapy (continued). *Cardiol Rev* 1997; 14(5): 52.
96. Gratsianskii NA. [Do low risk patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel need abciximab infusion? Results of ISAR-REACT study]. *Kardiologia* 2004; 44(3): 80-81.
97. Gratsianskii NA. [Clopidogrel should be added to aspirin for at least 1 year after percutaneous coronary interventions (CREDO) while before them its loading dose can reach 600mg (ISAR-COOL)]. *Kardiologia* 2003; 43(5): 71-73.
98. Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Buggle F, Ruf A. Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke* 2003; 34(4): 849-855.
99. Gulba DC, Lankes W. Clopidogrel als Zusatzmedikation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Internist (Berl)* 2002; 43(12): 1615-1618.
100. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003; 91(9): 1123-1125.
101. Haberl R. Mit dem Risiko steigt der Nutzen. So setzen Sie Plättchenfunktionshemmer richtig ein. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(11): 10.
102. Haldemann R, Luscher TF, Szucs TD. Die Wirtschaftlichkeit von Clopidogrel in der kardiovaskulären Sekundärprävention: eine Kosten-Effektivitäts-Analyse auf der Grundlage der Caprie-Studie. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(13): 539-545.
103. Hankey GJ. Secondary prevention of recurrent stroke. *Stroke* 2005; 36(2): 218-221.
104. Hankey GJ. Clopidogrel: a new safe and effective antiplatelet agent. But unanswered questions remain. *Med J Aust* 1997; 167(3): 120-121.

105. Helo OH, Madsen JK, Kastrup J. [Treatment of ischemic heart disease with the platelet aggregation inhibitor clopidogrel]. *Ugeskr Laeger* 2004; 166(18): 1659-1662.
106. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2106-2110.
107. Ikeda Y. [Antiplatelet therapy]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1999; 88(9): 1802-1811.
108. Jackson G. CURE-clopidogrel's major advance. *Int J Clin Pract* 2001; 55(3): 155.
109. Jackson G. Acute coronary syndrome: are intervention and IIb/IIIa platelet inhibitors epiphenomena? *Int J Clin Pract* 2001; 55(6): 351-352.
110. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 283-299.
111. Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR. Clopidogrel-aspirin combination for atrial fibrillation: CLAAF is not CLEAR. *Am Heart J* 2005; 149(1): e3.
112. Jafary FH, Kimmelstiel CD. Antiplatelet therapy in interventional cardiology: I. Newer oral antiplatelet agents. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9(2): 157-162.
113. Janzon L. [ASA or clopidogrel?]. *Lakartidningen* 2000; 97(22): 2775-2776.
114. Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, Goksel O, Tarcan S, Alhan C. Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(3): 419-423.
115. Karnon J, Brennan A, Pandor A, Fowkes G, Lee A, Gray D, et al. Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1): 101-112.
116. Kaufman JS, O'Connor T, Cronin R, Goldfarb D, Ganz M, Zhang J, et al. Combination aspirin plus clopidogrel in the prevention of hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(Abstract): 291A.
117. Keil T. Neuer antithrombotischer Goldstandard? *Fortschr Med* 1997; 115(6): 18.
118. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(3): 232-241.
119. Knight CJ. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease. *Heart* 2003; 89(10): 1273-1278.
120. Kumana CR, Cheung G, Lauder IJ, Cheung BM. Long-term combination therapy with aspirin and clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9(4): 223-225.
121. Laarman GJ, Singh D. Trial finds clopidogrel pretreatment does not reduce early myocardial damage in people with stable coronary artery disease undergoing elective stenting. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004; 8(4): 364-365.

122. Lamarque D. Comparison of the prevention of recurrent ulcer bleeding by clopidogrel versus aspirin-esomeprazole combination. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 12(3): 230-231.
123. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(3): 928-933.
124. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; 25(6): 476-483.
125. Levi M. Novel anticoagulant agents. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25(5): 292.
126. Lewis SC, Warlow CP. There is no evidence that the benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35(10): 2241.
127. Lincoff AM. Anticoagulant and antiplatelet drugs. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54(4): 514-520.
128. Lindbloom EJ, Eaton LJ. Cost effectiveness of aspirin vs clopidogrel for secondary prevention of coronary heart disease. *J Fam Pract* 2002; 51(9): 789.
129. Lindgren P, Stenestrand U, Malmberg K, Jonsson B. The long-term cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Sweden. *Clin Ther* 2005; 27(1): 100-110.
130. Ling GS. Role of aspirin in MATCH. *Lancet* 2004; 364(9446): 1661-1663.
131. Lucas C. Secondary prevention of stroke: The PROGRESS study. *Rev Med Interne* 2002; 23(Suppl 2): 341-348.
132. Maggioni AP. Clopidogrel and the CURE results. *Haematologica* 2001; 86(11 Suppl 2): 40.
133. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327(7426): 1264.
134. Matsagas MI, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Geroulakos G. Is aspirin still the antiplatelet drug of choice for patients with peripheral arterial disease? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(3): 281-282.
135. Mattle HP. Clopidogrel als Basistherapie bei Hochrisiko Hirnschlag-Patienten. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(34): 1364.
136. McCullough PA, Marks KR. Aspirin and ticlopidine after routine coronary stenting: the gold standard as of 1999. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7(3): 233-239.
137. Mehta SR. Aspirin and clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI: CURE and PCI-CURE. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(Suppl B): 17B-20B.
138. Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Long-term management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl E): 6-12.
139. Mikhailidis DP, Jagroop IA. Is clopidogrel markedly superior to aspirin in patients with peripheral vascular disease? *Platelets* 1998; 9(5): 273-278.

140. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1884-1890.
141. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haerberli A, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 699-705.
142. Nair GV, Davis CJ, McKenzie ME, Lowry DR, Serebruany VL. Aspirin in patients with coronary artery disease: is it simply irresistible? *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11(2): 117-126.
143. Nicholson CD, Lensing AWA. Old antithrombotics: ready to retire? *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(5): 785-788.
144. Niessen LW, Dippel DW, Limburg M. [Calculation of costs of stroke, cost effectiveness of stroke units and secondary prevention in patients after a stroke, as recommended by revised CBO practice guideline 'Stroke']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(41): 1959-1964.
145. Olin JW. Antiplatelet therapy: a vascular medicine perspective. *Manag Care* 2000; 9(10 Suppl): 9-12.
146. Otterstad JE, Brosstad F. Antithrombotic treatment of NSTEMI/UAP. The interaction with PCI. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38(1): 9-15.
147. Owen A. Treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 206-208.
148. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 39S-63S.
149. Patrono C, Davi G. Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9(3): 177-188.
150. Pedrini L. Critical ischaemia of the lower limbs: diagnostic and therapeutic strategies. *J Foot Ankle Surg* 2003; 9(2): 87-94.
151. Peverill RE, Moir S. Treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 206-208.
152. Ray JG, Hamielec CM. Antifibrinolytics may be cost saving among recent recipients of combined acetylsalicylic acid and clopidogrel who undergo coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 2004; 20(8): 829-830.
153. Ringleb PA, Hacke W. Antiplatelet therapy in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(Suppl 1): 43-48.
154. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet* 2004; 364(9431): 305-307.
155. Rupprecht HJ. Interview mit Prof. Dr. H. J. Rupprecht zur Sekundärprävention: Was ist die optimale Thrombozytenfunktionshemmung? *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 9-10.
156. Sanchez-Delgado E. Clopidogrel in acute coronary syndromes: can the cost effectiveness improve? *Circulation* 2003; 108(8): e56.

157. Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000; 160(18): 2773-2778.
158. Schellinger PD, Hacke W. Stroke: advances in therapy. *Lancet Neurol* 2005; 4(1): 2.
159. Schieber M, Sechtem U. Müssen Plättchenaggregationshemmer vor Operationen abgesetzt werden? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(6): 276.
160. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 251-259.
161. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2004; 116(12): 797-806.
162. Schmermund A, Erbel R. Therapie der Arteriosklerose. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(1-2): 41-47.
163. Schofer J, Schlüter M. Les essais clinique E-SIRIUS et "New" SIRIUS. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53(Suppl 1): 13-17.
164. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22(3): 362-370.
165. Shalaev SV, Vorobyeva NM, Sereshcheva AK, Petrik ES, Akinina SA. [First experience of clopidogrel application in the treatment of acute myocardial infarction with ST-elevation]. *Ter Arkh* 2004; 76(6): 58-62.
166. Silber S. Nach dem Herzkatheter. Zwei Thrombozytenhemmer für ein ganzes Jahr? *MMW Fortschr Med* 2003; 145(3-4): 16.
167. Silber S. "Off-Label"-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend? *Herz* 2003; 28(1): 65-71.
168. Sivenius J, Kaste M. Antiplatelet agents. European perspective. *Adv Neurol* 2003; 92: 293-299.
169. Smiseth OA, Steg PG, Sipido K, Battler A, Wijins W. News from the European Society of Cardiology Congress in Vienna, August 30 to September 3, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 691-697.
170. Sobieszczyk P, Fishbein MC, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: don't ignore the platelet. *Circulation* 2002; 106(14): 1748-1749.
171. SoRelle R. CURE works patients with acute coronary syndromes at all risk levels. *Circulation* 2002; 106(13): e9035-e9036.
172. Stables RH. Clopidogrel in invasive management of non-ST-elevation ACS. *Lancet* 2001; 358(9281): 520-521.
173. Steiger D. Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92(13): 621-622.

174. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7(3): 227-231.
175. Steinhubl SR, Topol EJ, Eriksson P. Risk reduction with long-term clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2004; 25(23): 2169-2171.
176. Stiefelhagen P. Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Vorbeugen ist besser als heilen. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 12-17.
177. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Antiplatelet agents: Clopidogrel - early assessment briefs (ALERT). Stockholm: SBU. 2000
(<http://www.sbu.se/Filer/Content0/publikationer/3/Antiplatelet.pdf>).
178. Tan KT, Lip GY. Red vs white thrombi: treating the right clot is crucial. *Arch Intern Med* 2003; 163(20): 2534-2535.
179. Tcheng JE. Differences among the parenteral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1999; 83(9A): 7E-11E.
180. Tcheng JE, Campbell ME. Platelet inhibition strategies in percutaneous coronary intervention: competition or cooperation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1196-1198.
181. Teal PA. Recent clinical trial results with antiplatelet therapy: implications in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 3): 6-10.
182. Thambyrajah J, De Belder MA. Management of non ST-segment elevation acute coronary syndromes-continuing the search for the bad guys. *Eur Heart J* 2003; 24(6): 490-493.
183. Thizon-de-Gaulle I. Antiplatelet drugs in secondary prevention after acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1998; 17(12): 993-997.
184. Toplak H, Bahadori B, Wascher TC. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 354.
185. Tsakiris DA. Die neuen Thrombozytenhemmer (Plättchenrezeptorenblocker): Hat das Aspirin ausgedient? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(23): 1003-1005.
186. Van Gijn J, Algra A. Secondary stroke prevention with drugs: Single or combined therapy? *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 3): 24-28.
187. Verheugt FWA. Long-term subcutaneous and oral anticoagulants after acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2003; 22(7-8): 1011-1015.
188. Verheugt FWA. Clopidogrel versus aspirin after cardiac surgery. *Circulation* 2001; 104(13): E76.
189. Vetter C. Thrombozytenaggregation bei jedem Patienten hemmen. *Dtsch Apoth Ztg* 2000; 140(22): 48-49.
190. Violi F. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 354.
191. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent

restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002; 106(7): 776-778.

192. Walvoort HC. [Creative mathematics with clopidogrel; exaggeration of the preventive effect by the pharmaceutical company]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(15): 725.

193. Warlow C. Evaluating treatments for stroke patients too slowly: Time to get out of second gear. *Stroke* 2004; 35(9): 2211-2219.

194. Warlow C. Aspirin should be first-line antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. *Stroke* 2002; 33(8): 2137-2138.

195. Watson RDS, Chin BSP, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *BMJ* 2002; 325(7376): 1348-1351.

196. Weber AA, Schror K. Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. *Internist (Berl)* 1997; 38(11): 1115-1120.

197. Weintraub W, Jonsson B, Bertrand M. The value of clopidogrel in addition to standard therapy in reducing atherothrombotic events. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 29-41.

198. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, Culler S, Yuan Y, Caro J, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(6): 838-845.

199. Wichter T, Breithardt G. Antikoagulation bei Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(41): 2145-2148.

200. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Reynolds TR, Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2001; 286(5): 532-535.

201. Wood AJ. When increased therapeutic benefit comes at increased cost. *N Engl J Med* 2002; 346(23): 1819-1821.

202. Wroe C. 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Pract Diab Int* 2005; 22(1): 33-36.

203. Wu WC, Gordon PC. Invasive management of patients with ST elevation myocardial infarction with > 12-h delay in presentation: the question remains unanswered. *Chest* 2004; 126(1): 2-4.

204. Zavoico GB. IBC's Second Mini-Symposium on Antiplatelet Therapies October 7, 1999. *Cardiovasc Drug Rev* 2000; 18(1): 73-82.

Ausschlussgrund "E5"

1. [Long-term therapy with clopidogrel in combination with ASA significantly reduces risk of death, myocardial infarct or stroke]. *Minerva Med* 2003; 94(2): XIII-XIV.

2. Averkov OV. [Antiplatelet drugs in prevention and treatment of coronary heart disease: aspirin is obligatory, quite sufficient, and safe]. *Kardiologiia* 2003; 43(6): 77-83.
3. Griffo R. [Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery]. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(5): 553-555.
4. Pietrasik A, Niewada M, Rdzanek A. [Is clopidogrel cost-effective?]. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2004; 6(3): 337-344.
5. Poponina TM, Kapilevich NA, Kisteneva IV, Markov VA, Novitskii VV. [Dysaggregants effect of platelet aggregation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome]. *Ter Arkh* 2004; 76(8): 18-22.
6. Slavina NN, Averkov OV, Dobrovolskii AB, Gratsianskii NA. [Non ST elevation acute coronary syndrome. Parameters of fibrinolysis during short term use of ticlopidine or clopidogrel]. *Kardiologiia* 2003; 43(7): 4-11.

Ausschlussgrund "A2"

1. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Reduction in a variety of outcomes, including vascular death, with clopidogrel versus aspirin in patients with a history of previous cardiac surgery. *Eur Heart J Suppl* 2000; 21(Abstract Suppl): 480.
2. Bhatt DL, Hirsch AT, Derek PC, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Marked superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of previous cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2 Suppl A): 383A.
3. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin patients with a history of diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2 Suppl A): 409A-410A.
4. Cassar K, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Brittenden J. Clopidogrel has no effect on D-dimer and thrombin-antithrombin III levels in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Surg* 2005; 42(2): 252-258.
5. Gent M. Clopidogrel, a new potent adenosine diphosphate (ADP)-receptor antagonist for the prevention of myocardial infarction and ischemic stroke. *Therapeutic Trends* 1998; 16(3): 237-254.

Ausschlussgrund "A3"

1. COMMIT/CCS-2 - Clopidogrel. *ACC Curr J Rev* 2005; 14(5): 10.
2. Bhatt DL, Foody JM, Hirsch AT, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Complementary, additive benefit of clopidogrel and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(Suppl A): 326A.
3. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148(2): 263-268.

4. Bleic S. Atherothrombotic events often indicate disseminated atherosclerosis: data from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 4): 34.
5. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(4): 501-508.
6. Coccheri S. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischaemic events: results from CAPRIE. *Eur Heart J Suppl* 1998; 19(Abstract Suppl): 227.
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(2-3): 253-261.
8. Easton JD. Benefit of clopidogrel in patients with evidence of cerebrovascular disease. *Neurology* 1998; 50(Suppl 4): A157.
9. Gent M. Benefit of clopidogrel in patients with coronary disease. *Can J Cardiol* 1997; 13(Suppl C): 110C.
10. Hacke W. Consistency of the benefit of clopidogrel over aspirin in patients with lacunar and non-lacunar stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(38 Suppl 4): 51.
11. Hankey G. The risk of vascular ischaemic events in patients with various clinical manifestations of atherothrombosis: data from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 4): 30.
12. Morais J. Use of concomitant medications in the CAPRIE trial: clopidogrel is unlikely to be associated with clinically significant drug interactions. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl): 5.
13. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38(6): 353-356.
14. Rupprecht HJ. Consistency of the benefit of clopidogrel across a range of vascular-related endpoints: results from CAPRIE. *Eur Heart J Suppl* 1998; 19(Abstract Suppl): 52.

Ausschlussgrund „nicht beschaffbar“

1. Faxon DP. Highlights from the European Society of Cardiology congress, August 28-September 1, 2004, Munich, Germany. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5(4): 223-225.
2. Gent M, Kusmierk J, Dyken ML. Clopidogrel, aspirin, and first line therapy (multiple letters). *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(5): 303-304.
3. Kuznar W. Platelet inhibition reduces vascular event risk in ACS. *Cardiol Rev* 2001; 18(6): 1-5.

Anhang B: Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte

1. Abdulwadud O. Do cardiac surgical patients on clopidogrel bleed more and require more blood transfusions than those not on clopidogrel? Clayton, VIC: Centre for Clinical Effectiveness, Monash Institute of Health Services Research. 2002 (<http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/evidence/pdf/b/773.pdf>).
2. 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(7329): 71-86.
3. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 3.
4. Bennett M, Jepson N, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1.
5. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 2.
6. Biondi-Zoccai GGL, Testa L, Abbate A, Lotrionte M, Parisi Q, Agostoni P. Oral anticoagulants for the secondary prevention of coronary heart disease (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3.
7. Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 4.
8. Ciccone A, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2.
9. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 4.
10. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3.
11. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1.
12. Dörffler-Melly J, Büller HR, Koopman MM, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3.
13. Dörffler-Melly J, Büller HR, Koopman MM, Prins MH. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 2.
14. Dörffler-Melly J, Koopman MMW, Prins MH, Büller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1.

15. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2003; Issue 2.
16. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, ten Cate JW, Prandoni P, Hettiarachchi R, et al. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999; 81(5): 715-722.
17. Goderis G, Boland B. Cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: review of efficacious treatments. *Acta Clin Belg* 2004; 59(6): 329-339.
18. Han S, Wu T, Liu G. Calcium antagonists for unstable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 2.
19. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31(7): 1779-1784.
20. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 4.
21. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus ischemia-guided strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 2.
22. Hovens MMC, Van de Laar FA, Cannegieter SC, Vandenbroucke JP. Acetylsalicylic acid (Aspirin) for primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3.
23. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(38): 1-196.
24. Keller TT, Squizzato A, Weeda VB, Middeldorp S. Clopidogrel and aspirin versus aspirin for preventing cardiovascular disease in those at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1.
25. Khiani R, Sastry S, Heagerty AM, Gamble E, McCollum CN. Antithrombotic treatment for preventing recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 3.
26. Lip GY, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 3.
27. Liu G, Chen X, Wu T. Huangqi preparations for unstable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1.
28. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1.
29. Majid A, Delanty N, Kantor J. Antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Ann Pharmacother* 2001; 35(10): 1241-1247.
30. Misson J, Clark W, Kendall MJ. Clopidogrel: secondary prevention of vascular ischaemic events. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23(2): 91-95.

31. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2.
32. Robless P, Mikhailidis D, Stansby GP. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 4.
33. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88(6): 787-800.
34. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 2.
35. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75(1): 40-47.
36. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292(15): 1867-1874.
37. Van de Laar FA, Hovens M, Akkermans RP, De Grauw WJ. Adenosin-diphosphate (ADP) receptor antagonists (clopidogrel, ticlopidine) for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3.
38. Van der Elst ME, Buurma H, Bouvy ML, De Boer A. Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2003; 37(10): 1465-1477.
39. Zusman RM, Chesebro JH, Comerota A, Hartmann JR, Massin EK, Raps E, et al. Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection. *Clin Cardiol* 1999; 22(9): 559-573.

Anhang C: Suchstrategien

Als Suchdatum ist im Folgenden jeweils das der ersten Recherche angegeben. Die Nachrecherchen erfolgten ebenfalls mit den aufgeführten Suchstrategien.‡

Thema: **RCTs zu ASS und Clopidogrel**

Suchdatum: 23.06 2005

Suchmaske: pubmed

Datenbanken: MEDLINE

#	Abfrage
1	"Aspirin"[MeSH]
2	Aspirin[Substance Name]
3	Aspirin*
4	"Acetylsalicylic Acid"
5	ASS
6	("acetylsalicylic acid lysinate"[Substance Name] OR "acetylsalicylic acid lysinate")
7	asprin
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	"clopidogrel"[Substance Name]
10	Clopidogrel
11	Plavix
12	Iscover
13	Clopivas
14	Flusan
15	Noklot
16	Terotrom
17	Artevil
18	Tisten
19	Cloflow
20	Zyllt
21	Nefazan
22	SR 25990
23	SR 25990 C
24	DV 7314
25	PCR 4099
26	SR 25989 C
27	113665-84-2
28	Clopod
29	Clopact

‡ Änderungen gegenüber dem Vorbericht sind durch Kopierfehler bei Erstellung des Vorberichts bedingt. Die im Abschlussbericht wiedergegebenen Suchstrategien entsprechen den tatsächlich angewandten.

30	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29
31	8 AND 30
32	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials"[MeSH]
33	"Controlled Clinical Trial"[Publication Type]
34	"Clinical Trial, Phase I"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV"[Publication Type] OR "Clinical Trials"[MeSH] OR "Clinical Trial"[Publication Type]
35	"Multicenter Studies"[MeSH]
36	"Comparative Study"[MeSH]
37	"Meta-Analysis"[MeSH]
38	"Statistics"[MeSH] OR "Statistics, Nonparametric"[MeSH]
39	"statistics AND numerical data"[Subheading]
40	"Follow-Up Studies"[MeSH]
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40
42	(#31) AND (#41)

Thema: **RCTs zu ASS und Clopidogrel**

Suchdatum: 23.06.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: EMBASE <1980 to 2005 Week 25>

#	Abfrage
1	acetyl?salicyl\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
2	acetyl\$ salicyl\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
3	exp Acetylsalicylic Acid/
4	aspirin\$.ab,ot,tn,tw,ti.
5	asprin.ab,ot,tn,tw,ti.
6	ass.ab,ot,tn,sh,tw,ti.
7	exp Lysine Acetylsalicylate/
8	acetylsalicylic lysinate.mp. or acetylsalicylic acid lysinate/
9	50-78-2.rn.
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11	exp CLOPIDOGREL/
12	clopidogrel.ab,ot,tn,tw,ti.
13	plavix.mp.
14	iscover.mp.
15	14 not 11
16	13 not 11
17	clopivas/
18	Flusan.ab,ot,sh,ti,hw.
19	Noklot.mp.
20	19 not 11
21	Terotrom.ab,ot,tn,sh,tw,ti,hw.
22	Artevil.ab,ot,dv,tn,tw,ti.
23	Tisten.ab,ot,tw,ti.
24	Cloflow.ab,ot,tn,tw,ti.
25	Zyllt.ab,ot,tn,tw,ti.
26	Nefazan.mp.
27	SR 25990.mp.
28	SR 25990 C.mp.
29	SR 25990 C.ot,tn,sh,tw,ti,hw.
30	DV 7314.ab,cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.
31	PCR 4099.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.
32	SR 25989 C.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.
33	113665-84-2.rn,cd,ot,tn,sh,tw,fs,ti,hw.
34	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35	Randomized Controlled Trial/
36	Multicenter Study/
37	Comparative Study/
38	Confidence Interval/

39	RANDOMIZATION/
40	Statistical Significance/
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40
42	(confidence interval or randomization or statistical significance).mp.
43	(double and blind\$.tw.
44	placebo\$.tw.
45	42 or 43 or 44
46	(confidence interval or randomi?ation).mp.
47	41 or 45
48	47 or 46
49	10 and 34
50	49 and 48

Thema: **RCTs zu ASS und Clopidogrel**

Suchdatum: 23.06.2005

Suchmaske: Cochrane

Datenbanken: CENTRAL

#	Abfrage
1	aspirin in Keywords
2	aspirine in All Fields
3	asprin in All Fields
4	acetysalicylic acid in All Fields
5	ASS in All Fields in all products
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
7	clopidogrel in All Fields
8	plavix in All Fields
9	iscover in All Fields in all products
10	#7 or #8 or #9
11	(#6 and #10)

Thema: **Clopidogrel**

Suchdatum: 27.07.2005

Suchmaske: Cochrane Library über DIMDI-Oberfläche

Datenbanken: Cochrane Reviews, DARE, HTA

#	Abfrage
1	clopidogrel in All Fields

Thema: **RCTs zu ASS und Clpidogrel**

Suchdatum: 27.06.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: PRE-MEDLINE (MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations)

#	Abfrage
1	clopidogrel.ab,ot,tw,ti.
2	plavix.mp.
3	iscover.mp.
4	clpivas.mp. (0)
5	Flusan.ab,ot,ti. (0)
6	Noklot.mp. (0)
7	Terotrom.ab,ot,tw,ti. (0)
8	Artevil.ab,ot,dv,tw,ti. (0)
9	Tisten.ab,ot,tw,ti. (0)
10	Cloflow.ab,ot,tw,ti. (0)
11	Clopact.ab,ot,tw,ti. (0)
12	Zyllt.ab,ot,tw,ti. (0)
13	Clopod\$.ab,ot,tw,ti. (0)
14	Nefazan.mp. (0)
15	SR 25990.mp. (0)
16	SR 25990 C.mp. (0)
17	SR 25990 C.ot,tw,ti. (0)
18	DV 7314.ab,cd,ot,tw,ti. (0)
19	PCR 4099.cd,ot,tw,ti. (0)
20	SR 25989 C.cd,ot,tw,ti. (0)
21	#1 or #2 or #3
22	acetyl?salicyl\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word]
23	acetyl\$ salicyl\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word]
24	Acetylsalicyl\$ Acid.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word]
25	aspirin\$.ab,ot,tw,ti.
26	asprin.ab,ot,tw,ti.
27	ass.ab,ot,tw,ti.
28	Lysine Acetylsalicyl\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word]
29	(acetylsalicylic lysinate or acetylsalicylic acid lysinate).mp.
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	21 and 30

Thema: **RCTs zu ASS und Clpidogrel**

Suchdatum: 27.06.2005

Suchmaske: Pubmed

Datenbanken: „PRE-MEDLINE“ – noch nicht indizierte Datensätze aus der Pubmed-
PRE-MEDLINE-Datenbank

#	Abfrage
1	Aspirin
2	Asprin
3	acetylsalicylic acid lysinate
4	Acetylsalicylic Acid
5	Acetyl*salicyl*
6	Acetyl AND salicyl*
7	Acetyl*-salicyl*
8	ASS
9	Lysine Acetylsalicylate
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
11	Clopidogrel[Text Word])
12	("clopidogrel"[TIAB] NOT Medline[SB])
13	Plavix[Text Word]))
14	(SR[All Fields] AND 25990[All Fields])
15	(SR[All Fields] AND 25990[All Fields] AND C[All Fields])
16	(DV[All Fields] AND 7314[All Fields]))
17	("clopidogrel"[TIAB] NOT Medline[SB])
18	PCR 4099[Text Word]))
19	("clopidogrel"[TIAB] NOT Medline[SB])
20	(SR 25989[Text Word]) AND C[All Fields])
21	113665-84-2[All Fields]
22	Iscover[Text Word]
23	Clopivas[Text Word]
24	Flusan[Text Word]
25	Noklot[Text Word]
26	Terotrom[Text Word]
27	Artevil[Text Word]
28	Tisten[Text Word]
29	Cloflow[Text Word]
30	Clopact[Text Word]
31	Zyllt[Text Word]
32	Clopod\$[Text Word]
33	Nefazan[Text Word]
34	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33
35	10 AND 34
36	(35 (premedline[sb]))

Thema: **Systematische Reviews**

Suchdatum: 04.08.2005

Suchmaske: pubmed

Datenbanken: MEDLINE

#	Abfrage
1	"Aspirin"[MeSH]
2	Aspirin[Substance Name]
3	"Acetylsalicylic Acid"
4	ASS
5	("acetylsalicylic acid lysinate"[Substance Name] OR "acetylsalicylic acid lysinate")
6	asprin
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6
8	"clopidogrel"[Substance Name]
9	Clopidogrel
10	Plavix
11	Iscover
12	Clopivas
13	Flusan
14	Noklot
15	Terotrom
16	Artevil
17	Tisten
18	Cloflow
19	Zyllt
20	Nefazan
21	SR 25990
22	SR 25990 C
23	DV 7314
24	PCR 4099
25	SR 25989 C
26	113665-84-2
27	Clopod
28	Clopact
29	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28
30	7 AND 29
31	random*[Title/Abstract]
32	random allocation[MeSH Terms]
33	therapeutic use[MeSH Subheading]
34	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])
35	(clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type])
36	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35
37	("review"[Publication Type] OR "review"[Text Word])
38	systematic[sb]
39	36 AND 37

40	36 AND 38
41	39 OR 40
42	41 AND 30

Thema: **Systematische Reviews**

Suchdatum: 04.08.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: EMBASE

#	Abfrage
1	acetyl?salicyl\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
2	acetyl\$ salicyl\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
3	exp Acetylsalicylic Acid/
4	aspirin\$.ab,ot,tn,tw,ti.
5	asprin.ab,ot,tn,tw,ti.
6	ass.ab,ot,tn,sh,tw,ti.
7	exp Lysine Acetylsalicylate/
8	acetylsalicylic lysinate.mp. or acetylsalicylic acid lysinate/
9	50-78-2.rn.
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11	exp CLOPIDOGREL/
12	clopidogrel.ab,ot,tn,tw,ti.
13	plavix.mp.
14	iscover.mp.
15	clopivas/
16	Flusan.ab,ot,sh,ti.
17	Noklot.mp.
18	Terotrom.ab,ot,tn,sh,tw,ti.
19	Artevil.ab,ot,dv,tn,tw,ti.
20	Tisten.ab,ot,tw,ti.
21	Cloflow.ab,ot,tn,tw,ti.
22	Zyllt.ab,ot,tn,tw,ti.
23	Nefazan.mp.
24	SR 25990.mp.
25	SR 25990 C.mp.
26	SR 25990 C.ot,tn,sh,tw,ti.
27	DV 7314.ab,cd,ot,tn,sh,tw,ti.
28	PCR 4099.cd,ot,tn,sh,tw,ti.
29	SR 25989 C.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.
30	113665-84-2.rn,cd,ot,tn,sh,tw,fs,ti,hw.
31	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
32	10 and 31
33	Randomized Controlled Trial/
34	Multicenter Study/
35	Comparative Study/
36	Confidence Interval/
37	RANDOMIZATION/
38	Statistical Significance/

39	(confidence interval or randomization or statistical significance).mp.
40	(double and blind\$.tw.
41	placebo\$.tw.
42	drug therapy/ or emergency treatment/ or intensive care/ or patient care/
43	random allocation.mp.
44	systematic.mp.
45	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44
46	(double or random\$ or study or trial or placebo or signifi\$.ti.
47	(implicatio\$ or overview or analysis or meta or review or systematic).ti.
48	exp "review"/
49	review.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
50	45 and (46 or 47)
51	50 and (48 or 49)
52	32 and 51
53	46 or 47
54	45 and 53
55	32 and 54
56	limit 55 to "review"
57	52 or 56

Anhang D: Anfragen an Autoren und sonstige Personen und deren Antworten

Die nachfolgende Tabelle D.1 zeigt das Datum der jeweiligen Anfragen und Antworten.

Tabelle D.1: Anfragen an Personen und deren Antworten

Studie Datumsangaben der Anschreiben	Name der Angeschriebenen	Antwort (Datum/Inhalt)
CAPRIE 1996		
01.08.2005	Gent	nein
20.08.2005 (Erinnerung)	Gent	27.09.2005, Roberts: Informationen zur CAPRIE-Studie (siehe Originalantwort in Anhang D.1)
Bhatt 2001 (Zusatzpublikation zur CAPRIE-Studie)		
10.10.2005	Topol	10.10.2005, Bhatt: Erläuterung zur Definition Schlaganfall
Chan 2005		
19.08.2005	Chan	nein
05.10.2005 (Erinnerung)	Chan und Co-Autoren	nein
12.01.2006	Dr. Drazen (Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine, NEJM)	12.01.2006, Mary B. Hamel, Deputy Editor, NEJM,: Schreiben an F. Chan, mit der Bitte um Beantwortung der Fragen (siehe Originalantwort in Anhang D.2)
	Chan	18.01.2006, Chan: „Keine Daten, da die Statistikerin verhindert ist“
19.01.2006	Chan	09.02.2006, Chan: Antwort zu einer von 3 Fragen zum Thema „lost to follow up“ (siehe Originalantwort in Anhang D.3)

(fortgesetzt)

Tabelle D.1: Anfragen an Personen und deren Antworten (Fortsetzung)

Studie Datumsangaben der Anschreiben	Name der Angeschriebenen	Antwort (Datum/Inhalt)
WATCH		
19.10.2005	Massie	nein
28.10.2005 (Erinnerung)	Massie	nein
12.01.2006	Massie	nein
	Gough (Acting Director, Department of Veterans Affairs)	nein
	Zarin, Director of ClinicalTrials.gov	13.01.2006, Zarin: Verantwortung für die Daten trägt der Leiter der Studie (siehe Originalantwort in Anhang D.4)
16.05.2006	Massie (über Sanofi Aventis)	09.06.2006: Manuskript zur WATCH-Studie wird in Kürze zur Publikation verschickt (siehe Originalantwort in Anhang D.5)
14.06.2006 (Studienbericht erbeten)	Massie	nein
ASCET		
09.11.2005	Pettersen	14.11.2005, Pettersen: Ergebnisse für die ASCET-Studie werden für das Jahr 2008 erwartet.

Anhang D.1: Antwort von R. Roberts (CAPRIE-Studie)

From: Robin Roberts
Professor Emeritus,
Dept. Clinical Epidemiology & Biostatistics
McMaster University

Subject: CAPRIE Questions

Dear ...,

My colleague Michael Gent, passed your enquiry about CAPRIE on to me. I will do my best to answer your questions although it's a long time since we finished the study!

1. Screening

We did not document the screening process in CAPRIE, patients entered the data base only at the point of randomization. The design of this study pre-dated CONSORT by a number of years. With such a large study and no "natural denominator" for PAD patients, the expense of data collection during screening was not thought to be justified. Just as we were publishing CAPRIE, Lancet adopted the first CONSORT recommendations and asked us to comply by including Figure 2, even though we had to include the numbers of patients screened and not eligible/randomized as unknown.

2. Central Validation Committee (CVC)

CAPRIE was a collaboration between academic trialists and a commercial sponsor (Sanofi). The study's organization included a Steering Committee (SC) with representation from both academia and the Sponsor, and a Coordinating and Methods Centre (CMC) at McMaster University. The CVC was appointed by the SC with a membership of academically-based clinicians with expertise in stroke, MI, and vascular disease; the committee's co-chairs were both academically-based members of the SC. The CVC was required to review all outcome events (ischemic stroke, MI, death, primary intra-cranial hemorrhage, and above ankle amputation) reported by the local investigators during follow-up. For non-fatal events, the CVC determined whether the evidence supporting an event met study criteria; for deaths the committee classified the cause as being due to ischemic stroke, MI, other vascular, hemorrhage, or non-vascular. Outcome events were recorded in the study's case report forms (CRFs) and supported by additional documentation (clinical notes, discharge summaries, laboratory results, CTs, ECGs, death certificates, autopsies, etc.). Initial responsibility for ensuring the completeness of the event documentation and its collection in the form of a

“dossier” was with local study representatives, typically study monitors who were either employed by, or contracted by, the Sponsor. The CVC was operated through a “secretariat” located in the CMC. Once the event dossier was considered complete it was transferred to the CVC secretariat who then organized the CVC review process and resolution of disagreements. The secretariat maintained a separate data base to manage the process of adjudication and to record the ultimate decisions of the CVC. All CVC decisions were made without knowledge of study treatment. During the course of the study, individual patient treatment information was known only by the External Safety and Efficacy Monitoring Committee (actually the Independent Statistical Centre, an academically-based subgroup who prepared Safety Reports for the ESEMC) and the third-party drug packaging company. The Sponsor, SC, CMC, CVC had no access to the randomization until after the final data base closure. At this point the CRF data and adjudication data were combined by the CMC and a copy provided to the ESEMC in exchange for the study randomization. I conducted the end of study analysis in the CMC and reported the results to the SC about two weeks later. At this meeting, a member of the ESEMC verified that they had independently achieved an identical primary analysis. If I recall correctly, it was at this point that a copy of the combined data base was transferred to the Sponsor. The results were first presented a couple of months later at the annual AHA meeting with simultaneous publication in Lancet.

3. Numbers at Risk

The “potential” minimum follow-up was one year but non-vascular and hemorrhagic deaths are a competing risk and would have censored some patients before this time with respect to the primary outcome of ischemic stroke, MI, or vascular death. However, the vast majority of the “missing” patients in your calculations are due to the fact that patients do not return for follow-up exactly on their one-year randomization anniversary. The figures at the bottom of Figure 3 are taken directly from the Kaplan-Meier output and are those still at risk on a particular day. So the 12 month figure, for example, is those still at risk at the end of day 365, ie. were event free for the primary event, had not died prior to that time from non-vascular causes, and had their last follow-up on or after day 366. The operations manual specified an allowable window for any 4-month follow-up of ± 14 days and so the number at risk around a scheduled follow-up point is very sensitive to the actual day chosen. For example about 300 patients attended for follow-up on their 365th day so if the number at risk was reported as of one day earlier than the current figure 3 it would already be 300 patients more. Moving the “at risk day” back to the start of the 28-day window increases the number at risk to 17,782 or 1,564 more than appears in the figure at 12 months (just 14 days later). Although we specified a ± 14 day window, centres don’t always comply of course and some patients were brought in for their 12 month visit somewhat earlier, especially in the final push to get all follow-up data in just before the study closed. If a centre designated a visit to be the 12 month follow-up, even though it may have been done prior to the start of the official window, we still counted this as a completed follow-up. If this happened to be the patient’s end-of-study visit they were considered a normal closeout and not lost-to-follow-up. We stand by the

figure of 42 as those lost to follow-up; these are patients whose last completed follow-up was before the final planned follow-up and for whom this final planned follow-up never occurred. The low number of patients actually reaching the 36 month point is also due to the effect of the follow-up window and competing non-vascular death.

4. Statistical Methods

The p-value for the primary outcome of 0.043 is derived from a Mantel-Haenszel test stratified for clinical subgroup (stroke, MI, PAD). The randomization was stratified for clinical subgroup and thus the primary test was also pre-specified to be stratified by this factor. At the time I was using the BMDP package for analysis. This p-value was calculated with BMDP.1L and is labeled as Savage (Mantel-Cox) in the output. We used the Cox model to produce treatment effect estimates (hazard ratios) and corresponding 95% confidence intervals. These Cox models incorporated clinical subgroup as a stratification variable to allow for potentially different hazards for stroke, MI, and PAD patients but a common superimposed hazard ratio for treatment. There was also a secondary analysis with additional adjustment (as covariates) for pre-specified baseline variables. These results are not included in the publication other than a statement on page 1333 that these left treatment effect estimates “virtually unchanged”. All treatment effects for efficacy outcomes cited in the paper are thus estimated from Cox models with stratification for clinical subgroup.

7. Clinical Subgroup Survival Curves

I'm afraid I don't have easily to hand electronic copies of the individual Kaplan-Meier survival curves for the three clinical subgroups. As far as I remember, the stroke patient experienced the highest risk which was roughly constant with time with a consistently lower cumulative risk with clopidogrel. However, with the smaller N the formal test is non-significant. The PAD patients experienced a somewhat lower overall risk but very constant over time. The two PAD curves show good separation and the PAD specific treatment effect is strongly significant in its own right. The K-M curves for the MI patients showed higher early hazard which diminished with time thus flattening the cumulative risk curves. The ASA and clopidogrel curves crossed over at a couple of points but finished up at 3-years essentially equal. Our MI patients experienced a much lower risk than we expected and caused us to increase the sample size beyond the original 15,000 planned. As a SC, we did not believe that the heterogeneity in treatment effect was real and that we simply experienced bad luck with our MI patients. It is my belief that subsequent studies of clopidogrel in coronary patients supports our contention that clopidogrel works equally well with coronary patients and that the 8.7% RRR with respect to aspirin applies to all three types of atherosclerotic patient.

I hope this helps you in your deliberations.

Anhang D.2: Antwort von M. Hamel für J. Drazen (Chan 2005)

Dear ...

I write to let you know that we received your correspondence. As I'm sure you can understand, your questions will need to be answered by Dr. Chan, the corresponding author on the manuscript. I have written to him to encourage him to address the questions you have raised.

Sincerely,

Mary Beth Hamel, MD, MPH
Deputy Editor

Anhang D.3: Antwort von F. Chan (Chan 2005)

Dear colleagues

Please refer to the response of my biostatistician to your query. In essence, we do not find any error in the results of the randomized trial published in the New England Journal of Medicine.

Best regards
Francis Chan

Francis K.L. Chan, *MChB(Hons), MD(CUHK), FRCP(Lond, Edin, Irel), FACG, FHKCP, FHKAM(Med)*
Professor of Medicine
Assistant Dean (General Affairs)
Department of Medicine & Therapeutics
The Chinese University of Hong Kong
Tel (852) 2632 3126
Fax (852) 2647 6923

----- Original Message -----

Subject: Re: Re: 2006-01-06_Bf-Chan-Clopidogrel.pdf]]
Date: Fri, 3 Feb 2006 12:37:02 +0800
From: Jessica Ching
To: <fk1chan@cuhk.edu.hk>
References: <43DFBEB2.6030004@cuhk.edu.hk>

Dear Dr. Chan,

After re-examining the database, I do not find any error in the results published in the New England Journal of Medicine. You may wish to forward the following summary to ...:

In Clopidogrel group: 13 patients had upper GI events, 7 had lower GI events, 1 rebled due to cancer and 6 died (total = 27)

In Aspirin group: 1 patient had upper GI event, 7 had lower GI events, 2 had anaemia that was not due to gastrointestinal blood loss, 3 rebled due to cancer, 3 were lost to follow up and 4 died (total = 20)

The no. of patients at risk stated in Figure 1 was correct. I believe Dr. ... misinterpreted the no. of patients at risk for two reasons. First, as stated in the paper that "Patients who discontinued the study drugs prematurely were followed until the end of the study, to determine whether gastrointestinal events had occurred." Second, 2 patients in the

Clopidogrel group died a few months after GI events had occurred. These cases were censored at the time of GI events but not at the time of death.

Since most of the outcomes could be explained, I don't think analysis based on "worst-case scenario" is applicable in this study.

Regards,
Jessica

Anhang D.4: Antwort von D. Zarin (WATCH-Studie)

Thank you for your query. We are not in a position to investigate issues such as those that you raised. However, it would be important for you to understand that the information in the public site, ClinicalTrials.gov, can be changed as the trial changes. Therefore, it is possible that the number of subjects was changed in the registry to reflect the actual number—this is not necessarily what was originally registered. You can see on the bottom of the record that it was last updated in December, 2005. In the near future we will have the ability to also provide the original record, and all subsequent revisions, but this is not easily done now.

Deborah A. Zarin, M.D.

Assistant Director for Clinical Research Projects

Director, ClinicalTrials.gov

Lister Hill National Center for Biomedical Communications, National Library of Medicine

301-451-4634

dzarin@mail.nih.gov

Anhang D.5: Antwort von B. Massie (WATCH-Studie)

June 8, 2006

Dear Drs.:

I was recently asked by Sanofi-Aventis Pharmaceuticals to provide information to your office about the VA Cooperative Study 442 (the Warfarin and Antiplatelet Trial in Chronic Heart Failure, or WATCH). As study Chairman, I am writing to provide you with an update on this trial. I was told that IQWiG had made previous attempts to contact me. However, I have no record of any queries to me either via the post or in my stored e-mails, which date back to January 2004.

WATCH was designed in 1997-1998 and enrolled 1,587 of the 4,500 planned patients in 1999-2002. The protocol was designed by the VA Cooperative Studies Program, with funding provided by the Department of Veterans Affairs, supplemented by unrestricted grants from Dupont Pharmaceuticals, Bristol Myers Squibb, and Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals (the company names at that time). Unfortunately, in 2002 the VA Cooperative Study Program elected to terminate the study prematurely because of poor enrollment, without review of the data. Recruitment was discontinued in 2002 and follow-up ended in 2003. The results were presented in 2004 at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, but because of complexities with the data and turnover among the personnel in the VA Coordinating Center, the primary publication is only now being finalized and is not yet publicly available.

To assist you in evaluating the data, I am attaching the design paper published in the *Journal of Cardiac Failure*. This manuscript clearly states the reason for the early termination of the trial and provides the baseline data. I am also attaching a manuscript published in the *European Journal of Heart Failure* which accurately summarizes the results presented in the late-breaking trial session of the American College of Cardiology meeting in 2004. Further analyses have not resulted in any substantial changes in the principal findings presented at that meeting. We expect the manuscript to be submitted for publication in the next 60 days after review by all the interested parties.

Please feel free to contact me if you require any additional information.

Sincerely yours,

Barry M. Massie, M.D.
Professor of Medicine
University of California, San Francisco

Anhang E: MATCH-Studie

Die nicht in den Tabellen berücksichtigte Studie MATCH 2004 ist getrennt von den genannten Publikationen zu betrachten, weil die MATCH-Studie auf Grund ihres Designs nicht die eigentlichen Fragestellungen des Berichts (Vergleich einer Monotherapie mit Clopidogrel vs. ASS) beantworten kann.

In der MATCH-Studie wurde die Kombination Clopidogrel (75 mg/d p.o.) plus ASS (75 mg/d p.o.) mit Clopidogrel (75 mg/d p.o.) plus Placebo bei Patienten, die innerhalb 3 Monaten zuvor einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten hatten und mindestens einen von vier Risikofaktoren (früherer ischämischer Insult; Infarkt oder Angina pectoris; Diabetes; symptomatische pAVK) für weitere vaskuläre Ereignisse haben mussten, verglichen. In der Untersuchung bekamen die Patienten zusätzlich zu Clopidogrel (offen) randomisiert ASS oder Placebo (doppelblind). Primäres Zielkriterium war ein kombinierter Endpunkt aus ischämischem Insult, Herzinfarkt, vaskulär bedingtem Tod (inkl. tödlicher Blutungen jeder Genese) und Hospitalisierung wegen akuter ischämischer Ereignisse (instabile Angina; TIA, interventionspflichtige Verschlechterung einer pAVK). Eine 18 Monate lange Beobachtungszeit war geplant.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Ereignisraten lagen bei 15,7% unter Clopidogrel plus ASS und bei 16,7% unter Clopidogrel allein für die gesamte Beobachtungszeit. Dies entsprach einer nicht signifikanten relativen Risikoreduktion um 6,4% ($p=0,244$; 95%-KI -4,6% bis 16,3%).

Blutungskomplikationen im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren unter der Kombination häufiger als unter Clopidogrel allein. Dies traf für leichte Blutungen (3,2% vs. 1,0%, $p<0,0001$) und für schwere Blutungen (1,9% vs. 0,6%, $p<0,0001$) zu, aber auch für lebensbedrohliche Blutungen (2,6% vs. 1,3%, $p<0,0001$). Auch die primären intrakraniellen Blutungen waren unter Kombinationstherapie häufiger (0,85% vs. 0,45%).

Aus der MATCH-Studie lässt sich ein negatives Nutzen-Schaden-Verhältnis für die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS+Clopidogrel gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel allein bei Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis ableiten.

Anhang F: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

**Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung
zu Stellungnahmen zum Vorbericht A04-01A:
„Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe
vaskulärer Erkrankungen“
16.05.2006 im IQWiG**

Teilnehmerliste:

Name	Institution / Firma / privat
Hr. Dr. Burmester	Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
Hr. Carels	Sanofi Aventis
Hr. Prof. Diehm	Deutsche Gefäßliga e.V.
Hr. Prof. Diener	Neurologische Uni.-Klinik Essen
Hr. Dr. Gerhardus	AG Epidemiologie & International Public Health Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld
Hr. Dr. Krekler	Bristol-Meyers Squibb
Hr. PD Dr. Paar	Privat (Sanofi Aventis)
Hr. Pfeiffer	AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverband e.V.
Hr. Dr. Riederer	Sanofi Aventis
Hr. Dr. Ringleb, i.V. Prof. Hacke	Neurologische Univ.-Klinik Heidelberg
Hr. Dr. Schwertfeger	Sanofi Aventis
Fr. Dr. Simon, i.V. Herr Manz	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Hr. Dr. Wille	Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
Hr. Dr. Winterhalter	Bristol-Meyers Squibb
Hr. Dr. Zierhut	Bristol-Meyers Squibb
Fr. Dr. Beimfohr	IQWiG
Hr. Dr. Bender	IQWiG

Name	Institution / Firma / privat
Hr. Dintsios	IQWiG
Hr. Dr. Jost	IQWiG
Hr. Dr. Kaiser	IQWiG
Hr. Koch	IQWiG
Fr. Dr. Potthast	IQWiG
Hr. Prof. Dr. P.T. Sawicki	IQWiG
Hr. Siering	IQWiG
Fr. Stich	IQWiG
Fr. Dr. Wieseler	IQWiG

Tagesordnung

Begrüßung

Einleitung

- TOP 1
- Gesamtergebnisse der CAPRIE-Studie/Ergebnis der Untergruppe der pAVK-Patienten
 - aus methodischer Sicht
 - aus medizinischer Sicht
- TOP 2
- Post-hoc-Analysen
 - „Therapieversager“ (vaskuläre Ereignisse) unter Thrombozytenaggregationshemmern
 - sonstiges
- TOP 3
- Unerwünschte Ereignisse (Chan-Studie)
- TOP 4
- Verschiedenes

Moderation: Prof. Dr. P.T. Sawicki

Protokoll

Name	Beitrag
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Begrüßung der Anwesenden • Hinweis auf Aufzeichnung und Archivierung der Anhörung (Veröffentlicht wird nur das Ergebnisprotokoll); keiner der Teilnehmer spricht sich gegen eine Aufzeichnung der Anhörung aus • Die eingereichten Stellungnahmen wurden intern im IQWiG diskutiert; drei Tagesordnungspunkte wurden aus diesen Stellungnahmen extrahiert und sollen in dieser Anhörung diskutiert werden • Frage nach Ergänzungen zur Tagesordnung; Unklarheiten des Berichtes sollen angesprochen und keine Themen ausgeklammert werden; von den Teilnehmern wird keine Ergänzung der Tagesordnung vorgeschlagen; • Nach der Anhörung wird der Abschlußbericht erstellt; die vorangegangenen Anhörungen haben gezeigt, dass es immer zu Umformulierungen im Vorbericht kommt; auch nach Abschluss des Berichtes bleibt dieser offen für Modifizierungen, die durch die Industrie (auf Antrag) oder den G-BA eingebracht werden können (z.B. aufgrund neuer Studienergebnisse)
TOP 1	<p>Gesamtergebnisse der CAPRIE-Studie/Ergebnis der Untergruppe der pAVK-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - aus methodischer Sicht - aus medizinischer Sicht
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die CAPRIE-Studie zeigt einen grenzwertig statistisch signifikanten Effekt für die Gesamtgruppe der in die Studie eingeschlossenen Patienten; die Untergruppenanalyse zeigt einen heterogenen Effekt von Clopidogrel versus Aspirin; in der Interpretation könnte bei Patienten ohne pAVK die Behandlung A.) keinen Vorteil, B.) einen Nachteil oder C.) einen kleineren Vorteil im Vergleich mit dem Effekt bei pAVK-Patienten haben
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • oder das Ergebnis ist zufällig entstanden
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Vierte Möglichkeit: Es besteht keine klare Trennschärfe zwischen den Gruppen; es handelt sich bei der Atherosklerose um eine generalisierte Erkrankung

Name	Beitrag
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Die Patienten wurden in der CAPRIE-Studie a priori definiert
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Bestätigt die klare Definition der Patienten in der CAPRIE-Studie; auch wird in der Studie beschrieben, dass es zu Überlagerungen kommen kann z.B. Patienten mit pAVK, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlebt haben
Paar	<ul style="list-style-type: none"> Nicht jeder Patient in der Studie wurde auf eine pAVK explizit untersucht, und somit ist eine genaue Distinktion nicht gegeben; z.B. wenn Patienten nach Schlaganfall in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass auf ein Vorliegen einer pAVK untersucht wurde
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Eine symptomatische pAVK wurde definiert und erhoben, auch unsymptomatische pAVK trat auf. Die Atherothrombose weist verschiedene Risikofaktoren auf, und es gibt Subspezifitäten. Es handelt sich nicht um eine einheitliche Erkrankung, entsprechend ergeben sich auch unterschiedliche therapeutische Einflussnahmen
Diehm	<ul style="list-style-type: none"> 2/3 der pAVK-Patienten sind nicht bekannt; früher wurde geschrieben, dass das Hauptsymptom der peripheren Verschlusskrankheit die Claudicatio intermittens ist; nur ca. 11% dieser Patienten sind symptomatisch; egal ob symptomatische oder asymptomatische pAVK, die Patienten sterben 10 Jahre früher als Patienten ohne pAVK (nach einer epidemiologischen Studie von Creeky aus San Diego)
Pfeiffer	<ul style="list-style-type: none"> Berichtet aus der Praxis von Patienten, die Reha-Sport betreiben; die meisten Patienten weisen eine KHK auf, seltener nur eine pAVK; eine Abgrenzung zwischen pAVK bzw. KHK aber ist nicht möglich; dieses führt zu einem Trainingsrisiko für betroffene Patienten mit KHK und pAVK, da die Belastung nicht sicher eingeschätzt werden kann
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Stimmt Herrn Pfeiffer zu; in der CAPRIE-Studie wird ein signifikanter heterogener Effekt gezeigt; es wird nicht der gleiche Effekt bei allen Patienten gezeigt trotz einer generalisierten Erkrankung; die Effekte müssen also verschieden sein
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> Stellt die Frage, wie die drei Gruppen in der Studie entstanden sind: es lag ein qualifizierendes Ereignis vor, die Einteilung in diesem Sinne eher zufällig, da nicht gezielt nach einer pAVK z.B. bei KHK Patienten geschaut wurde
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatische pAVK wurde auch in den anderen Gruppen erhoben und trat mit etwa 9% auf; im REACH-Register wurde

Name	Beitrag
	gezeigt, dass in den meisten Fällen (über 2/3) bei der Atherothrombose nur ein Gebiet symptomatisch betroffen ist. Man kann deshalb nicht generell und grundsätzlich immer von einer Mehrgebieterkrankung ausgehen
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Verweis auf Stellungnahme Hasford (S.2); „...dass in den Untergruppen nur größere Effekte zuverlässig erkannt werden könnten.“
Bender	<ul style="list-style-type: none"> • Die Argumentation muss im Abschlussbericht noch spezifiziert bzw. besser formuliert werden; der Hinweis auf den signifikanten Heterogenitätstest gehört an den Anfang; über alle Patienten im Mittel betrachtet lässt sich sagen: 1. es wurde ein Effekt gemessen, 2. der Heterogenitätstest zwischen den Gruppen ist signifikant unterschiedlich und der besagt, dass dieser mittlere Effekt unterschiedlich ist in den drei Subgruppen, und es kann eben verschiedene Ursachen haben. Nämlich dass in einer Subgruppe überhaupt kein Effekt da ist oder sogar ein Schaden. 3. eine Schaden/Nutzen-Schlussfolgerung ist schwierig, es müsste dafür eine neue Studie aufgelegt werden • Dass methodisch die untersuchten Gruppen nicht disjunkt waren, stimmt so nicht; die Studie hat eine eindeutige Gruppenzuteilung vorgenommen; solch eine Einteilung muss ja nach sinnvollen Aspekten erfolgt sein, da ansonsten die ganze Studie in Frage gestellt werden müsste

Name	Beitrag
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Eine wichtige Frage ist die nach der Sicherheit der Unterscheidung. Wie groß sind letztendlich die Überschneidungen (9% oder 25% nach REACH incl. ABI)
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Wundert sich, dass in der Stellungnahme von Hasford, der Hinweis auf den durchgeführten Interaktionstest fehlt. Noch einmal Verweis darauf, dass die Analyse in der CAPRIE-Studie so geplant und die Subgruppen prädefiniert wurden
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass die Gruppen nicht disjunkt waren; Patienten mit einer asymptomatischen pAVK zeigen auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko; anschließend Frage nach der pAVK-Gruppe bezüglich der Heterogenität; würde sich die Einschätzung des Berichtes ändern, wenn auch bei anderen Gruppen Heterogenitätstests durchgeführt werden?
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Der durchgeführte Test hebt die pAVK-Gruppe heraus; andere Subgruppenanalysen (Verweis auf Ringleb, wo die Subgruppen nachträglich aufgrund einer multivariaten Analyse definiert wurden) waren in der CAPRIE-Studie nicht geplant; zudem weisen nachfolgende Analysen z.T. neue, vorher nicht genannte Zielkriterien auf und sind u.a. deshalb nicht von gleicher Wertigkeit
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt Herrn Kaiser zu. Die Frage nach der Heterogenität der Patientengruppen lässt sich vermutlich mit einem durch pAVK veränderten Risiko (das Risikoprofil von pAVK unterscheidet sich von dem des Schlaganfalls und der KHK) erklären. Letztendlich zählen nur Studien mit vorab definierten Zielkriterien etc.
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Der Heterogenitätstest zeigt, dass Unterschiede vorhanden sind, aber es ist nicht bekannt, in welche Richtung sich die Gruppen unterscheiden; es könnten bei allen drei Gruppen Effekte unterschiedlicher Stärke vorliegen
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt 3 Möglichkeiten: unterschiedlich ausgeprägter Effekt, kein Effekt oder sogar gegenläufiger Effekt in den jeweiligen Subgruppen. Eine von diesen drei Möglichkeiten trifft zu, und wir wissen nicht welche
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Wie heterogen die Gruppen sind, ist nicht bekannt, und das sollte auch in den Vordergrund gerückt werden
Schwertfeger	<ul style="list-style-type: none"> • Wir haben also die Studie mit einem positiven Gesamtergebnis und haben einen positiven Heterogenitätstest, der aussagt, dass eine Gruppe möglicherweise besonders profitiert oder eine nicht profitiert. Das wäre dann die Interpretation aus meiner Sicht: Die

Name	Beitrag
	<p>pAVK Gruppe profitiert besonders</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laut Hasford wird der Effekt aber nicht nur getragen von der pAVK-Gruppe; auch Patienten mit einem Myokardinfarkt weisen in der CAPRIE-Studie eine 7,4%ige relative Risikoreduzierung auf, wenn Patienten, die anamnestisch einen Infarkt hatten (in den Schlaganfall und pAVK-Gruppen), noch hinzugefügt werden • Diese ganzen Subgruppenanalysen sind statistisch nicht signifikant, und das schreibt auch Herr Hasford, weil die Studie nicht auf statistische Signifikanz in den Subgruppen gepowert war, sondern nur auf ein positives Gesamtergebnis in der gesamten Gruppe
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Es wird nicht behauptet, dass in den anderen Subgruppen auch kein Effekt vorhanden ist; zu Herrn Diener und dem Begriff Risikogruppe: Betrachtet man die Ereignisraten, sieht man, dass die pAVK-Gruppe eigentlich unter den Ereignisraten der Insultgruppe liegt. Aus den Daten der CAPRIE-Studie wird also widerlegt, dass es sich hierbei um eine, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, Hochrisikogruppe handelt
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • pAVK ist nicht sein Gebiet; er habe nur eine Aussage zum Schlaganfallendpunkt getroffen
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Aussage von Herrn Wille: relevanter Hinweis, der natürlich auch das Argument stützt, dass tatsächlich etwas anderes zwischen diesen 3 Gruppen passiert. Wenn man sieht, dass eigentlich in einer Gruppe, in der das absolute Risiko deutlich geringer ist als z. B. in der Schlaganfallgruppe und ein wenig, wenn auch nicht wesentlich geringer ist als in der Myokardinfarktgruppe, dann muss man sich doch wundern, dass hier so erheblich unterschiedliche Effekte zu sehen sind. Man würde ja zumindest eine ähnliche relative Risikoreduktion erwarten. Der Interaktionstest zeigt, dass das offensichtlich nicht der Fall ist. Ob sich die relative Risikoreduktion tatsächlich umkehrt, die relative Risikozunahme 0 ist, oder ob sie nur gering ist in der Herzinfarktgruppe, das lässt sich derzeit tatsächlich aus dem Interaktionstest nicht herauslesen, sondern lediglich, dass es einen Unterschied gibt. Diese Information lässt doch die Vermutung aufkommen, dass in den einzelnen Untergruppen wirklich etwas anderes passiert mit dem Medikament • Zu Herrn Schwertfeger (in Bezug auf Myokardinfarkte): Die Aussage ist nicht, dass grundsätzlich Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit nicht profitieren, sondern die Aussage ist, dass im Grunde genommen der Indikator die symptomatische AVK ist. Natürlich werden darunter auch Patienten verstanden, die eine symptomatische AVK haben, die aber auch eine bekannte KHK haben. Wenn das missverständlich formuliert ist, dann muss man

Name	Beitrag
	<p>das in der Tat von unserer Seite anders formulieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Thema KHK wären die Ergebnisse aus der WATCH-Studie sehr interessant; 1. Warum sind die Ergebnisse noch immer nicht vollständig publiziert, sondern nur Abstracts? Hier zeigt sich bei KHK-Patienten eine Tendenz wie in der CAPRIE-Studie. 2. Wie kommt es zu den Diskrepanzen in den Fallzahlen und der Fallzahlplanung zwischen Studienregister und den publizierten Basisdaten?
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der WATCH-Studie ist es im Gegensatz zu CAPRIE nicht möglich das IQWiG zu unterstützen. Die Studie wurde zwar von uns gesponsert, es besteht aber kein Zugriff auf die Daten. Außerdem sollte beachtet werden, dass in WATCH Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht wurden und diese nicht mit der CAPRIE-Studie verglichen werden können
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Der Autor der WATCH-Studie Massie wurde wiederholt angeschrieben, aber hat nicht geantwortet. Die Sponsoren der Studie sollten entsprechend intervenieren, um die Daten zu erhalten
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Die WATCH-Studie war nicht mit der im Studienregister eingetragenen Zahl geplant; die Studie wurde vorzeitig wegen einer schlechten Rekrutierung abgebrochen
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Wie erklären Sie sich Diskrepanzen auch hinsichtlich einiger Studiendesigncharakteristika, wie z.B. der Fallzahlplanung?
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht kein Zugriff auf die Daten; Studie ist durch die geringe Fallzahl nicht ausreichend gepowert; Daten sind auch nicht wesentlich für die hier diskutierte Fragestellung; aber wir können uns noch mal sehr bemühen, diese Daten zu bekommen
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Entsprechende Daten werden dann später berücksichtigt
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Kommt noch einmal auf die Analyse mit MI-Patienten zu sprechen (siehe Schwertfeger); diese post-hoc-Analysen sind deskriptiver Natur und nicht signifikant
Diehm	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse aus REACH zeigen, dass Patienten mit pAVK nach 1 Jahr ein höheres Risiko besitzen als KHK-Patienten; die pAVK ist mit einer hohen Mortalitätsrisiko verbunden; die pAVK ist unterbehandelt; im Vergleich zu CAPRIE wurden in REACH allerdings auch ca. 80% der Patienten mit Statinen behandelt. Wir haben in Deutschland in einer Studie nur 40-42 % mit Statinen behandelt. Das heißt, die Patienten sind massiv unterbehandelt und

Name	Beitrag
	sie haben, und das ist unstrittig, ein sehr hohes Risiko
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Das erhöhte Risiko ist unstrittig; für eine asymptomatische pAVK gibt es aber zurzeit keine nachgewiesenen nützlichen Therapien
Diehm	<ul style="list-style-type: none"> Patienten werden nicht ausreichend diagnostiziert
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Für die asymptomatische pAVK liegen keine Daten vor; eine asymptomatische pAVK könnte ein Risikomarker sein; allerdings gibt es keine Interventionsstudien und damit keinen Beweis einer Risikoreduktion
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Fasst die Diskussion zusammen: Es gibt eine Übereinstimmung, dass die durchgeführte Heterogenitätsanalyse der CAPRIE-Studie valide und ernst zu nehmen ist. Die Aussagen, die sich daraus ergeben, sind aber unklar: Die untersuchten Gruppen profitieren unterschiedlich von der Behandlung; welcher Art kann nicht abgeleitet werden (Größe, Richtung oder überhaupt ein Vorhandensein eines Effektes)
Pfeiffer	<ul style="list-style-type: none"> Bezieht sich auf S.11 des Vorberichtes; die Messung des Knöchel/Arm-Blutdruckindex ist die erste Methode, um eine beginnende pAVK zu diagnostizieren, die aber honorarrechtlich nicht mehr durch eine eigene Ziffer vergütet wird; betont die Bedeutung dieser relativ einfachen diagnostischen Methode; der Bericht sollte dies entsprechend pointiert darstellen
Diehm	<ul style="list-style-type: none"> Bei der Frage nach einem diagnostischen Tool ist die Messung des Knöchel/Arm-Blutdruckindex sehr wichtig; die Methode ist zuverlässig und spezifisch; das IQWiG sollte eine Stellungnahme zum ABI abgeben; eine solche nicht-invasive Methode ist deutlich billiger als andere diagnostische Verfahren
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Dieser Punkt ist nicht Gegenstand des Berichtes; Screening-Methoden werden getrennt behandelt
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung des ABI hilft nicht bei der Bewertung der CAPRIE-Studie
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> Wer profitiert von einer Clopidogrel-Behandlung? Gibt es keinen Benefit für Schlaganfall und MI-Patienten?
Sawicki (wie Herr Bender schon)	<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der Heterogenität der Gruppen, lässt sich sagen, dass kein gleicher Effekt ausgeübt wird, sondern Unterschiede vorhanden sind; Richtung und Größe (positiv/negativ) sind nicht bekannt; sicher ist: Es gibt deutliche Belege dafür, dass Patienten mit pAVK

Name	Beitrag
ausgeführt hat)	von Clopidogrel profitieren
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> • Dass Clopidogrel keinen positiven Effekt bei MI zeigt, ist damit nicht nachgewiesen; dieses ist wichtig für die Außenwirkung des Berichtes; für KHK besteht ein guter Benefit in der Dualtherapie
Pfeiffer	<ul style="list-style-type: none"> • Es sollte keine Trennung der Patientengruppen erfolgen
Schwertfeger	<ul style="list-style-type: none"> • Die Formulierung im Bericht sollte geändert werden
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Formulierung wird dahingehend geändert, dass die Aussagen im Vergleich zu einer anderen Untergruppe getroffen werden, für die ein Wirksamkeitsbeleg zumindest aus einer Studie vorhanden ist
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Stent-Thrombose darf es nicht zu einer Absetzung der Behandlung mit Clopidogrel kommen
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht keine Gefahr eines Abstrahlungseffektes des Berichtes für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom; die Ärzte können sicherlich zwischen den verschiedenen Indikationen differenzieren; auch beim akuten Koronarsyndrom besteht aber eine unklare Evidenzlage
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Zu TOP 1 bestehen keine wirklichen Differenzen; es sind allerdings noch einige präzisere Formulierungen im Bericht notwendig, um so auch den Missbrauch zu reduzieren
TOP 2	<p>Post-hoc-Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Therapieversager“ (vaskuläre Ereignisse) unter Thrombozytenaggregationshemmern - sonstiges
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Was können wir aus der vorhandenen Evidenz ableiten bezüglich des Nutzens einer Fortsetzung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, welcher Art auch immer, für Patienten mit einem Ereignis? Sollen Patienten z.B. von Clopidogrel auf ASS umgestellt werden oder vielleicht ein Antikoagulant erhalten (bei fehlender Indikation nach Leitlinie)?
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keine Evidenzen für diesen Fall; die CAPRIE-Studie enthält keine Aussagen zur Vormedikation; beschreibt zwei Extreme: Wenn es keine Evidenz gibt, wird der Patient entsprechend ohne Medikamentenwechsel weiterbehandelt oder „Therapieversager“ (ASS) werden mit Clopidogrel behandelt. Empfiehlt einen

Name	Beitrag
	<p>Mittelweg: Bei Patienten mit TIA unter ASS-Behandlung sollen die vorliegenden Ergebnisse der post-hoc-Analysen und einem daraus abgeleiteten Risikoscore berücksichtigt werden: besteht ein hohes Risiko gemessen an dem erwähnten Score so erfolgt eine Behandlung mit Clopidogrel; bei niedrigem Risiko wird mit ASS weiterbehandelt; in diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse der prospektiven SCALA-Studie von Bedeutung, die zeigen, dass ein Großteil der Patienten mit Schlaganfall bereits eine pAVK zeigen</p>
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es geht bei dem vorliegenden Bericht nicht um die Erstellung einer Leitlinie, sondern um eine Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss für eine ggf. anstehende Richtlinienentscheidung. Das ist etwas anderes als eine Empfehlung für die Ärzteschaft
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektiv gibt es keinen Hinweis, dass eine Behandlung von ASS mit Clopidogrel sinnvoll wäre. In der MATCH-Studie wurde ein erhöhtes Blutungsrisiko für die Kombinationstherapie gezeigt. Entsprechend wäre es möglicherweise sinnvoll, nur mit Clopidogrel alleine zu behandeln. Es liegt über den Nutzen dieser Therapie aber keine Evidenz vor; nur mit ASS weiter zu behandeln ist aber sicherlich nicht in Ordnung
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Wann ist ein Wechsel sinnvoll? Die MATCH-Studie kann diese Frage nicht beantworten. Bezüglich der Wirkung ist ein geringeres Vorteil für die Kombination (ASS / Clopidogrel) ohne Signifikanz herausgekommen. Das heißt, dass Clopidogrel an sich war wirksam, mit Aspirin zusammen war es aber nicht viel mehr wirksam. Es war eindeutig, und das hat die Studie negativ gemacht, riskanter in der Kombination. Das war das Hauptergebnis der Studie, ein Wirkungsunterschied zwischen Aspirin und Clopidogrel in der Prophylaxe kann aus Match nicht abgelesen werden
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keinen Vorteil der Kombinationstherapie sondern nur mehr Risiko; Verweis auf die MATCH-Studie; „Therapieversager“ ist ein gefährlicher Begriff, da dieser bedeuten würde, dass unter ASS 75% Versager sind, weil es nur bei 25% zu einer Risikoreduktion führt. Hinsichtlich einer Empfehlung für einen Wechsel fehlen die entsprechenden Studien, die wohl erst 2008 vorliegen. Diese Studien werden dringend benötigt, da viele Patienten betroffen sind. Präzisiert den Hinweis auf die Leitlinie: Nur bei einem Risiko über 4% und zusätzlicher AVK wird ein Wechsel auf Clopidogrel empfohlen
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist für Empfehlungen auf die Leitlinien. Es gibt keine

Name	Beitrag
	Evidenz für die Empfehlung zu einem Wechsel
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> Zu Herrn Sawicki: Aus neurologischer Sicht ist die Therapie mit Antikoagulanzen sicher riskanter und nicht wirksamer für die Patienten. Diese Frage stellt sich deshalb klinisch nicht
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Beispiel sollte darauf hinweisen, dass nicht jeder Wechsel sinnvoll ist. Bei einem Reinfarkt unter β-Blocker würde eine Änderung der Therapie wohl auch nicht die Absetzung des β-Blockers beinhalten. Eine 100%ige Verhinderung eines Ereignisses ist nicht möglich. Denn es könnte sein, dass wir mit einem Wechsel auf ein anderes Präparat den potenziellen Benefit für einen Re-Infarkt oder Re-Ereignis noch weiter reduzieren
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> Patienten, die unter ASS ein zweites Ereignis erleiden, gehören zur Hochrisikogruppe. Für diese Patienten stellt Clopidogrel einen Benefit dar. Es ist wahrscheinlicher, dass bei diesen Patienten unter ASS ein weiteres Ereignis eintritt. Diese Patienten sollten deshalb auf Clopidogrel umgestellt werden. Dieses wird unterstützt durch die durchgeführten post-hoc-Analysen, die mittels multivariater Analyse bei 4.500 Patienten, die schon einen MI gehabt haben, durchgeführt wurden. Sie haben in Ihrem Bericht (siehe S.74) dazu geschrieben, dass die RRR in der Gesamtgruppe 8,7 % war und in der 4.500 Patienten umfassenden Subpopulation 15,2 %. Dann schreiben Sie in einem Nebensatz, dass diese 15,2 % sehr vergleichbar mit den 8,7 % sind. Diese Interpretation halte ich für gewagt. Es ist immerhin ein 50%iger Unterschied und für den Patienten eine 50%ige höhere Chance, kein weiteres Ereignis zu bekommen, das finde ich schon einen relevanten Unterschied. Wenn man sich die absoluten Risikoreduktionen ansieht, dann sind es 3,4 im Vergleich zu 1,1 %
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> Dieses bezieht sich auf den von CAPRIE definierten Endpunkt, ohne dass weitere Endpunkte eingefügt wurden
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Eine post-hoc-Analyse mit nachträglicher Erhebung von Vorereignissen ist kritisch, und deshalb sind diese Daten nicht belastbar
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> Grundsätzlich stimmt er Wille zu, aber Effekt 3-mal höher, also auch bei nicht 100%iger Erfassung aussagekräftig
Wille	<ul style="list-style-type: none"> Genau dies wird aber wie vorhin schon dargestellt in der CAPRIE-Studie widerlegt, denn die Insultgruppe mit dem höchsten Risiko profitiert weniger

Name	Beitrag
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • Es werden die gemittelten Risiken aus dem Follow up im Rahmen der CAPRIE-Studie betrachtet, welche nicht den Risiken zu einem bestimmten Zeitpunkt entsprechen. Anders als in der pAVK-Gruppe mit ihrem stabilem Risiko über die Zeit, fällt das Risiko bei der MI-Gruppe im Laufe der Zeit, wobei die Patienten ja hier mit einem zeitnahen Ereignis rekrutiert wurden. Aus der Epidemiologie ist bekannt, dass nach einem gewissen Zeitraum sich das alterskontrollierte Risiko nicht mehr von dem der Gesamtbevölkerung unterscheidet. Somit sollte in der Risikobetrachtung auch der Zeitpunkt des Ereignisses miteinbezogen werden und die gemittelten Risiken relativiert werden. Für die Therapieentscheidung sollte der zeitliche Abstand zum Akutereignis betrachtet werden; bei einem „Therapieversager“ gibt es keine Evidenz, dass eine Umstellung von Clopidogrel auf ASS sinnvoll wäre; Patienten, die auf Clopidogrel oder ASS schlecht ansprechen, unterliegen einem erhöhten Ereignisrisiko. Als Alternative ist deshalb die Umstellung des Patienten sinnvoller. Reagiert der Patient schlecht auf ASS, ist es besser ihn mit Clopidogrel zu behandeln. Dafür liegen indirekte Hinweise vor. Eine Umstellung auf einen anderen Wirkmechanismus erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll. Verweis auf eine Studie von Eikelboom im Journal of Thrombosis & Haemostasis
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten wollen nicht als Versager bezeichnet werden; ein Versagen ist nur bei 100%iger Wirkungsverminderung möglich
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • wenn das optimale Therapieziel nicht erreicht wird
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Beispiel: Würde bei einem Rezidiv ein Wechsel von Medikament B auf A erfolgen, beide mit unbekannter Wirksamkeit, wäre der Patient schlechter gestellt, wenn Medikament A nur 25% und Medikament B 50% Risikosenkung zeigen
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist auf die Stellungnahme von Herrn Diener hinsichtlich eines erforderlichen Berichts der dazu Auskunft gibt
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die von Herrn Zierhut angeführte Studie von Eikelboom: Surrogatparameter liefern hier keine ausreichende Evidenz
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Man sollte die ganze Situation betrachten; die CAPRIE-Studie zeigt, dass die Trefferquote von Clopidogrel höher ist als die von ASS. Statistisch gesehen ist Clopidogrel deshalb wirksamer als ASS. Somit ist die Umstellung auf ein wahrscheinlich wirksames Medikament hier gerechtfertigt

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist noch einmal auf die Probleme der Subgruppenanalysen. Bei solch einer Analyse sollten auch Gruppen publiziert werden, die, komplementär zu den von der Therapie profitierenden Gruppen, nicht profitieren
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der multivariaten Analyse wurden positive und negative Faktoren berücksichtigt, die das Risiko ein Rezidiv zu erleiden beeinflussen. Wie viele Ereignisse zeigen sich nun aber bei den nicht Risikopatienten? Innerhalb von 3 Jahren trat bei 11,3% der ASS-Patienten und bei 10,2% der Clopidogrel-Patienten ein Ereignis auf (Delta ~1%, p-Wert nicht bekannt)
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Experimentelle post-hoc-Analysen sind nicht belastungsfähig; nun werden diese Fragen prospektiv definiert, um das Risiko in neuen Studien zu untersuchen; dass die Datenbanken bei den Studienleitern verbleiben, stellt einen Paradigmenwechsel dar, da nun firmenunabhängig gearbeitet werden kann
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Die vorliegenden Studien sind nun aber anders abgelaufen, und es stellt sich die Frage, ob der Arzt solche Hinweise aus großen Studien nun ignorieren soll und das Fazit des Abschlussberichtes entsprechend ergänzt werden sollte
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise sollen nicht ignoriert werden; es ist mehr die Frage nach dem Handlungsimperativ. Der Bericht selber ist keine Vorgabe für eine Patientenbehandlung und sollte auch nicht entsprechend missbraucht werden
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse stellt sich die Frage, wenn es Gruppen gibt, die von Clopidogrel profitieren, welche Gruppen dann möglicherweise nicht profitieren. Beispiel: Streuung rechts (positive Wirkung) und links (negative Wirkung). Diese müssten auch publiziert werden, um den Ärzten vollständige Informationen anbieten zu können
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Die Frage, welche Gruppen profitieren und welche nicht, ist richtig; die Gesamtgruppe profitiert; wer runterrutscht, ist letztlich ein Spezialfall; ein unter- oder überproportionaler Nutzen sollte im Vergleich zur Referenzgruppe nicht außer Acht gelassen werden
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Therapieeffekte hinsichtlich Effektqualität oder Effektrichtung müssen vorhanden sein auch bei den Untergruppen (z.B. MI)
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Die Konsistenz bzw. Rationale bei den Gruppen ist wichtig und hier gegeben, es darf keine Beliebigkeit bzw. Willkür erkennbar

Name	Beitrag
	sein. Kriterien sollten definiert sein (siehe Rockwell et al.) und sind hier auch erfüllt
Bender	<ul style="list-style-type: none"> • Wo ist hier eine Beliebigkeit? Die Gruppen für die CAPRIE-Studie wurden doch vorab klar definiert
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • wurde missverstanden, er bezieht sich auf das von Herrn Kaiser angeführte Rechts/Links-Beispiel; wobei die rechte Gruppe Hochrisikopatienten entspricht und die linke Gruppe z.B. Patienten mit blauen Augen, für die es keine medizinische Rationale gibt
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Genetische Faktoren könnten eine wesentliche Rolle spielen (in Bezug auf die blaue Augenfarbe) und die Wirksamkeit von Clopidogrel aufheben
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Die multivariate Analyse ist rational; unter den untersuchten Gruppen müssen deshalb auch Niedrigrisiko-Gruppen sein. Beispiel: Hypercholesterinämie; hier sollte das Risiko signifikant geringer sein
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Erinnert sich nicht mehr genau, welche Faktoren bei der multivariaten Analyse untersucht wurden. Ca. 12 Faktoren. Die Hypercholesterinämie zeigte dabei ein Risiko <1 und gehört damit möglicherweise zu einem protektiven Faktor
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Es existieren auch Abstracts, die noch nicht vollständig in einem Artikel veröffentlicht wurden und andere Gruppen beinhalten
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht also Einigung, dass die Situation nur beschrieben werden soll und zurzeit keine Evidenz vorliegt, dass ein Wechsel auf Clopidogrel sinnvoll ist
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die vorliegenden Daten belastbar sind, dann wäre ein Wechsel der Therapie sinnvoll
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es kommt auch auf die Effektgröße an, wonach dann auch eine retrospektive Auswertung evident sein könnte
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Daten können belastbar sein; nochmaliger Verweis auf die Stellungnahme von Herrn Diener; Richtungsanweisung für den Arzt als Entscheidungshilfe
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt nicht zu, dass die Daten der Subgruppenanalyse nicht belastbar sind; für die Hochrisiko-Gruppe sind die Daten belastbar; deshalb profitieren die Patienten von der Clopidogrel-Therapie

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Bezieht sich auf die von Herrn Ringleb durchgeführte Analyse der Daten und ihre Signifikanz (Patienten mit vorherigem akutem Ereignis). Wenn die Analyse wie in der CAPRIE-Studie erfolgt (Analyse stratifiziert nach dem qualifizierenden Ereignis), dann sind die Ergebnisse mit $p=0,054$ nicht signifikant
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt der Anmerkung von Herrn Kaiser zu
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Damit ist der TOP 2 beendet
TOP 3	Unerwünschte Ereignisse (Chan-Studie)
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Zum Thema: obere gastrointestinale Blutungen. Wie weit ist die Studie von Chan belastbar, und kann man Schlüsse aus dieser Studie trotz ihrer unbestreitbaren Mängel ableiten? Welche Aussagen liefert die CAPRIE-Studie?
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Die Mängel der Chan-Studie wurden im Bericht sorgfältig herausgearbeitet. Zusätzlich sollten noch folgende Punkt ergänzt werden (siehe dazu auch Stellungnahme Paar): <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung der Pharmakokinetik durch Verkapselung von ASS bei einer mit 80 mg schon sehr geringen Dosis 2. Ausschließliche Untersuchung einer asiatischen Population und für diese Population sehr hoch gewählte Dosis von Esomeprazol 3. Einfluss eines COX-Polymorphismus, der bei Kaukasiern eine wichtige Rolle bei der ASS-induzierten Toxizität spielt Zusammen mit den Kritikpunkten des IQWiG-Berichtes ist die Studie als nicht belastbar zu sehen
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Der Einfluss einer Verkapselung ist rein spekulativ (auch Clopidogrel wurde verkapselt). Der Einfluss von Polymorphismen und die Relevanz für diese Studie sind unklar. Andere CYP könnten z.B. die Metabolisierung von Esomeprazol übernehmen. Auch wenn die Dosis von Esomeprazol in der Studie relativ hoch gewählt ist, ist bekannt, dass nur 10% der Dosis ausreichend sind um die Wirkung zu erreichen. Also hätte auch eine niedrigere Dosis ausgereicht, um die Wirkung zu erzielen. Ab einer bestimmten Dosis kann keine zusätzliche Wirkung erreicht werden <p>Diese Punkte bleiben also bei einer Kritik an der Chan-Studie als rein spekulativ zu sehen. Ziel der Chan-Studie war es die Nichtunterlegenheit einer Clopidogrel-Behandlung zu untersuchen. Sollte die Studie erfolgreich sein, dann wäre Clopidogrel überlegen. Im Ergebnis war die Studie nicht erfolgreich</p>

Name	Beitrag
Schwertfeger	<ul style="list-style-type: none"> • Durch eine Verkapselung könnte die Resorption von ASS im Magen verringert werden. Die Wirkung von Clopidogrel ist unabhängig vom Ort (enterale vs. gastrale Resorption)
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Weist noch einmal darauf hin, dass wir nicht wissen welche Bedeutung die Verkapselung hat
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • Die verschiedenen Problematiken wie Verkapselung, Polymorphismen sprechen für eine schwere Interpretierbarkeit der Studie
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich wird durch eine Veränderung des pH-Wertes auch die Resorption des ASS verändert
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt die Frage, ob ASS nicht im Dünndarm resorbiert wird
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • ASS wird im Magen und Dünndarm resorbiert
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem höheren pH-Wert könnte ASS reduziert aufgenommen werden?
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt, dass die Resorption von ASS durch einen höheren pH-Wert verändert wird
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Auch wenn die Studie mehr Mängel aufweist, wird deshalb Clopidogrel nicht besser für den Magen. Wir haben auch nicht angemerkt, dass in der Schlussfolgerung ASS + PPI (Protonenpumpeninhibitoren) in dieser Beziehung besser ist als Clopidogrel. Wir haben gesagt, dass es dafür einen Hinweis gibt
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Zitiert aus dem Bericht: „ Es liegen Hinweise dafür vor, dass die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers einen höheren Patienten relevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel.“ Dieser Satz impliziert, dass Sie die Studie für belastbar halten. Da bin ich wegen der zusätzlichen Mängel wirklich nicht der Meinung, dass die Studie belastbar ist
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Auch in einer worst-case-Analyse schneidet Clopidogrel nicht besser ab
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie sollte nur als Hinweis berücksichtigt werden und nicht mehr. So wie die Formulierung jetzt lautet, liest jeder heraus, gib dem Patienten einen Protonenpumpenhemmer und lass ihn gehen
Riederer	<ul style="list-style-type: none"> • Grad der Belastbarkeit zwischen TOP 2 und TOP 3 nicht konsistent; vorher war der Grad der Belastbarkeit ziemlich hoch
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Frage, ob Clopidogrel verträglicher ist, geht es um die Frage der Beweislast. Wer muss was belegen?
Winterhalter	<ul style="list-style-type: none"> • Ich halte die Studie auch nicht für belastbar. Es ist glaube ich unbestritten, dass Aspirin gastrotoxisch ist, während für Clopidogrel, keinerlei Beweise irgendeiner gastrotoxischen Wirkung

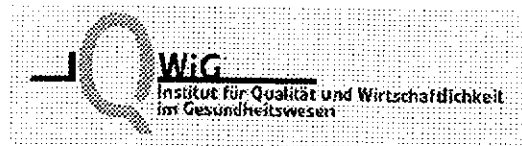
Name	Beitrag
	<p>vorliegen. Woraus ich als Arzt schlussfolgern würde: Wenn ich einen Patienten habe, der offenbar unter Aspirin ein Ulkus entwickelt, würde ich ihm die Noxe wegnehmen. Wenn Sie einen Patienten, der aus anderen Gründen eine Noxe hat, die einen Ulkus auslöst, würden sie ihm diese auch wegnehmen. Da Sie ja eine Alternativtherapie haben, die bzgl. der Aggregationshemmung gleich mindestens aber als gleichwertig anzusehen ist, ist das aus meiner Sicht die logische Schlussfolgerung</p>
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Korrekterweise sind sehr viele Konjunktive in den Ausführungen enthalten
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt noch einmal die Gastrototoxizität von ASS; außerdem sollten zwei klinische Situationen unterschieden werden: <ol style="list-style-type: none"> 1. die Reinduktion einer Ulkusblutung nach vorheriger Blutung 2. die Induktion eines Magenulkus ohne vorherige Blutung In Bezug auf Herrn Wille: Auch bei einer worst-case-Analyse machen alle Mängel die Studie nicht belastbar
Schwertfeger	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Ulkustherapie ist eine Behandlungsdauer von 8 Wochen mit einem PPI vorgesehen; über einem Zeitraum von 1 Jahr gibt es keine Therapieempfehlungen und Zulassung
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis darauf, dass eine Off-Label Anwendung nicht untypisch ist
Diener	<ul style="list-style-type: none"> • Gratuliert zum Bericht und verlässt die Anhörung aus Zeitgründen
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Formulierungsänderung im Bericht kann erst erfolgen, wenn die Überlegenheit von Clopidogrel gezeigt wurde
Ringleb	<ul style="list-style-type: none"> • CAPRIE zeigt Unterschiede und einen Vorteil bei Clopidogrel.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • ASS wird mit der angegebenen hohen Dosis von 325 mg in Deutschland kaum angewendet.
Zierhut	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine ASS Unverträglichkeit zeigten, wurden vorab aus der Studie ausgeschlossen, was die Studie zu Ungunsten von Clopidogrel verschiebt
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Die Qualität der Ereignisse ist nicht so belastbar wie die Ergebnisse aus der Chan-Studie, da die SAEs (severe adverse events) nur gemeldet wurden
Winterhalter	<ul style="list-style-type: none"> • Die SAEs wurden wie in klinischen Studien üblich sehr ernsthaft gesammelt; diese Daten sind deshalb sicherlich belastbar; außerdem erfolgte auch ein Monitoring etc., wie bei den Zulassungsrichtlinien üblich
Krekler	<ul style="list-style-type: none"> • Dass bei Chan ca. 70% der Läsionen an gleicher Stelle wieder auftreten wie die primäre Blutung, spricht eher für eine nicht ausgeheilte Primärläsion. Dies ist ein Mangel der Chan-Studie,

Name	Beitrag
	wenn bei Primärläsionen TAH eingesetzt werden, da Patienten erneut Blutungen erleiden werden. Zeitabhängigkeit spielt hier eine Rolle für den Ereignisseintritt
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Bei endoskopischen Untersuchungen finden sich Rezidive oft an der gleichen Stelle. Die Patienten wurden vorher endoskopiert und wiesen kein Ulkus auf
Paar	<ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich bei Chan um eine Studie zur Re-Induktion und nicht um eine Studie zur gastrointestinalen Verträglichkeit
Wille	<ul style="list-style-type: none"> • Auch dieses wäre wichtig für Clopidogrel
Winterhalter	<ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel ist nicht gastrotoxisch
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Formulierung für den Abschlussbericht: Bei Patienten mit einer stattgehabten Ulkusblutung kein Beleg für eine Überlegenheit einer Clopidogrel-Behandlung mit/ohne PPI gegenüber einer ASS + PPI-Therapie bzw. bei einer Ulkus-Blutung unter PPI-Behandlung konnte keine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS belegt werden
TOP 4	Verschiedenes
Winterhalter	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenüber dem G-BA sollte der Hinweis erfolgen, dass es sich bei dem vorliegenden Bericht nur um einen Teilaspekt von Clopidogrel handelt und ein weiterer Bericht erstellt wird. Der G-BA sollte sich bei einer Stellungnahme auf das vollständige Paket beziehen
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt, dass es sich um einen Teilaspekt handelt. Die Berichte unterliegen aber generell einer Änderung, so dass es evtl. schon Ende des Jahres zu einer Nachbearbeitung kommen könnte, sofern neue relevante Studien vorliegen
	<ul style="list-style-type: none"> • Da keine weiteren Fragen mehr gestellt werden, wird die Anhörung um 13.15 Uhr beendet

ANHANG G: SCHRIFTLICHE STELLUNGNAHMEN

Nr.	Stellungnahmen
1	Prof. Diener
2	Prof. Hacke
3	Prof. Hasford
4	PD Dr. Paar
5	Herr Carels, Dr. Riederer, Dr. Schwertfeger, Sanofi Aventis
6	Prof. Einhäupl
7	Dr. Krekler, Dr. Winterhalter, Dr. Zierhut, Bristol-Myers Squibb
8	Prof. Diehm, Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V.
9	Herr Pfeiffer, AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverband e.V.
10	Herr Manz

1 Prof. Diener



EINGEGANGEN
Eingangsstempel
21. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

A04 - 01A

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1.	 Universitätsklinikum Essen Anstalt des öffentlichen Rechts Universitätsprofessor Dr. med. Hans Christoph Diener Direktor Klinik für Neurologie Hufelandstraße 55 · D-45122 Essen Tel. (02 01) 7 23 - 24 60 Fax (02 01) 7 23 - 59 01 h.diener@uni-essen.de
2.	
3.	

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name:
Institution:
Anschrift:
Tel./Fax-Nr.:
E-Mail-Adresse:

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)



Prof. Dr. H.C. Diener, Neurologische Univ.-Klinik
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

PROF. DR. H. C. DIENER F.A.H.A.

DIREKTOR DER NEUROLOGISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK ESSEN

Hufelandstr. 55

D-45122 Essen

Tel. 0201/723-2460 oder -2461

Fax 0201/723-5901

E-mail: h.diener@uni-essen.de

www.uni-essen.de/neurologie

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

Dillenburg Str. 27

51105 Köln

Datum und Zeichen Ihres Schreibens

Mein Zeichen
Prof. Diener/eb

Essen,
20.04.2006

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

mit großem Interesse habe ich den Vorbericht: Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen Version 1.0 im Internet gelesen. Entsprechend der Kommentierungsmodalitäten Ihres Hauses möchte ich hierzu kurz Stellung nehmen. Den geforderten Conflict of Interest füge ich bei.

Sollte es zu einem Anhörungsverfahren kommen, so bin ich gerne bereit zu den unten angesprochenen Punkten ausführlicher Stellung zu nehmen.

Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Das Institut hat die relevante Literatur zur Fragestellung hinreichend berücksichtigt.

Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Nach meiner Einschätzung hat das IQWiG eine sehr sorgfältige und umfangreiche Analyse der Datenlage vorgenommen. Ich möchte Ihnen und Ihren Mitarbeitern dazu ausdrücklich gratulieren. Die vom Institut angewandte Methodik (es wurden nur Subgruppenanalysen akzeptiert, die sich auf die zum Einschluss führende Erkrankung beziehen) hat dazu geführt, daß nur bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion vaskulärer/thrombembolischer Ereignisse gesehen wird. Für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und mit koronarer Herzkrankheit ist ein solcher Zusatznutzen nicht nachgewiesen. Mag diese Vorgehensweise methodisch vertretbar sein, so erscheint sie mir unter klinischen Gesichtspunkten problematisch. Das Vorgehen impliziert, dass die Subgruppen klinisch klar disjunkt sind.

In einer jüngst von uns abgeschlossenen prospektiven Untersuchung an über 800 Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall konnten wir zeigen, dass ca. 10% aller Patienten bereits eine klinisch manifeste periphere arterielle Verschlusskrankheit haben und ca. die Hälfte der Patienten bereits einen pathologischen ABI-Wert unter

0.9 aufweisen (SCALA Studie, Publikation eingereicht). Folgt der neurologisch tätige Arzt der Einschätzung des IQWiG, dass Patienten nach einer cerebralen Ischämie keinen Zusatznutzen von der Clopidogrelgabe haben, so würden bei nicht routinemäßig durchgeführter ABI Messung viele Patienten mit einer begleitenden PAVK übersehen werden. Angesichts dieser offensichtlich nicht unerheblichen „Schnittmenge“ im klinischen Alltag stellt sich meines Erachtens die Frage ob die strikte Trennung zwischen den einzelnen Subgruppen wie sie im IQWiG Bericht vorgeschlagen wird, sich so halten lässt. Dies gilt auch unter dem Aspekt, dass das Institut das Atherothrombosekonzept als solches akzeptiert.

Das IQWiG stellt in dem Vorbericht desweiteren fest „...dass kein Nachweis dafür vorliege, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führe“. Ich stimme dabei mit Ihnen überein dass es zu dieser Fragestellung keine Daten aus klinischen Studien gibt. Ich gehe davon aus, dass dies nicht bedeutet, dass das IQWiG ausschliesst, in dieser Situation Patienten eine alternative Thrombozytenfunktionshemmung anzubieten. In der aktuellen Beratungssituation empfindet der Patient sich als Therapieversager und erwartet Therapiealternativen. Ihre Mitarbeiter und Sie haben wahrscheinlich bereits die aktuellen Leitlinie „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG), die unter meiner Federführung herausgegeben wurde zur Kenntnis genommen (1). Wir empfehlen hier ein Scoring der Patienten im Hinblick auf das Rezidivrisiko vorzunehmen. Grundlage des vorgeschlagenen Risikoscores sind post-hoc Analysen der CAPRIE Studie (2). Ich stimme der Einschätzung des Instituts selbstverständlich zu, dass deartige Analysen nicht den Evidenzgrad randomisierter Studien haben. Wir konnten uns jedoch im Gegensatz zum IQWiG nicht dazu entschließen, die Ergebnisse solcher Analysen komplett bei Handlungsempfehlungen zu ignorieren. Erleiden Patienten unter ASS ein erneutes ischämisches Ereignis und liegt das Rezidivrisiko gemessen an dem erwähnten Score über 4% so wird eine Fortsetzung der Prophylaxe mit ASS nicht empfohlen, sondern ein Wechsel auf eine andere Form der Thrombozytenfunktionshemmung z.B. mit Clopidogrel. Unter klinisch-neurologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten sollte auch das IQWiG nicht indirekt eine Fortsetzung der Sekundärprophylaxe mit einem Medikament propagieren, daß bereits Therapieversagen gezeigt hat.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Siehe hierzu Kommentare unter Punkt 2.

1. Diener H, Allenberg J-R, Bode C, Busse O, Forsting M, Grau A, et al. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A, et al., editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage,. Stuttgart: Thieme; 2005. p. 192-214.
2. Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for secondary prevention of stroke. Expert Opin Pharmacother 2005;6:755-764.

Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

Für Rückfragen stehe ich Ihnen jederzeit zur Verfügung!

Ich verbleibe mit freundlichen und kollegialen Grüßen



Prof. Dr. H.C. Diener

2 Prof. Hacke

EINGEGANGEN
21. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. HACKE, Werner, Prof. Dr.
Direktor Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
- 2.
- 3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Prof. Dr. W. Hacke
Institution: Neurologische Univ.-Klinik Heidelberg
Anschrift: Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
Tel./Fax-Nr.: +49+ (0) 6221 56 82 11
E-Mail-Adresse: neurologie a med.uni-heidelberg.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Stellungnahme IQWiG
Auftragsnummer A04/01-A

20.4.2006

Clopidogrel vs. Aspirin in der Sekundärprophylaxe vasculärer Erkrankungen

Die Bewertung von Clopidogrel vs. Aspirin in der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse hat sich nicht nur auf das statistische Gesamtergebnis der CAPRIE Studie bezogen, sondern auch die Subgruppenanalyse der peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten mit in die Bewertung einbezogen und positiv eingeschätzt.

Die Berücksichtigung von Subgruppenanalysen aus großen randomisierten Studien wird kontrovers diskutiert. Neben sehr klaren statistisch-theoretischen Aussagen darüber, dass solche Subgruppenanalysen nur mit großer Zurückhaltung und unter Anwendung besonders hoher statistischer Anforderungen durchgeführt werden sollte, setzt sich in der Praxis immer mehr durch, über Subgruppenanalysen sogenannte Responder von Non-Responders zu unterscheiden, was gerade bei marginal signifikanten Ergebnissen für Gesamtpopulationen von klinischer und medizin-ökonomischer Bedeutung ist.

Da her ist es zu begrüßen, dass die PAD-Subgruppe aus der Original CAPRIE Population berücksichtigt wird, wenn gleich dies keine prä-definierte Analyse gewesen ist (obwohl eine inhaltlich valide Analyse, da es sich hierbei um eine speziell definierte Gruppe von Patienten mit klar umschriebenen Einschlusskriterien gehandelt hat).

Alleerdings ist es dann auch konsequent, weitere Subgruppenanalysen in die Diskussion mit einzubeziehen, besonders wenn sie sich durch sehr saubere und anspruchsvolle Methodik auszeichnen. Ich beziehe mich hierbei auf die Arbeit, für die mein Mitarbeiter, Herr OA Dr. Peter Ringleb als Erstauteur und ich als Senior-Autor verantwortlich zeichnen, (Stroke 2004), in der wir die differenzielle Wirksamkeit von Clopidogrel vs. Aspirin bei Patienten mit Vorgeschichte ischämischer Ereignisse, die nicht Index-Ereignis für die Aufnahme in die Studie gewesen sind, nachgewiesen haben.

Diese Subgruppenanalyse stammt aus einer positiven Gesamtstudie, der CAPRIE Studie. Die methodische Besonderheit dieser Studie war, dass wir, zusammen mit den Kollegen aus der Cleveland Klinik, die gesamte Datenbasis von CAPRIE mit Hilfe einer multivariaten Analyse auf Prädiktoren für hohe Event-Raten untersucht haben. Dies geschah, wohl gemerkt, an den geblindeten Daten der Gesamtpopulation. Bei dieser multivariaten Analyse kamen als Prädiktoren vor Risikofaktoren, unabhängig von Art der Behandlung, folgende Faktoren heraus:

- Diabetes
- Behandlung mit Cholesterin senkern
- anamnestiche Angabe einer kardialen Bypass-Operation und
- anamnestiche Angabe eines früheren Schlaganfalls oder

- eines früheren Myokardinfarktes, der dem qualifizierenden Ereignis für die Aufnahme in CAPRIE vorhergegangen war.

In den letztgenannten Fällen war also das qualifizierende Ereignis bereits ein Rezidiveignis. Solche Patienten haben, inhaltlich und pathophysiologisch gut nachvollziehbar, ein höheres Rezidivrisiko als Patienten ohne dieses Merkmal.

Erst dann, in einem zweiten Schritt, wurde der Wirksamkeitsvergleich zwischen Clopidogrel und Aspirin in diesen Patientengruppen untersucht. Im Folgenden beziehe ich mich ausschließlich auf die Patienten mit Vorgeschichte von Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall.

Verglichen mit der CAPRIE Gesamtpopulation liegen die 1-Jahres- und 3-Jahres-Ereignisraten für den primären Endpunkt mit 9% und 22% in der Gesamtgruppe deutlich über denen, die in CAPRIE beobachtet wurden.

Es ist festzuhalten, dass, obwohl dies nicht eine stratifizierte Subgruppe gewesen ist, die Patientenzahlen in den Behandlungsgruppen mit 2.249 vs. 2.247 nahezu identisch groß sind. Auch die demographischen Daten sind, wie man der beigefügten Veröffentlichung entnehmen kann, sehr gut vergleichbar.

Die absolute Risiko-reduktion für 1 Jahr und 3 Jahre in den beiden Behandlungsgruppen ist mit 1,4% (1 Jahr) bzw. 3,4% (3 Jahre) etwa dreimal so hoch ist wie in der CAPRIE-Gesamtpopulation und für beide Zeitpunkte statistisch signifikant ist.

Ich halte es für wichtig, diese statistisch und methodologisch sauber durchgeführte post-hoc Analyse zu berücksichtigen. Post-hoc bedeutet nicht immer, dass aus einer unklaren Datelage Teilspekte herausgefiltert werden sollen:

Im vorliegenden Fall war es genau umgekehrt – die Gesamtstudie ist schon positiv, und es wird versucht herauszufinden, durch welche Patientengruppen diese positiven Effekte tatsächlich getragen werden.

Die Analyse dient also der Identifikation von Patienten, die in besonderer Weise einen Nutzen der Therapie haben. Gewissermaßen im Gegenzug kann man so auch Patientengruppen definieren, die einen sehr geringen oder keinen Vorteil von der Behandlung haben: auch dies ist sicher von klinischem und medizinökonomischem Interesse.

Ich darf noch einmal die wesentlichen Punkte zusammenfassen:

- Die Post-hoc Analyse der Patientengruppen mit früheren ischämischen Ereignissen basiert nicht durch entblendete Daten getriggerte Identifikation von Subgruppen, sondern auf einer Identifikation von Prädiktoren hoher Rezidivrate, die aus dem Gesamtdatenpool geblendet mit multivariater Statistik identifiziert wurden.
- Dass diese identifizierte Subgruppe auch pathophysiologisch Sinn macht, unterstreicht die inhaltliche Validität der Subgruppenanalyse.

- Die Patientenzahlen sind mit über 2.200 Patienten pro Arm ausreichend groß, um zufälligen Unterschiede vorzubeugen, wie es sich auch durch die demographischen Daten darstellt.
- Die Event-Raten sind deutlich höher als in der CAPRIE Gesamtpopulation und die Risiko-reduktion für mit Clopidogrel behandelte Patienten sowohl im Ein- als auch im Dreijahreszeitraum, dreifach höher als in der CAPRIE Gesamtpopulation und statistisch signifikant. Schließlich haben diese Analysen auch ihren Widerklang in den europäischen Richtlinien zur Schlaganfallprävention (EUSI 2003) gefunden.

Prof. Dr. W. Hacke

Literatur

Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ (2001)
Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery
Circulation 103 (3): 363-8

Bhatt DL, Marso S, Hirsch A, Ringleb A, Hacke W, Topol EJ (2002)
Amplified Benefit of Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Diabetes
Melitus
The American Journal of Cardiology 90: 625-627

Hacke W, Kaste M, Olsen T, Orgogozo J-M, Bogousslavsky J, for the European
Stroke Initiative Executive Committee (2003)
European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management
The European Stroke Initiative Writing Committee
Cerebrovascular Diseases 16: 311-337

Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W (2004)
Benefit of Clopidogrel over Aspirin is amplified in patients with a history of
ischemic events
Stroke 35 (2): 528-532

3 Prof. Hasford

EINGEGANGEN

24. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der
Sekundärprophylaxe vasculärer Erkrankungen
- Vorbericht - Auftrag A04-01A

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Prof. Dr. Joerg Hasford

2.

3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name:

Univ.-Prof. Dr. Joerg Hasford

Institution:

LUDWIG-MAXIMILIANS UNIVERSITÄT

Anschrift:

IBE Institut für Medizinische Informations-
verarbeitung, Biometrie u. Epidemiologie

Tel./Fax-Nr.:

MARSHALLSTR. 15 · D-81337 MÜNCHEN
Tel. 089 - 70 95 74 80 · Fax 089 - 70 95 74 82

E-Mail-Adresse:

Email: has@ibe.med.uni-muenchen.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“

Auftrag A04-01A

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Entfällt

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die im Vorbericht auf den Seiten 56, 75, 76 und 78 erfolgten Bewertungen der Ergebnisse der CAPRIE-Studie mit besonderer Berücksichtigung der Untergruppenanalysen.

Hier wird im Vorbericht geschlussfolgert: „ Der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Clopidogrel und ASS hinsichtlich des prädefinierten, primären Kombinationsendpunkts gelingt in der Studie CAPRIE 1996 letztlich nur bei Patienten mit pAVK.“ (S.76) und: „ Im Vergleich zu ASS hat die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit symptomatischer pAVK einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thrombembolische Ereignisse. Für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist ein solcher Zusatznutzen von Clopidogrel nicht nachgewiesen.“ (S.78).

Diese Schlussfolgerungen sind weder vom Prüfplan der CAPRIE-Studie noch methodisch gerechtfertigt.

Der Prüfplan der CAPRIE-Studie (Version N11.1 – 26 November 1991) sah eine ITT-Auswertung des Gesamtkollektivs aller randomisierter Patienten als Primärauswertung vor (S.26): „The principal analysis will, however, be the unadjusted intention-to-treat comparison of the first post-randomization occurrence of ischemic stroke, myocardial infarction, or vascular death.“ Entsprechend erfolgte auch die Fallzahlschätzung: „ Although patients are recruited with one (or more)) of a variety of conditions reflecting an underlying atherosclerotic process and are at varying risk for the main outcome, it is anticipated that all patients will experience a similiar relative risk reduction between clopidogrel and aspirin. A primary analysis is planned which will pool the diagnosis-specific treatment effects into a single statistical estimate of benefit, and an associated test.(S.28) und: „ With a total recruitment of 15,000 patients this study will have sufficient power (90%) to detect an overall risk reduction of about 12% with an intention-to-treat analysis. (S.29). Zwar gab es unbestreitbar auch den Wunsch in präspezifizierten Untergruppen Behandlungseffekte zu untersuchen (wobei davon ausgegangen wurde, dass diese in allen drei Untergruppen in der Richtung des Effektes mit dem Gesamtergebnis übereinstimmen), aber es wurde

auch darauf hingewiesen, dass in den Untergruppen nur größere Effekte zuverlässig erkannt werden könnten. Der Hauptgrund für die nach Indexerkrankung stratifizierte Randomisierung ist jedoch ganz klar der Wunsch eine Strukturgleichheit, d.h. Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen bzgl. dieses Merkmale (ZVK, KHK und pAVK) zu erhalten. Entsprechend heisst es im Prüfplan: „ Although prior stratification by Clinical Centers and by the three clinical disorders, together with the randomisation process itself, will tend to produce treatment groups of similar inherent risk, the groups will be described and compared in terms of major prognostic factors.“ (S.25). Dies alles entspricht guter biometrischer Praxis bei der Planung randomisierter Studien und gibt in keiner Weise Anlass davon auszugehen, dass primär Behandlungseffekte in Untergruppen der Gesamtstudie untersucht werden sollten. Es ist vielmehr so, dass nie geplant war, in den einzelnen Diagnose-Untergruppen statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, denn dafür war die Power der statistischen Tests in den Untergruppen erwartbar zu gering.

Die primäre ITT-Auswertung der CAPRIE-Studie zeigt - auch nach Aussage des Vorberichts - eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die mit Clopidogrel behandelten Patienten. Diese Risikoreduktion kann jetzt aber nicht - wie im Vorbericht geschehen - methodisch nur auf die Patienten der pAVK- Untergruppe begrenzt werden mit dem Argument, nur in dieser Untergruppe sei der Unterschied zwischen Clopidogrel und Aspirin zusätzlich auch noch, d.h. ein zweites Mal, statistisch signifikant gewesen, in den anderen zwei Untergruppen aber nicht. Wie bereits ausgeführt waren diese Untergruppen-Analysen nicht primäres Ziel der CAPRIE-Studie und die Tests verfügten demzufolge nicht über eine adäquate Power. Würde man dieser Argumentation des Vorberichts folgen, so hieße das, dass in stratifiziert randomisierten Studien (d.h. in sehr vielen randomisierten Studien) nicht mehr die primär indizierte ITT-Auswertung der Gesamtgruppe zählt, sondern dass die Auswertung innerhalb der Strata den Ausschlag gibt. Sollte diese Auffassung des Vorberichts Schule machen so dürften sich erhebliche Folgen für die Studienplanung ergeben, denn eine stratifizierte Randomisierung ginge dann mit erheblichen Risiken einher.

Ein weiteres Argument gegen die im Vorbericht geäußerte Auffassung ist, dass aus dem Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht auf das Fehlen eines Unterschieds (hier: überlegene Wirksamkeit von Clopidogrel) geschlossen werden darf. Dies gilt umso mehr auch unter dem Aspekt, dass auch die Patienten mit einer ZVK in der Anamnese eine relative Risikoreduktion aufweisen und die Gruppe der Patienten mit KHK nicht eindeutig von den anderen Untergruppen getrennt werden kann. Die Bedeutung dieses Fehlers II. Art sollte hier keiner weiteren Erläuterung bedürfen.

Des weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die 95%-Konfidenzintervalle der relativen Risikoreduktion der drei Diagnose-Untergruppen deutlich überlappen. Somit ist die Annahme einer vergleichbaren (lediglich in der pAVK-Gruppe am stärksten ausgeprägten) Risikoreduktion angezeigt.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die ITT-Auswertung der Gesamtgruppe die primäre und ausschlaggebende Auswertung der CAPRIE-Studie darstellt. Sie war das erklärte Ziel der Studie und darauf basierte auch die Fallzahlschätzung. Die stratifizierte Randomisierung hatte primär zum Ziel bzgl der Indexerkrankungen eine Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen sicher zu stellen. Die überlegene Risikoreduktion unter Clopidogrel darf nicht auf ein einzelnes Randomisierungsstratum begrenzt werden mit dem Argument in den beiden anderen Strata sei keine statistische Signifikanz erreicht worden. Eine doppelte Signifikanz, d.h. bei der ITT-Auswertung und in den Randomisierungsstrata zu verlangen entspricht nicht den anerkannten Regeln der statistischen Auswertung randomisierter Studien. Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie gelten daher für die Gesamtheit der in CAPRIE eingeschlossenen Patienten.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

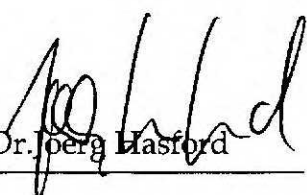
Über das Vorgehen bei der statistischen ITT-Auswertung randomisierter Studien herrscht heute unter Fachleuten weitgehend Einigkeit und so befindet man sich hier auf vergleichsweise festem Boden. Ganz anders sieht es im Bereich der Untergruppenanalysen und Bewertung deren Aussagekraft aus. Hier reicht das Spektrum von totaler Ablehnung bis hin zur Auffassung, dass wenn bestimmte Kriterien erfüllt würden, diese auch aus methodischer Sicht zulässig seien. Sehr häufig wird gefordert (z.B. PM Rothwell, Lancet 2005;365:176-186 inkl. references), dass bei der Bewertung von Untergruppenanalysen medizinisch-klinische und/oder grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse mit einzubeziehen sind (i.d.S. ob diese für oder gegen die Richtigkeit der Untergruppenanalysergebnisse sprechen).

Dieser Forderung wird in dem Vorbericht nicht entsprochen.

Es ist verständlich, dass aus klinischer Sicht versucht wird aus einer derart großen Studie wie CAPRIE zusätzlichen, ursprünglich nicht geplanten, Erkenntnisgewinn zu ziehen. Natürlich möchte man genauer verstehen ob und weshalb bestimmte Patienten in besonderem Maße (oder weniger ausgeprägt) von einer gegebenen Therapie profitieren. Es ist allerdings dringend davor zu warnen bei gleichgerichteten Therapieeffekten in einzelnen Untergruppen Überinterpretationen vorzunehmen. Die bereits erwähnte Arbeit von Rothwell enthält eine eindrucksvolle Liste von Fehlurteilen im Sinne von 'fehlender Wirksamkeit' in bestimmten Untergruppen.

München, den 21. April 2006

Univ.-Prof. Dr. Jörg Hasford



4 PD Dr. Paar



EINGEGANGEN
Eingangsstempel
26. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG / Projektspezifizierung mit Auftragsnummer:
CLOPIDOGREL VERSUS ACETYLSALICYLSÄURE IN DER SEKUNDÄRPROPHYLAXE
VASKULÄRE ERKRANKUNGEN
AUFTRAG A04-01A

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. PD DR. W. DIETER PAAR
ARZT FÜR INNERE MEDIZIN - NEPHROLOGIE
SPEZIELLE INTERNISTISCHE INTENSIVMEDIZIN
2. ZUM WINGERTSBERG 3a
53125 BONN
- 3.

Kontakt- und weitere Nachrichten:

Name: PD DR. W. DIETER PAAR
Institution:
Anschrift: ZUM WINGERTSBERG 3a 53125 BONN
Tel./Fax-Nr.: 0228/250724 0228/2599754
E-Mail-Adresse: w.d.paar@t-online.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

PD Dr. med. Dieter Paar
Arzt für Innere Medizin – Nephrologie
Spezielle Internistische Intensivmedizin
Zum Wingertsberg 3a
53125 Bonn

Stellungnahme zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure (ASS) in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 27. März 2006

Hiermit nehme ich zum o.g. Vorbericht wie folgt Stellung.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
entfällt

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

In seinem Vorbericht bewertet das IQWiG u.a. auch vergleichend die Verträglichkeit von ASS und Clopidogrel. Aufgrund der bekannten pharmakologischen Eigenschaften von ASS ist in diesem Zusammenhang die Ulzerogenität im Rahmen der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse von großer Bedeutung.

Das IQWiG stellt bereits einleitend fest, dass Clopidogrel „von seinen pharmakologischen Wirkungen her nicht im Verdacht steht peptische Ulcera auszulösen oder zu begünstigen“.

Die CAPRIE Studie gibt umfangreiche Informationen zum gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel und ASS.¹ In dieser klinischen Studie mit 19.185 Patienten traten Verdauungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen unter ASS (17,6 %) signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel (15,0 %). Insgesamt traten gastrointestinale Nebenwirkungen unter ASS (29,82%) signifikant häufiger auf als unter Clopidogrel (27,14%; $p < 0,001$).² Ebenso waren gastrointestinale Blutungen signifikant häufiger unter ASS (alle: 2,66 %; schwere: 0,71 %) als unter Therapie mit Clopidogrel (alle: 1,99 % ; schwere: 0,49 %). Darüber hinaus führten gastrointestinale Störungen bei einem größeren Teil der Patienten in der ASS-Gruppe zum Absetzen des Medikamentes. Ebenso war die Inzidenz von Magen- oder Duodenalulzera unter ASS (1,2 %) höher als unter Clopidogrel (0,7 %).² In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass in der CAPRIE Studie die Patienten mit ASS-Unverträglichkeit bereits ausgeschlossen waren und somit der gastrointestinale Verträglichkeitsvorteil gegenüber ASS in einer unselektierten Population noch deutlich größer sein dürfte.

Die Bewertung der gastrointestinalen Verträglichkeit wird vom IQWiG nicht im wesentlichen aus der CAPRIE Studie abgeleitet, obwohl dieser Studie nur „leichte methodische Mängel“ bescheinigt werde. Die Sicherheitsbewertung basiert hingegen im wesentlichen auf einer Studie der methodisch „grobe Mängel“ attestiert werden. In dieser Studie werden darüber hinaus nicht direkt ASS und Clopidogrel miteinander verglichen, sondern die Kombination von ASS und dem Protonenpumpeninhibitor (PPI) Esomeprazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Clopidogrel untersucht. Die Studie von Chan et al. (2005)³, der das IQWiG „grobe Mängel“ hinsichtlich der Studienqualität attestiert, und deren Ergebnisse als „nicht robust und damit fraglich valide“ bezeichnet werden, ist trotz der festgestellten Defizite Anlass für das Fazit, dass Patienten nach einer Ulkusblutung ASS mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) und nicht das gastrointestinal besser verträgliche Clopidogrel verabreicht werden sollte.

Angesichts der vom IQWiG festgestellten „groben Mängel“, sind wir der Auffassung, dass solche therapeutische Schlussfolgerungen und Empfehlungen aus der Chan Studie sicher

nur mit größter Vorsicht gezogen werden dürfen. Wir halten es für keinesfalls gerechtfertigt, dass diese Studie als Grundlage für strikte Handlungsempfehlungen herangezogen wird. Nach unserer Einschätzung stehen die methodische Wertung der Studie und das Fazit des IQWiGs in krassem Missverhältnis zueinander. Dieser offensichtliche Widerspruch sollte in Anhörungsverfahren thematisiert werden.

Nach unserer Ansicht hat es das IQWiG in seiner Bewertung versäumt, zwei grundsätzlich verschiedene klinische Situationen voneinander zu trennen, nämlich

- die Induktion eines Magenulkus ohne vorausgehende Ulkuserkrankung oder
- die Reinduktion einer Ulkusblutung nach bereits stattgehabter Ulkusblutung.

Wir möchten im Folgenden unter Berücksichtigung dieser gebotenen Differenzierung eine vergleichende Bewertung der gastrointestinalen Verträglichkeit von Clopidogrel und ASS vornehmen.

Wie vom IQWiG korrekt ausgeführt, besteht bei Clopidogrel im Gegensatz zu ASS keine pharmakologische Eigenschaft, die Grund zu der Annahme gäbe, dass die Induktion eines Magenulkus begünstigt werden könnte. Dies ist auf eine fehlende direkte mukosale Schädigung und eine fehlende Beeinflussung der PG E₂-Produktion durch Clopidogrel zurückzuführen. Klinische Evidenz hierzu liefert eine Untersuchung an 18 gesunden Probanden, die zeigt, dass eine kurzzeitige Behandlung mit 75 mg/d Clopidogrel pro Tag nicht zu relevanter Erosionen der Magenschleimhaut führt. Im Gegensatz dazu traten in der mit ASS (325 mg/Tag) behandelten Gruppe bei 11 von 18 Probanden Erosionen der Magenschleimhaut auf.⁴ Dies spiegelt sich auch in den eingangs zitierten Ergebnissen der CAPRIE-Studie wider. Aus den pharmakodynamischen Eigenschaften von Clopidogrel in Verbindung mit den Ergebnissen aus einer großen Studienpopulation lässt sich schlussfolgern, dass Clopidogrel im Vergleich zu ASS mit einem signifikant geringeren Risiko behaftet ist, ein Magenulkus bei Patienten ohne vorausgehende Ulkuserkrankung auszulösen.

Diese Aussage muss nicht zwangsläufig für die Induktion einer erneuten Ulkusblutung nach bereits stattgehabter Blutung zutreffen. In der Literatur werden folgende Hauptrisikofaktoren für eine erneute Blutung beschrieben: Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR), aktive Ulkuserkrankung, Lokalisation des Ulkus und eine Helicobacter pylori-Infektion.⁵ Die pharmakologisch bedingte bessere mukosale Verträglichkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS hat zur Empfehlung geführt nach einer Ulkusblutung unter ASS auf Clopidogrel zu wechseln.⁶ In der Studie von Chan et al. wurde dieses Konzept mit folgendem Studiendesign prospektiv untersucht. Es wurden 320 Patienten eingeschlossen, die unter ASS eine gesicherte Ulkus-Blutung erlitten hatten. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Hochrisikopatienten, die 8 Wochen nach einer Ulkusblutung und Behandlung bis zur kompletten Ulkushheilung, inklusive H. pylori-Eradikation, in die Studie eingeschlossen wurden. Im Ergebnis trat nach dem 12-monatigen Beobachtungszeitraum unter Clopidogrel bei 13 Patienten (8,6 %) und unter 80 mg/d ASS und Protonenpumpeninhibitor - PPI (2 x 20 mg Esomeprazol) bei einem Patienten (0,7 %) eine erneute Ulkusblutung auf. Aus diesen Ergebnissen leiten die Autoren die Empfehlung ab, bei Patienten mit gastrointestinaler ASS-Unverträglichkeit die Kombination von ASS plus PPI anzuwenden.³

Über die vom IQWiG bereits herausgearbeiteten methodischen Mängel hinaus, weist die Chan-Studie weitere, gravierende Schwächen auf.

In der Studie wurde die Studienmedikation Clopidogrel und ASS in blaue Kapseln verpackt, um die Verblindung zu gewährleisten. Die Publikation enthält keine Informationen über die Freisetzungskinetik aus den Kapseln. Die Verkapselung der Studienmedikation könnte zu einer veränderten Pharmakokinetik im Vergleich zu den kommerziellen Präparaten geführt haben. ASS durchdringt die mukosale Barriere und schädigt die Epithelzellen der Magenschleimhaut direkt. Dieser Effekt könnte durch die Verkapselung verringert worden sein.⁷

Darüber hinaus ist bekannt, dass die Galenik in Abhängigkeit vom Hauptfreisetzungsort die systemische Verfügbarkeit von ASS beeinflusst. Sagar et al. fanden, dass die Area Under Curve (AUC) von 500 mg ASS mit einer enteral freisetzenden Galenik nur 56 % verglichen mit 325 mg einer normalen ASS-Formulierung beträgt.⁸ Sowohl der therapeutische thrombozytenaggregationshemmende Effekt von ASS als auch der toxische Effekt auf die Magenschleimhaut werden über die Hemmung von COX-1 vermittelt.⁹ Eine Verkapselung, die eine enterale anstelle einer gastralen Resorption bewirkt, würde somit zu einer verminderten COX-1 Hemmung und konsekutiv zu einer verminderten gastrischen Toxizität führen. Darüber hinaus ist bei einer derart veränderten Pharmakinetik natürlich auch völlig unklar, ob möglicherweise die therapeutische Wirksamkeit im Hinblick auf die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse durch die Verkapselung beeinflusst worden ist.

Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist die ausschließliche Untersuchung einer asiatischen Population, da es pharmakogenetische Unterschiede zwischen Asiaten und anderen ethnischen Gruppen gibt. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei Kaukasiern ein funktioneller SNP des COX-1-Genlokus besteht.¹⁰ Diese genetische Variante des COX-1-Genlokus spielt eine wichtige Rolle in der ASS-induzierten Toxizität, insbesondere im Magen. Weiterhin wird Esomeprazol hauptsächlich über Cytochrom P450 (CYP) 2C19 und zu einem geringeren Teil über CYP3A4 metabolisiert. Die genetische Variabilität von CYP2C19 zwischen Asiaten (14 bis 15% poor metabolizer)^{11,12} und Kaukasiern (2.1%)¹³ könnte möglicherweise eine große Rolle bei der Wahl der richtigen Dosis von Esomeprazol spielen. Die von Chan gewählte Dosis von 2 mal 40 mg Esomeprazol ist ohnehin bereits als ungewöhnlich hoch anzusehen. Aufgrund der genetischen Variabilität ist davon auszugehen, dass in die Chan Studie viele poor metabolizer eingeschlossen wurden. Für sie wäre die Esomeprazol Dosis somit sicher nicht nur **ungewöhnlich hoch** sondern **extrem hoch** gewählt gewesen.¹⁴ Das IQWiG hat es versäumt diese zusätzlichen methodischen Schwächen der Chan Studie mit zu berücksichtigen. Dies sollte dringend möglichst rasch nachgeholt werden. Pharmakokinetische und pharmakogenetische Faktoren dürfen nicht unberücksichtigt bleiben.

Das Institut sollte i. S. der Patienten auch berücksichtigen, dass die Bewertung dieser rein auf einen Nebenwirkungsaspekt ausgelegten, methodisch schlecht durchgeführten Studie direkte Konsequenzen für die Sekundärprävention von Hochrisikopatienten mit einer Atherothrombose haben kann. Entscheidet sich der Arzt aufgrund der Bewertung der Chan Studie durch das IQWiG bei einem PAVK Patienten mit einer Z.n. einer Ulkusblutung ASS statt Clopidogrel einzusetzen, so enthält er dem Patienten den Thrombozytenfunktionshemmer vor, für den das IQWiG einen patientenrelevanten Zusatznutzen beschreibt.

Zu den bereits zitierten Mängeln der Studie kommen offensichtlich Imbalancen hinsichtlich bestehender Risikofaktoren hinzu. Es ist fraglich, ob hier ausreichende Adjustierungen vorgenommen wurden. So erhielten zwei Patienten in der Clopidogrel-Gruppe NSARs, obwohl dies eigentlich ein Ausschlusskriterium war! Des weiteren zeigt der Vergleich der Studienpopulationen eine Ungleichverteilung bezüglich Rauchen und Alkoholkonsum zu Ungunsten der Clopidogrel-Gruppe: beide Faktoren beeinflussen die Ulkuskrankheit bekanntermaßen nachteilig.¹⁵ Das Wiederauftreten einer Ulkusblutung an gleicher Stelle wie die Primärläsion in 71,4 % aller Fälle spricht darüber hinaus für eine noch nicht vollständig ausgeheilte Primärläsion als Konsequenz des offensichtlich zu kurzen Abstands (8 Wochen) zwischen der Erstblutung, dem Absetzen der PPI-Therapie und dem Beginn der Therapie mit Clopidogrel.

Liberopoulos et al. halten den Vergleich von ASS plus PPI mit einer Clopidogrel-Monotherapie bei diesen Hochrisikopatienten sogar für ethisch bedenklich. Chan et al. haben ausschliesslich Hochrisikopatienten mit bereits stattgehabter Ulkusblutung und dem damit verbundenen hohem Risiko für eine erneute Blutung in die Studie eingeschlossen.¹⁵ Selbst wenn die Ergebnisse dieser Studie durch weiterführende Untersuchungen bestätigt werden

sollten, so würden sie in dieser speziellen Hochrisikogruppe nicht die Ergebnisse früherer Studien wie der CAPRIE-Studie widerlegen. Letztere Ergebnisse haben eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten ohne prädisponierende Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung gezeigt.

Zusammenfassend kann die Studie von Chan et al. aufgrund der zahlreichen vom IQWiG sorgfältig heraus gearbeiteten und der zusätzlich vorliegenden Mängel lediglich schwache Hinweise dafür geben, dass eine Kombinationstherapie von ASS und PPI gegenüber der Monotherapie mit Clopidogrel bei Hochrisikopatienten mit kürzlich stattgehabter gastrointestinaler Blutung überlegen sein könnte. Die Studie darf keinesfalls Grundlage für strikte Handlungsanweisungen sein. Das IQWiG muss in einer Revision des Vorberichtes dringend klarstellen, dass der behandelnde Arzt neben der Ulkuserkrankung auch die Effektivität der Sekundärprävention der Atherothrombose in die therapeutischen Überlegungen mit einbeziehen sollte. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass das IQWiG für bestimmte Patientengruppen einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS sieht. Für diese Patientengruppen ist selbstverständlich auch die Kombination von Clopidogrel mit einem PPI eine therapeutische Option. Berücksichtigt man die auch vom IQWiG bestätigte bessere Verträglichkeit von Clopidogrel bei intakter Magenschleimhaut, so sind hier möglicherweise deutlich geringere PPI Dosierungen vorstellbar als diejenigen die in der Chan Studie im ASS Arm verwendet wurden.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik entfällt

Literatur

1. CAPRIE Steering Committee; Lancet 1996; 348:1329-39
2. Harker LA et al.; Drug Safety 1999; 21: 325-335
3. Chan FKL et al. ; Engl J Med 2005; 352: 238-44
4. Fork FT et al.; Scand J Gastroenterol 2000; 5: 464-469
5. Hunt RH, Bazzoli F: Aliment Pharmacol Ther 2004;19 Suppl 1:9-16
6. Braunwald E et al.; Circ 2002; 106:1893-1900
7. Ivey KJ. Am J Med 1988; 84: 41-8
8. Sagar KA, Smyth MR.; J Pharm Biomed Anal 1999; 21: 383-392
9. Awtry EH, Loscalzo J; Circulation 2000; 101: 1206-18
10. Haluskka MK et al.; Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 122-30
11. Aoyama N. et al. ; J Gastroenterol 1999; 34 Suppl 11: 80-3
12. Wanwimolruk S.; et al. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 431-5
13. Xie HG et al. Pharmacogenetics 1999; 9: 539-49
14. Sheu, BS et al. Aliment Pharmacol Ther; 2005; 21: 283-8
15. Liberopoulos EN et al. Platelets; 2006;17:1-6.

Bonn, den 24. April 2006



PD Dr. med. Dieter Paar

**5 Hr. Carels, Dr. Riederer,
Dr. Schwertfeger,
Sanofi Aventis**

EINGEGANGEN
Eingangsstempel
25. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe
vaskulärer Erkrankungen
Auftrag A04-01A

Name, Vorname, Titel/Funktion des/dar Stellungnehmenden:

1. Dr. med. Markus Schwertfeger
Medical Advisor sanofi aventis Deutschland GmbH
2. Dr. Heinz Riederer
Director Medical Affairs sanofi aventis Deutschland GmbH
3. Jan Carels
Head of Managed Markets sanofi aventis Deutschland
GmbH

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Dr. med. Markus Schwertfeger
Institution: Sanofi aventis Deutschland GmbH
Anschrift: 10785 Berlin Potsdamer Straße 8
Tel./Fax-Nr.: +49(0)30-2575-2516 Fax +49(0)30-2575-2517
E-Mail-Adresse: Markus.Schwertfeger@sanofi-aventis.com

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Stellungnahme der sanofi-aventis Deutschland GmbH zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ (Auftrag A04-01A) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das IQWiG

Am 4.4.2006 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Vorbericht Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure (ASS) in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ im Internet veröffentlicht. Nach Durchsicht des Vorberichtes stellen wir fest, dass das IQWiG zwar eine ausführliche Bewertung der aktuellen Datenlage vorgenommen hat, aber die angewandte Methodik dazu geführt hat, dass zahlreiche klinisch relevante Analysen und Publikationen nicht hinreichend gewertet wurden. Dies hat zur Folge, dass deswegen Patientengruppen mit lebensbedrohlichen Erkrankungen die bessere Therapie vorenthalten wird, obwohl mit wissenschaftlich validen Methoden ein patientenrelevanter Zusatznutzen nachgewiesen ist.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Zusätzliche, im Vorbericht nicht analysierte prospektive, randomisierte Studien liegen uns nicht vor.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Das Design von CAPRIE reflektiert das pathophysiologisch und epidemiologisch gesicherte Atherothrombosekonzept (generalisierte Gefäßerkrankung mit vielen „cross-Risiken“), und deshalb muss das primäre Gesamt-Studienergebnis im Sinne eines patientenrelevanten Zusatznutzens anerkannt werden:

Epidemiologischer Hintergrund (getABI, SCALA, REACH)

In der Einleitung folgt das IQWiG ausdrücklich dem Konzept, das die „Atherothrombose“ als eine generalisierte Gefäßerkrankung definiert. Sie manifestiert sich zwar zunächst oft nur in einem Gefäßgebiet, tritt aber meist in mehreren Gefäßgebieten gleichzeitig auf und kann später auch dort zu schwerwiegenden atherothrombotischen Ereignissen führen. So ist beispielsweise die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) Ausdruck einer generalisierten Atherosklerose und häufig mit entsprechenden Manifestationen an den Koronararterien bzw. den Carotiden vergesellschaftet.

- Eine große, aktuell in Deutschland durchgeführte epidemiologische Untersuchung (German epidemiological trial on Ankle Brachial Index (getABI)) bestätigt diesen Charakter der „Markererkrankung“. Bei einer Prävalenz der PAVK von 19,8 % hatten 28,9 % dieser PAVK-Patienten bereits einen Myokardinfarkt oder eine KHK und 15 % eine zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Schlaganfall, Revaskularisation). Die PAVK-Patienten wiesen somit in etwa der Hälfte aller Fälle eine zusätzliche Manifestation in mindestens einem anderen Gefäßbezirk auf. Bei zwei Dritteln der Patienten war die Diagnose ein Zufallsbefund, da die PAVK klinisch noch nicht symptomatisch war.¹
- Dieses kardiovaskuläre „Cross-Risiko“ wird auch durch aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall nachdrücklich belegt. In der epidemiologischen prospektiven Querschnittsstudie "Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients" (SCALA) wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil von 852 Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in 85 deutschen zertifizierten Stroke Units (SU) erfaßt.² 10 % der Patienten hatten eine klinisch bereits symptomatische PAVK und 18 % eine klinisch bereits symptomatische koronare Herzkrankheit. Das kardiovaskuläre Risiko wurde mit dem Essen Stroke Risk Score (ESRS) und durch dopplersonographische Bestimmung des Ankle Brachial Index (ABI) bestimmt. Als Hochrisikopatienten (ESRS \geq 3) mit einem jährlichen Schlaganfallrezidivrisiko \geq 4 % wurden 69 % der Patienten identifiziert. Ca. 50 % aller Patienten hatten einen ABI \leq 0,9 und damit eine PAVK.
- Auch eine weitere, aktuell international durchgeführte Studie (REACH-Register) mit über 67.000 Patienten zeigt, dass jeder siebte Patient nach einem Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb eines Jahres ein weiteres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod) erleidet oder wegen vaskulärer Komplikationen hospitalisiert wird. Bei Patienten mit PAVK ist es sogar jeder fünfte Patient. Hat sich die

Atherothrombose bereits in mehr als einem Gefäßbett manifestiert, so verdoppelt sich die jährliche Ereignisrate.³

Sowohl die zitierten deutschen epidemiologischen Untersuchungen als auch die große internationale Studie belegen nachdrücklich die klinische Relevanz des Atherothrombosekonzeptes und des damit verbundenen kardiovaskulären „Cross-Risikos“. Die CAPRIE-Studie wurde gemäß dem Atherothrombosekonzept geplant und durchgeführt und entsprechend relevant ist das primäre Zielkriterium der Studie.

Klinische Ergebnisse von CAPRIE

Die Patienten wurden in diese Studie stratifiziert nach den Hauptmanifestationen der Atherothrombose (Extremitäten, Herz- oder Hirngefäße) eingeschlossen. Die Sekundärprävention erfolgte geblinnet und randomisiert mit ASS oder Clopidogrel. Primäres Zielkriterium war ein kombinierter Endpunkt schwerer atherothrombotischer Ereignisse. Neben vaskulärem Tod gehörten auch Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall zu diesem kombinierten Endpunkt. Auch die nicht-tödlichen Komponenten dieses Endpunktes sind als potentiell lebensbedrohlich zu betrachten und führen oftmals zu einer Defektheilung bis hin zu dauernder Invaldität.⁴

Die CAPRIE Studie zeigt, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion mit Clopidogrel durch Blockade thrombozytärer ADP-Rezeptoren der Hemmung der Thrombozytenfunktion mit ASS statistisch signifikant überlegen ist. Die relative Risikoreduktion (RRR) hinsichtlich des kombinierten Endpunktes betrug 8,7 % ($p=0,043$). Die On-treatment-Analyse der CAPRIE Studie ergab, dass der therapeutische Vorteil von Clopidogrel mit einer RRR von 9,4 % gegenüber ASS bei den per protocol behandelten Patienten sogar noch deutlicher ist.¹ Da in die CAPRIE Studie fast 20.000 Patienten mit verschiedenen Atherothrombosemanifestationen und unterschiedlichen Risikofaktorprofilen eingeschlossen wurden, erscheint es geboten, in weiteren Analysen herauszufinden, welche Patienten in besonderem Maße einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Clopidogrel im Vergleich zum ASS aufweisen. Entsprechende Subgruppenanalysen wurden inzwischen in anerkannten Fachzeitschriften publiziert und auch das IQWiG bezieht Subgruppenanalysen in seine Bewertung ein.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass sich das IQWiG in diesem Zusammenhang in seiner Bewertung ausschließlich auf die zum Einschluss führenden Hauptmanifestation der Atherothrombose (PAVK, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) beschränkt und offensichtlich voraussetzt, dass die 3 Patientengruppen eindeutig voneinander zu trennen sind. Das vom Institut anerkannte Atherothrombosekonzept schließt diese Annahme aus. Patienten, welche aufgrund einer nachgewiesenen PAVK in die CAPRIE Studie eingeschlossen wurden, hatten mit 23,8 % die stärkste RRR gegenüber ASS (4,86 % vs. 3,71 %; $p=0,0028$).¹ Dieses Ergebnis verbunden mit einem signifikanten Interaktionstest führt dazu, dass das IQWiG „bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse“ sieht, wenn Clopidogrel und nicht ASS bei diesen Patienten in der Sekundärprophylaxe verwendet wird. Angesichts des hohen kardiovaskulären „Cross-Risikos“ der PAVK Patienten ist der besonders ausgeprägte Therapieeffekt der überlegenen Thrombozytenfunktionshemmung in dieser Patientengruppe pathophysiologisch gut verständlich.

Patienten, die aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls in die CAPRIE Studie eingeschlossen wurden, zeigen eine RRR von 7,3 % unter Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel verglichen mit ASS. Dies entspricht in etwa der RRR der Gesamtpopulation der CAPRIE Studie, verfehlt jedoch statistische Signifikanz, da die CAPRIE Studie nicht dafür gepowert war, für jede Untergruppe mit verschiedener Hauptmanifestation der Atherothrombose einen Unterschied in der Effektivität der Sekundärprophylaxe mit ASS oder Clopidogrel zu zeigen. Es ist nicht verständlich, warum die sowohl bei PAVK als auch bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bestehende Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS zu vollkommen unterschiedlichen Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich des patientenrelevanten Zusatznutzens führt. Die Studie wurde als Atherothrombosestudie für ein Indikationsübergreifendes Patienten Klientel geplant.

Die Problematik der Interpretation der Ergebnisse entsprechend der zum Einschluss führenden Hauptmanifestation wird besonders bei den Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt

deutlich. Wie in der Originalpublikation in der angesehenen Fachzeitschrift „Lancet“ ausführlich beschrieben, hatten 2144 Patienten der „stroke“ und der „PAVK“ Subgruppe bereits früherer einen Herzinfarkt erlitten (kardiovaskuläres Cross-Risiko!). Werden diese Herzinfarktpatienten zusammen mit den Patienten analysiert, die „nur“ aufgrund eines Herzinfarktes in die CAPRIE eingeschlossen wurden, so ergibt sich eine RRR zugunsten von Clopidogrel im Vergleich zu ASS von 7,4%.¹

Nach unserer Auffassung sind die 3 Patientengruppen allenfalls formal unter methodischen Gesichtspunkten eindeutig voneinander unterscheidbar. Der in CAPRIE einschließende Arzt musste auf dem Patientendokumentationsbogen eine klare Zuordnung treffen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Patientengruppen wirklich disjunkt sind. Es erscheint in keinem Fall gerechtfertigt, einen Zusatznutzen nur bei der Patientengruppe zu sehen, die aufgrund des offensichtlich besonders hohen Cross-Risikos am meisten von Clopidogrel profitiert. Das IQWiG darf keinesfalls davon ausgehen, dass bei allen Patienten mit Z. n. Herzinfarkt oder ischämischem Schlaganfall die begleitende PAVK wirklich diagnostiziert wird. Diesen Patienten würde dann eine Therapie mit einem (möglicherweise lebensrettenden!) Zusatznutzen vorenthalten werden.

Methodisch valide Post-hoc-Analysen ermöglichen nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin die zusätzliche Identifikation von Patientengruppen mit besonders hohem patientenrelevanten Zusatznutzen:

Schon vor Bewertung durch das IQWiG wurde in detaillierten Analysen untersucht, welche der in CAPRIE eingeschlossenen Patientengruppen in besonderem Maße von der Sekundärprävention mit ASS im Vergleich zu Clopidogrel profitierten. In der CAPRIE-Originalpublikation findet sich eine Analyse, die die Annahme stützt, dass Clopidogrel bei Hochrisikopatienten verstärkt wirkt. In den folgenden Analysen wurden besonders Patientencharakteristika untersucht, die über die initiale Hauptmanifestation der Atherothrombose hinausgingen. Die Ergebnisse wurden inzwischen in angesehenen Fachzeitschriften veröffentlicht. Bei diesen Post-hoc-Analysen wurde selbstverständlich darauf Wert gelegt, dass die gewählten Subgruppen ausreichend groß waren und die Analysen durch eine plausible pathophysiologische Rationale begründet waren.

- Bei Patienten, die einen herzchirurgischen Eingriff in der Anamnese hatten, zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit (RRR 36,3 %; $p=0,004$) von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei den Hauptzielgrößen der CAPRIE Studie (tödlicher ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod).⁵ In diese Analyse wurden vom Endpunktkomitee validierte Ereignisse einbezogen.
- In einer weiteren Analyse wurden Patienten mit und ohne Diabetes mellitus miteinander verglichen.⁶ In dieser Analyse wurde zusätzlich die Krankenhausaufnahme mit berücksichtigt. Nach unserer Einschätzung ist dieser Endpunkt sowohl für die Patienten als auch für das Gesundheitswesen relevant. Es wurden die Daten von über 3800 Patienten analysiert. Dabei fand sich eine signifikante Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber von ASS bei den Patienten mit Diabetes mellitus (RRR=12 %; $p=0,042$). Auch wenn diese Analyse aufgrund der Hinzunahme eines klinisch relevanten, aber nicht von einem Endpunktkomitee validierten Endpunktes unter methodisch statistischen Gesichtspunkten als schwächer anzusehen ist, so bedarf jedoch die vollständige Nichtberücksichtigung durch das IQWiG einer eingehenden Erläuterung im Anhörungsverfahren.
- Dies gilt in besonderem Maße auch für die von Ringleb et al. 2004 veröffentlichte Studie.⁷ Die Ergebnisse zeigen eine RRR von 14,9 % unter Clopidogrel gegenüber ASS bei Patienten die bereits einen ischämischen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten ($p=0,045$). Der Nutzen von Clopidogrel ist bei diesen Patienten somit ausgeprägter als im Gesamtkollektiv (RRR 8,7%). Es ist davon auszugehen, dass die meisten dieser Patienten aufgrund des früheren Ereignisses bereits vor Einschluss in die CAPRIE Studie eine Sekundärprävention mit ASS erhalten hatten.

Zusammenfassend ist der offensichtlich rein methodisch bedingte Ausschluss mehrerer klinisch relevanter Post-hoc-Analysen in dem vorliegenden Vorbericht nicht akzeptabel. Die Vorgehensweise des IQWiG hat dazu geführt, dass der Zusatznutzen nur dann gesehen wird, wenn er für eine bestimmte Patientengruppe (PAVK) besonders stark ausgeprägt ist.

Ein quantitativ etwas geringerer Zusatznutzen bei Hochrisikopatienten wurde somit nicht ausreichend berücksichtigt. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass Patienten von der Therapie mit Clopidogrel ausgeschlossen werden, die einen hohen patientenrelevanten Nutzen haben.

Im übrigen widerspricht die Nicht-Berücksichtigung von retrospektiven Subgruppenanalysen den allgemein anerkannten Maßstäben der medizinischen Wissenschaft (vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Dies anerkennt auch der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, der sich in seinem Gutachten 2000/2001 mit den maßgeblichen Beweisanforderungen befasst und zu den „Möglichkeiten und Grenzen der evidenzbasierten Medizin – Grauzonen der ärztlichen Entscheidung“ eindeutig Stellung bezogen hat. Hiernach entsprechen methodisch ordnungsgemäß durchgeführte Subgruppenanalysen den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin.⁸

Die Umsetzung der IQWiG-Bewertung in die Therapie steht im Widerspruch zu aktuellen, wissenschaftlich fundierten Therapierichtlinien:

Der angesprochene Mangel, im Rahmen der Bewertung **alle** Patientengruppen zu identifizieren, die in besonderem Maße von der Gabe von Clopidogrel profitieren, wird auch im Vergleich zu aktuell gültigen Therapierichtlinien deutlich. Das Ziel, Patientengruppen zu identifizieren, die überproportional von der Gabe von Clopidogrel profitieren und damit der individuellen Therapieentscheidung des Arztes mehr Evidenz zu liefern, verfolgten auch Diener et al.⁹ In einer Post-hoc-Analyse der CAPRIE-Population identifizierten sie Risikofaktoren für Patienten, einen erneuten ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Der aus diesen Analysen entwickelte Essen Stroke Risk Score (ESRS) -ein für den Arzt einfach anzuwendendes Risikomodell, mit dem Patienten identifiziert werden können, bei denen Clopidogrel signifikant wirksamer ist als ASS- hat Eingang in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) gefunden: „Bei Patienten mit hohem Risiko (3-6 Punkte) ist Clopidogrel signifikant wirksamer als ASS“.¹⁰ Daraus wird als Behandlungsempfehlung die Gabe von Clopidogrel bei diesen Hochrisikopatienten mit begleitender PAVK abgeleitet.

Wir gehen davon aus, dass diese Bewertungsmängel im weiteren Anhörungsverfahren korrigiert werden. Die Vorgehensweise des IQWiG führt dazu, dass dem Arzt wichtige Hilfestellungen für eine zielgerichtete, individualisierte Therapieentscheidung nicht an die Hand gegeben werden und dass Patienten, die in besonderer Weise von Clopidogrel profitieren, von der Behandlung ausgeschlossen bleiben.

Die methodische Beurteilung der Chan-Studie erlaubt nicht, eine positive Therapieempfehlung abzugeben:

Im Rahmen der Bewertung der gastrointestinalen Verträglichkeit werden im vorliegenden Vorbericht leider zwei klinische Entitäten nicht eindeutig unterschieden:

- Gastrointestinale Verträglichkeit bei vorher gesunder Magenschleimhaut
- Induktion der Reblutung eines Magenulkus

Das IQWiG widmet mit großem Abstand der Entität 2 den breitesten Raum.

Bei der Beurteilung der möglichen Induktion von Ulkus-Reblutungen durch Clopidogrel im Vergleich zu ASS analysiert das IQWiG in seinem vorläufigen Bericht ausführlich eine 2005 publizierte Studie von Chan et al., in die Patienten eingeschlossen wurden, die unter ASS eine gesicherte Ulkus-Blutung erlitten hatten.¹¹ Diese Studie ist eine von zwei Studien zum Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern nach Ulkusblutung. Die Studie von Ng 2004 hat eine inhomogene Gruppe von Patienten untersucht, die eine prophylaktische Therapie mit PPI unter Randomisierung auf niedrigdosierte ASS Therapie oder Clopidogrel erhielten, ohne dass das Ulkus abgeheilt war.¹² Dabei wurden Hochrisikopatienten ausgeschlossen. Die Studie von Chan hatte ein fragwürdiges Design, da Patienten nach vermeintlich abgeheiltem Ulkus ASS **zusammen mit** einem PPI bzw. Clopidogrel **ohne** einen PPI erhielten. Die Grundproblematik der Studie, dass weniger die gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel und ASS im allgemeinen, sondern die Induktion einer Reblutung eines kürzlich stattgehabten (und möglicherweise noch nicht vollständig abgeheilten) Ulkus untersucht wurde, wird durch die Tatsache nachdrücklich belegt, dass die Reblutungen zu über 70% an der Stelle der Primärläsion auftraten.

Die Ergebnisse der Chan 2005 Studie werden im Vorbericht zusammenfassend so interpretiert, dass die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers zusätzlich zum ASS einen höheren patientenrelevanten Nutzen habe als die Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel. In seiner Bewertung der Studie stellt das IQWiG wörtlich fest: „Die Studie Chan 2005 zur Reduktion von Rezidivblutungen wies grobe Mängel auf“. Außerdem wurde auf die fehlende Konsistenz der Informationen (innerhalb und zwischen den Publikation einschließlich der Autoren/Sponsoren) hingewiesen. In dem Vorbericht wird attestiert: Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde. Damit sind die Schlussfolgerungen der Autoren des Vorberichts, die selbst die Studie als mit groben Mängeln klassifiziert haben, in der generellen Art und Weise nicht haltbar.

Nach unserer Auffassung handelt es sich bei der Studie von Chan um eine methodisch äußerst fragwürdige Studie. Wir schließen uns der Bewertung des Instituts ausdrücklich an, dass sie zusätzlich „grobe Mängel“ aufweist. Positive Handlungsempfehlungen aus dieser Studie zu ziehen, erscheint uns keinesfalls gerechtfertigt.

Therapieversager unter ASS brauchen eine therapeutische Alternative:

In seinem Fazit stellt das IQWiG fest, dass bisher kein Nachweis dafür vorliege, dass bei Patienten, die unter Behandlung mit ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, die Umstellung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt. Diese Aussage ist bei alleiniger Berücksichtigung randomisierter Studien zwar formal korrekt, bedarf aber nach unserer Einschätzung dringend weiterer Erläuterungen und einer Revision der Schlussfolgerungen.

In diesem Zusammenhang ist die bereits zitierte Untersuchung von Ringleb et al. von Bedeutung.⁷ Das Ergebnis dieser Studie weist deutlich auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS gerade bei denjenigen Patienten hin, die bereits ein artherothrombotisches Ereignis hatten.

Der individuelle Krankheitsverlauf von Patienten mit Ereignis unter ASS hat bereits klar gezeigt, dass ASS nicht in der Lage war, weitere Ereignisse zu verhindern. Es ist verständlich, dass für einen Patienten, der unter ASS einen Schlaganfall erlitten hat, die behandelnden Ärzte in einer solchen Situation nach einer Alternative zu ASS suchen, auch wenn es hierzu noch keine entsprechenden Studien gibt. Schon aus der Überlegung heraus, dass Clopidogrel einen anderen Wirkungsmechanismus hat als ASS, ist es plausibel, auf ein anderes wirksames Therapieprinzip zu wechseln.

Ärzte und Patienten erhalten in dieser Situation Hilfestellung z. B. in den bereits zitierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.¹⁰ Hier wird eine Risikostratifizierung mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen vorgeschlagen. Wir gehen davon aus, dass das IQWiG mit seinem Hinweis auf die fehlende prospektive Studienlage die individualisierte Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte für ein alternatives Therapieprinzip nach Versagen einer Sekundärprävention mit ASS nicht prinzipiell ausschließt oder etwa zu einer Nichtbeachtung gültiger Leitlinien rät. Hier ist eine klarere Formulierung dringend von Nöten.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die Atherothrombose wird als Entität aufgefasst, was durch die epidemiologischen Studien nachdrücklich untermauert wird, aber das primäre Ergebnis der klinischen Endpunktstudie wird nicht anerkannt. Es ist nicht nachvollziehbar, dass aus Studien mit „groben Mängeln“ therapeutische Schlussfolgerungen gezogen werden und andererseits valide Analysen zum patientenrelevanten Zusatznutzen keine Berücksichtigung finden. Dies steht in Widerspruch zu den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und dem SGB V.

Berlin, 24.04.2004



Dr. med. Markus Schwertfeger



Dr. Heinz Riederer



Jan Carels

Anhänge zur Stellungnahme der sanofi-aventis Deutschland GmbH zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ (Auftrag A04-01A) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das IQWiG

Zitierte Literatur

1. Diehm C et al.; Atherosclerosis 2004;172:95-105
2. Diener et al.; Accepted Abstract European Stroke Conference, Brussels 2006
3. Steg G. Oral Presentation at ACC 2006
4. CAPRIE Steering Committee; Lancet 1996; 348:1329-39
5. Bhatt et al.; Circulation 2001; 103:363-368
6. Bhatt et al.; Am J Cardiol 2002; Vol. 90, September 15
7. Ringleb et al.; Stroke 2004; 35: 528-32
8. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Band II – Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege, BT-Drucks. 14/5661 v. 21.3.2001. S. 66ff.
9. Diener HC et al.; Expert Opin Pharmacother; 2005; 6:755-64
10. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN); Hrsg. Diener/Hacke; Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage 2005
11. Chan FKL et al.; N Engl J Med 2005; 352: 238-44
12. Ng FH et al.; Aliment Pharmacol Ther 2004;19:359-65



6 Prof. Einhäupl

28. April 2006



Eingangsstempel

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Auftrag A04-01A

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Prof. Dr. K. M. Einhäupl
2. Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie
3. Charité-Universitätsmedizin Berlin
10048 Berlin

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institution: Klinik und Poliklinik für Neurologie
Anschrift: Direktor: Prof. Dr. med. Karl M. Einhäupl
Schumannstraße 20/21 | D-10117 Berlin
Tel./Fax-Nr.: Telefon: (030) 450 - 56 01 02
Telefax: (030) 450 - 56 09 37
E-Mail-Adresse: karl.einhaeupl@charite.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

EINGEGANGEN

25. APR. 2006

Von: Prof. Karl M. Einhäupl [karl.einhaeupl@charite.de]
Gesendet: Dienstag, 25. April 2006 15:56
An: A04-01@iqwig.de
Betreff: WG: Vorbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: Prof. Karl M. Einhäupl [mailto:karl.einhaeupl@charite.de]
Gesendet: Dienstag, 25. April 2006 15:54
An: 'stellungennahmen@iqwig.de'
Betreff: Vorbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

Sehr geehrte Damen und Herren,
anbei meine Stellungnahme zu o. g. Bericht als attachment. Fax und Original folgen.
Mit freundlichen Grüßen
Prof. Dr. Karl M. Einhäupl

Die vergleichende Stellungnahme des IQWiG zu Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure ist sehr zu begrüßen, da sie in hervorragender Weise die Literatur recherchiert und interpretiert. Auch kann ich den Kernempfehlungen zustimmen. Die Tatsache, dass sich das IQWiG auf prädefinierte Subgruppenanalysen stützt und hierbei die Patienten mit pAVK identifiziert, die in besonderem Maße einen Zusatznutzen haben, begrüße ich ebenso, da sie deutlich macht, dass es in der praktischen Medizin erforderlich ist, jenseits „puristischer Evidenz“ zu rational begründbaren Entscheidungen für bestimmte Patientengruppen zu gelangen.

In der Frage des Vorgehens bei Patienten, die unter Aspirineinnahme ein weiteres vaskuläres Ereignis hatten, halte ich die Empfehlung des IQWiG allerdings für zu eng. Häufig wird in dieser Situation der Wechsel von Aspirin auf Clopidogrel empfohlen. Auch ich schließe mich diesen Empfehlungen an.

Das IQWiG führt zu Recht an, dass es für diese Situation keine kontrollierten Daten gibt, die uns diese Frage beantworten. Ich möchte deshalb vier Argumente anführen, die es aus meiner Sicht in hohem Maße plausibel erscheinen lassen, in diesen Fällen auf eine Therapie mit Clopidogrel überzugehen.

1. Die präventive Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern ist insgesamt gering und liegt nach den Daten der Antithrombotic Trialists' Collaboration (2004) für die drei Endpunkte Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulär bedingter Tod in der Größenordnung von etwa 25 %, für den Endpunkt Schlaganfall allein sogar bei nur etwa 13 %. Die Arbeiten sind in der Studie dargestellt. Patienten, die ein Ereignis unter Aspirin bekommen, haben damit bereits gezeigt, dass sie zu einer Gruppe gehören, die mit ASS nicht ausreichend geschützt werden kann. Sie einfach weiter mit Aspirin zu behandeln, stellt nicht nur ein großes Problem in der Kommunikation, sondern auch eine Resignation bei einer möglichen Eskalation therapeutischer Maßnahmen dar.
2. In der CAPRIE-Population konnte eine überlegene Wirkung von Clopidogrel versus Aspirin gezeigt werden, die mit 8,7 % relativer Risikoreduktion moderat, aber signifikant war. Ich halte es nicht für puristisch, für diese kleine Patientengruppe, die als Aspirin-Versager bezeichnet werden müssen, die zusätzliche, wenn auch geringe Überlegenheit von Clopidogrel therapeutisch zu nutzen.
3. Der Wirkungsmechanismus von Aspirin ist in der Thrombozytenfunktionshemmung ein anderer als der Wirkungsmechanismus von Clopidogrel. Es liegen keine Studien vor, die zeigen, dass die „Benutzung des anderen Mechanismus“ einen besseren Schutz gewährleistet. Bei Patienten, bei denen die Hemmung der Zykoxygenase nicht zu einem ausreichenden Schutz geführt hat, ist es zumindest theoretisch plausibel, den andersartigen Mechanismus von Clopidogrel (ADP-Rezeptor) zu nutzen. Ich bin mir dessen bewusst, dass es dafür keine klinischen Daten gibt, halte es aber dennoch für zulässig, diese Überlegung mit in eine Entscheidung einfließen zu lassen, die Patienten betrifft, bei denen die evidenzbasierte Therapie versagt hat. Hinweise, dass der ADP-Rezeptor abhängige Mechanismus eine geringere Rolle spielt als der Zykoxygenase abhängige liegen in der Literatur nach meiner Kenntnis nicht vor.
4. Eine Überlegenheit von Clopidogrel versus Aspirin ist in der CAPRIE-Studie gezeigt. Der primäre Endpunkt war mit 8,7 Relativprozent signifikant positiv. Es war in der CAPRIE-Studie nie vorgesehen, für die Subgruppen Signifikanz zu zeigen. Aus

diesem Grund ist die „Unterlegenheit“ von Clopidogrel bei Herzinfarktpatienten und die nichtsignifikante Überlegenheit für Schlaganfallpatienten irrelevant. Es spricht jedoch einiges dafür, dass sich diese Wirksamkeit nicht selektiv auf ein Gefäßgebiet konzentriert. Der Endpunkt Herzinfarkt war mit einer mehr als 19%igen Risikoreduktion das in der CAPRIE-Studie am stärksten reduzierte Ereignis. Hinzu kommt, dass in der dualen Therapie gerade für die kardiologischen Indikationen eine weit über die CAPRIE-Studie hinausgehende Evidenz besteht. Die auch von mir mitgetragene Therapieeinschränkung auf spezifische Patientenkollektive (wie sie auch vom IQWiG mit vertreten wird) ergibt sich im wesentlichen aus ökonomischen Gesichtspunkten, da eine NNT von 200 in der CAPRIE-Gesamtpopulation die erheblich höheren Kosten nicht rechtfertigt. Eine absolute Risikoreduktion von 0,5 % lässt diesen Standpunkt auch ethisch vertretbar erscheinen. Dies bedeutet aber gleichzeitig, dass Patienten mit einem höheren Schlaganfallrisiko mehr profitieren als in der CAPRIE-Gesamtpopulation. Wenn man unterstellt, dass die Überlegenheit von 8,7 % relativ in einer Population mit einer hohen Ereigniswahrscheinlichkeit nicht abnimmt (wozu es keinen Anlass gibt), so darf man in einem Hochrisikokollektiv einen deutlichen Anstieg der absoluten Risikoreduktion und somit auch eine Absenkung der NNT erwarten. Wenngleich prospektive Daten im Vergleich Aspirin versus Clopidogrel für diese Situation nicht vorliegen (Wirksamkeit bei Hochrisikopatienten), ist diese Überlegung aus rein statistischen Gründen nicht zu widerlegen. Es entspricht der allgemeinen medizinischen Erfahrung bei der Behandlung vaskulärer Erkrankungen, dass das Auftreten mehrerer Ereignisse bei einem Patienten sowohl die Lebenserwartung verkürzt, als auch die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres Ereignis zu erleiden, erhöht. Aus der CAPRIE-Population gibt es dazu eine post hoc angefertigte Subgruppenanalyse (Ringleb et al. 2004).

Hätte Clopidogrel den gleichen Verkaufspreis wie Aspirin, gäbe es keine Veranlassung, überhaupt über eine Einschränkung der Indikation nachzudenken, und es würde vermutlich statt Aspirin gegeben werden, da gesichert ist, dass es in einer Population mit vaskulären ischämischen Ereignissen (CAPRIE-Population) das Risiko vermindert und sich zumindest feststellen lässt, dass in keiner der zahlreichen Studien zum Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin im Clopidogrel-Arm eine höhere Rate unerwünschter Wirkungen aufgetreten ist. Es sind also vorwiegend ökonomische Gründe, die uns veranlassen, eine Indikationseinschränkung vorzunehmen. Es besteht allerdings das Problem, dass wir derzeit noch keine ausreichend guten Parameter haben, Hochrisikopatienten zu definieren. Bis zum Beweis des Gegenteils ist aber davon auszugehen, dass Patienten mit Mehrfachereignissen, insbesondere solche, die unter ASS ein weiteres Ereignis hatten, ein höheres Risiko haben und deshalb für diese Gruppe die ökonomisch begründeten Einschränkungen nicht greifen sollten.

Ich schlage also vor, für Patienten, die unter der Einnahme von Aspirin weitere Ereignisse im Sinne der Endpunkte der CAPRIE-Studie hatten, ebenfalls einen Wechsel auf Clopidogrel zu empfehlen.

Ich möchte im Übrigen dem IQWiG dazu gratulieren, dass es einerseits durch seine strenge Beurteilung, andererseits aber auch durch seine gründliche Recherche die Hoffnungen in dieses Instrument verstärkt hat.

Literatur

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.

Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004.35:528-32.

**7 Dr. Krekler, Dr. Winterhalter,
Dr. Zierhut,
Bristol-Myers Squibb**

EINGEGANGEN

25. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

A04-01A

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Dr. Krekler, Michael; Medizinischer Direktor
Herzkreislauf / Stoffwechsel
2. Dr. Wintsehltes, Bernd; Executive Medical
Director Germany
3. Dr. Zierhut, Wolfgang; Director Cardiovascular
Metabolis, International Med Affairs, Bristol-Myers Squibb

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Dr. Krekler, Michael
Institution: Medizinische Abteilung
Anschrift: Sapporobogen 6-8
Tel./Fax-Nr.: 089-12142458 / 089-12142442
E-Mail-Adresse: michael.krekler@bms.com

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & KGaA zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ (Auftrag A04-01A) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das IQWiG

Am 4.4.2006 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Vorbericht Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure (ASS) in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ im Internet veröffentlicht. Nach Durchsicht des Vorberichtes stellen wir fest, dass das IQWiG zwar eine ausführliche Bewertung der aktuellen Datenlage vorgenommen hat, aber die angewandte Methodik dazu geführt hat, dass zahlreiche klinisch relevante Analysen und Publikationen nicht hinreichend gewertet wurden. Dies hat zur Folge, dass deswegen Patientengruppen mit lebensbedrohlichen Erkrankungen die bessere Therapie vorenthalten wird, obwohl mit wissenschaftlich validen Methoden ein patientenrelevanter Zusatznutzen nachgewiesen ist.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Zusätzliche, im Vorbericht nicht analysierte prospektive, randomisierte Studien liegen uns nicht vor.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Das Design von CAPRIE reflektiert das pathophysiologisch und epidemiologisch gesicherte Atherothrombosekonzept (generalisierte Gefäßerkrankung mit vielen „cross-Risiken“), und deshalb muss das primäre Gesamt-Studienergebnis im Sinne eines patientenrelevanten Zusatznutzens anerkannt werden:

Epidemiologischer Hintergrund (getABI, SCALA, REACH)

In der Einleitung folgt das IQWiG ausdrücklich dem Konzept, das die „Atherothrombose“ als eine generalisierte Gefäßerkrankung definiert. Sie manifestiert sich zwar zunächst oft nur in einem Gefäßgebiet, tritt aber meist in mehreren Gefäßgebieten gleichzeitig auf und kann später auch dort zu schwerwiegenden atherothrombotischen Ereignissen führen. So ist beispielsweise die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) Ausdruck einer generalisierten Atherosklerose und häufig mit entsprechenden Manifestationen an den Koronararterien bzw. den Carotiden vergesellschaftet.

- Eine große, aktuell in Deutschland durchgeführte epidemiologische Untersuchung (German epidemiological trial on Ankle Brachial Index (getABI)) bestätigt diesen Charakter der „Markererkrankung“. Bei einer Prävalenz der PAVK von 19,8 % hatten 28,9 % dieser PAVK-Patienten bereits einen Myokardinfarkt oder eine KHK und 15 % eine zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Schlaganfall, Revaskularisation). Die PAVK-Patienten wiesen somit in etwa der Hälfte aller Fälle eine zusätzliche Manifestation in mindestens einem anderen Gefäßbezirk auf. Bei zwei Dritteln der Patienten war die Diagnose ein Zufallsbefund, da die PAVK klinisch noch nicht symptomatisch war.¹
- Dieses kardiovaskuläre „Cross-Risiko“ wird auch durch aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall nachdrücklich belegt. In der epidemiologischen prospektiven Querschnittsstudie "Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients" (SCALA) wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil von 852 Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in 85 deutschen zertifizierten Stroke Units (SU) erfaßt.² 10 % der Patienten hatten eine klinisch bereits symptomatische PAVK und 18 % eine klinisch bereits symptomatische koronare Herzkrankheit. Das kardiovaskuläre Risiko wurde mit dem Essen Stroke Risk Score (ESRS) und durch dopplersonographische Bestimmung des Ankle Brachial Index (ABI) bestimmt. Als Hochrisikopatienten (ESRS \geq 3) mit einem jährlichen Schlaganfallrezidivrisiko \geq 4 % wurden 69 % der Patienten identifiziert. Ca. 50 % aller Patienten hatten einen ABI \leq 0,9 und damit eine PAVK.
- Auch eine weitere, aktuell international durchgeführte Studie (REACH-Register) mit über 67.000 Patienten zeigt, dass jeder siebte Patient nach einem Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb eines Jahres ein weiteres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod) erleidet oder wegen vaskulärer Komplikationen hospitalisiert wird. Bei Patienten mit PAVK ist es sogar jeder fünfte Patient. Hat sich die Atherothrombose bereits in mehr als einem Gefäßbett manifestiert, so verdoppelt sich die jährliche Ereignisrate.³

Sowohl die zitierten deutschen epidemiologischen Untersuchungen als auch die große internationale Studie belegen nachdrücklich die klinische Relevanz des Arteriothrombosekonzeptes und des damit verbundenen kardiovaskulären „Cross-Risikos“. Die CAPRIE-Studie wurde gemäß dem Arteriothrombosekonzept geplant und durchgeführt und entsprechend relevant ist das primäre Zielkriterium der Studie.

Klinische Ergebnisse von CAPRIE

Die Patienten wurden in diese Studie stratifiziert nach den Hauptmanifestationen der Arteriothrombose (Extremitäten, Herz- oder Hirngefäße) eingeschlossen. Die Sekundärprävention erfolgte geblendet und randomisiert mit ASS oder Clopidogrel. Primäres Zielkriterium war ein kombinierter Endpunkt schwerer arteriothrombotischer Ereignisse. Neben vaskulärem Tod gehörten auch Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall zu diesem kombinierten Endpunkt. Auch die nicht-tödlichen Komponenten dieses Endpunktes sind als potentiell lebensbedrohlich zu betrachten und führen oftmals zu einer Defektheilung bis hin zu dauernder Invalidität.⁴

Die CAPRIE Studie zeigt, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion mit Clopidogrel durch Blockade thrombozytärer ADP-Rezeptoren der Hemmung der Thrombozytenfunktion mit ASS statistisch signifikant überlegen ist. Die relative Risikoreduktion (RRR) hinsichtlich des kombinierten Endpunktes betrug 8,7 % ($p=0,043$). Die On-treatment-Analyse der CAPRIE Studie ergab, dass der therapeutische Vorteil von Clopidogrel mit einer RRR von 9,4 % gegenüber ASS bei den per protocol behandelten Patienten sogar noch deutlicher ist.⁴ Da in die CAPRIE Studie fast 20.000 Patienten mit verschiedenen Arteriothrombosemanifestationen und unterschiedlichen Risikofaktorprofilen eingeschlossen wurden, erscheint es geboten, in weiteren Analysen herauszufinden, welche Patienten in besonderem Maße einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Clopidogrel im Vergleich zum ASS aufweisen. Entsprechende Subgruppenanalysen wurden inzwischen in anerkannten Fachzeitschriften publiziert und auch das IQWiG bezieht Subgruppenanalysen in seine Bewertung ein.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass sich das IQWiG in diesem Zusammenhang in seiner Bewertung ausschließlich auf die zum Einschluss führenden Hauptmanifestation der Arteriothrombose (PAVK, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) beschränkt und offensichtlich voraussetzt, dass die 3 Patientengruppen eindeutig voneinander zu trennen sind. Das vom Institut anerkannte Arteriothrombosekonzept schließt diese Annahme aus. Patienten, welche aufgrund einer nachgewiesenen PAVK in die CAPRIE Studie eingeschlossen wurden, hatten mit 23,8 % die stärkste RRR gegenüber ASS (4,86 % vs. 3,71 %; $p=0,0028$).⁴ Dieses Ergebnis verbunden mit einem signifikanten Interaktionstest führt dazu, dass das IQWiG „bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse“ sieht, wenn Clopidogrel und nicht ASS bei diesen Patienten in der Sekundärprophylaxe verwendet wird. Angesichts des hohen kardiovaskulären „Cross-Risikos“ der PAVK Patienten ist der besonders ausgeprägte Therapieeffekt der überlegenen Thrombozytenfunktionshemmung in dieser Patientengruppe pathophysiologisch gut verständlich. Patienten, die aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls in die CAPRIE Studie eingeschlossen wurden, zeigen eine RRR von 7,3 % unter Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel verglichen mit ASS. Dies entspricht in etwa der RRR der Gesamtpopulation der CAPRIE Studie, verfehlt jedoch statistische Signifikanz, da die CAPRIE Studie nicht dafür gepowert war, für jede Untergruppe mit verschiedener Hauptmanifestation der Arteriothrombose einen Unterschied in der Effektivität der Sekundärprophylaxe mit ASS oder Clopidogrel zu zeigen. Es ist nicht verständlich, warum die sowohl bei PAVK als auch bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bestehende Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS zu vollkommen unterschiedlichen Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich des patientenrelevanten Zusatznutzens führt. Die Studie wurde als Arteriothrombosestudie für ein indikationsübergreifendes Patientenkollektiv geplant.

- Die Problematik der Interpretation der Ergebnisse entsprechend der zum Einschluss führenden Hauptmanifestation wird besonders bei den Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt deutlich. Wie in der Originalpublikation in der angesehenen Fachzeitschrift „Lancet“ ausführlich beschrieben, hatten 2144 Patienten der „stroke“ und der „PAVK“ Subgruppe bereits früher einen Herzinfarkt erlitten (kardiovaskuläres

Cross-Risiko!). Werden diese Herzinfarktpatienten zusammen mit den Patienten analysiert, die „nur“ aufgrund eines Herzinfarktes in die CAPRIE eingeschlossen wurden, so ergibt sich eine RRR zugunsten von Clopidogrel im Vergleich zu ASS von 7,4%.⁴

Nach unserer Auffassung sind die 3 Patientengruppen allenfalls formal unter methodischen Gesichtspunkten eindeutig voneinander unterscheidbar. Der in CAPRIE einschließende Arzt musste auf dem Patientendokumentationsbogen eine klare Zuordnung treffen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Patientengruppen wirklich disjunkt sind. Es erscheint in keinem Fall gerechtfertigt, einen Zusatznutzen nur bei der Patientengruppe zu sehen, die aufgrund des offensichtlich besonders hohen Cross-Risikos am meisten von Clopidogrel profitiert. Das IQWiG darf keinesfalls davon ausgehen, dass bei allen Patienten mit Z. n. Herzinfarkt oder ischämischem Schlaganfall die begleitende PAVK wirklich diagnostiziert wird. Diesen Patienten würde dann eine Therapie mit einem (möglicherweise lebensrettenden!) Zusatznutzen vorenthalten werden.

Methodisch valide Post-hoc-Analysen ermöglichen nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin die zusätzliche Identifikation von Patientengruppen mit besonders hohem patientenrelevanten Zusatznutzen:

Schon vor Bewertung durch das IQWiG wurde in detaillierten Analysen untersucht, welche der in CAPRIE eingeschlossenen Patientengruppen in besonderem Maße von der Sekundärprävention mit ASS im Vergleich zu Clopidogrel profitierten. In der CAPRIE-Originalpublikation findet sich eine Analyse, die die Annahme stützt, dass Clopidogrel bei Hochrisikopatienten verstärkt wirkt. In den folgenden Analysen wurden besonders Patientencharakteristika untersucht, die über die initiale Hauptmanifestation der Atherothrombose hinausgingen. Die Ergebnisse wurden inzwischen in angesehenen Fachzeitschriften veröffentlicht. Bei diesen Post-hoc-Analysen wurde selbstverständlich darauf Wert gelegt, dass die gewählten Subgruppen ausreichend groß waren und die Analysen durch eine plausible pathophysiologische Rationale begründet waren.

- Bei Patienten, die einen herzchirurgischen Eingriff in der Anamnese hatten, zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit (RRR 36,3 %; $p=0,004$) von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei den Hauptzielgrößen der CAPRIE Studie (tödlicher ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod).⁵ In diese Analyse wurden vom Endpunktkomitee validierte Ereignisse einbezogen.
- In einer weiteren Analyse wurden Patienten mit und ohne Diabetes mellitus miteinander verglichen.⁶ In dieser Analyse wurde zusätzlich die Krankenhausaufnahme mit berücksichtigt. Nach unserer Einschätzung ist dieser Endpunkt sowohl für die Patienten als auch für das Gesundheitswesen relevant. Es wurden die Daten von über 3800 Patienten analysiert. Dabei fand sich eine signifikante Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber von ASS bei den Patienten mit Diabetes mellitus (RRR=12 %; $p=0,042$). Auch wenn diese Analyse aufgrund der Hinzunahme eines klinisch relevanten, aber nicht von einem Endpunktkomitee validierten Endpunktes unter methodisch statistischen Gesichtspunkten als schwächer anzusehen ist, so bedarf jedoch die vollständige Nichtberücksichtigung durch das IQWiG einer eingehenden Erläuterung im Anhörungsverfahren.
- Dies gilt in besonderem Maße auch für die von Ringleb et al. 2004 veröffentlichte Studie.⁷ Die Ergebnisse zeigen eine RRR von 14,9 % unter Clopidogrel gegenüber ASS bei Patienten die bereits einen ischämischen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten ($p=0,045$). Der Nutzen von Clopidogrel ist bei diesen Patienten somit ausgeprägter als im Gesamtkollektiv (RRR 8,7%). Es ist davon auszugehen, dass die meisten dieser Patienten aufgrund des früheren Ereignisses bereits vor Einschluss in die CAPRIE Studie eine Sekundärprävention mit ASS erhalten hatten.

Zusammenfassend ist der offensichtlich rein methodisch bedingte Ausschluss mehrerer klinisch relevanter Post-hoc-Analysen in dem vorliegenden Vorbericht nicht akzeptabel. Die Vorgehensweise des IQWiG hat dazu geführt, dass der Zusatznutzen nur dann gesehen wird, wenn er für eine bestimmte Patientengruppe (PAVK) besonders stark ausgeprägt ist. Ein quantitativ etwas geringerer Zusatznutzen bei Hochrisikopatienten wurde somit nicht ausreichend berücksichtigt. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass Patienten von der

Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe
Therapie mit Clopidogrel ausgeschlossen werden, die einen hohen patientenrelevanten Nutzen haben.

Im übrigen widerspricht die Nicht-Berücksichtigung von retrospektiven Subgruppenanalysen den allgemein anerkannten Maßstäben der medizinischen Wissenschaft (vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Dies anerkennt auch der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, der sich in seinem Gutachten 2000/2001 mit den maßgeblichen Beweisanforderungen befasst und zu den „Möglichkeiten und Grenzen der evidenzbasierten Medizin – Grauzonen der ärztlichen Entscheidung“ eindeutig Stellung bezogen hat. Hiernach entsprechen methodisch ordnungsgemäß durchgeführte Subgruppenanalysen den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin.⁸

Die Umsetzung der IQWiG-Bewertung in die Therapie steht im Widerspruch zu aktuellen, wissenschaftlich fundierten Therapierichtlinien:

Der angesprochene Mangel, im Rahmen der Bewertung **alle** Patientengruppen zu identifizieren, die in besonderem Maße von der Gabe von Clopidogrel profitieren, wird auch im Vergleich zu aktuell gültigen Therapierichtlinien deutlich. Das Ziel, Patientengruppen zu identifizieren, die überproportional von der Gabe von Clopidogrel profitieren und damit der individuellen Therapieentscheidung des Arztes mehr Evidenz zu liefern, verfolgten auch Diener et al.⁹ In einer Post-hoc-Analyse der CAPRIE-Population identifizierten sie Risikofaktoren für Patienten, einen erneuten ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Der aus diesen Analysen entwickelte Essen Stroke Risk Score (ESRS) -ein für den Arzt einfach anzuwendendes Risikomodell, mit dem Patienten identifiziert werden können, bei denen Clopidogrel signifikant wirksamer ist als ASS- hat Eingang in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) gefunden: „Bei Patienten mit hohem Risiko (3-6 Punkte) ist Clopidogrel signifikant wirksamer als ASS“.¹⁰ Daraus wird als Behandlungsempfehlung die Gabe von Clopidogrel bei diesen Hochrisikopatienten mit begleitender PAVK abgeleitet.

Wir gehen davon aus, dass diese Bewertungsmängel im weiteren Anhörungsverfahren korrigiert werden. Die Vorgehensweise des IQWiG führt dazu, dass dem Arzt wichtige Hilfestellungen für eine zielgerichtete, individualisierte Therapieentscheidung nicht an die Hand gegeben werden und dass Patienten, die in besonderer Weise von Clopidogrel profitieren, von der Behandlung ausgeschlossen bleiben.

Die methodische Beurteilung der Chan-Studie erlaubt nicht, eine positive Therapieempfehlung abzugeben:

Im Rahmen der Bewertung der gastrointestinalen Verträglichkeit werden im vorliegenden Vorbericht leider zwei klinische Entitäten nicht eindeutig unterschieden:

- Gastrointestinale Verträglichkeit bei vorher gesunder Magenschleimhaut
- Induktion der Reblutung eines Magenulkus

Das IQWiG widmet mit großem Abstand der Entität 2 den breitesten Raum.

Bei der Beurteilung der möglichen Induktion von Ulkus-Reblutungen durch Clopidogrel im Vergleich zu ASS analysiert das IQWiG in seinem vorläufigen Bericht ausführlich eine 2005 publizierte Studie von Chan et al., in die Patienten eingeschlossen wurden, die unter ASS eine gesicherte Ulkus-Blutung erlitten hatten.¹¹ Diese Studie ist eine von zwei Studien zum Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern nach Ulkusblutung. Die Studie von Ng 2004 hat eine inhomogene Gruppe von Patienten untersucht, die eine prophylaktische Therapie mit PPI unter Randomisierung auf niedrigdosierte ASS Therapie oder Clopidogrel erhielten, ohne dass das Ulkus abgeheilt war.¹² Dabei wurden Hochrisikopatienten ausgeschlossen. Die Studie von Chan hatte ein fragwürdiges Design, da Patienten nach vermeintlich abgeheiltem Ulkus ASS **zusammen mit** einem PPI bzw. Clopidogrel **ohne** einen PPI erhielten. Die Grundproblematik der Studie, dass weniger die gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel und ASS im allgemeinen, sondern die Induktion einer Reblutung eines kürzlich stattgehabten (und möglicherweise noch nicht vollständig abgeheilten) Ulkus untersucht wurde, wird durch die Tatsache nachdrücklich belegt, dass die Reblutungen zu über 70% an der Stelle der Primärläsion auftraten.

Die Ergebnisse der Chan 2005 Studie werden im Vorbericht zusammenfassend so interpretiert, dass die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers zusätzlich zum ASS einen höheren patientenrelevanten Nutzen habe als die Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel.

Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

In seiner Bewertung der Studie stellt das IQWiG wörtlich fest: „Die Studie Chan 2005 zur Reduktion von Rezidivblutungen wies grobe Mängel auf“. Außerdem wurde auf die fehlende Konsistenz der Informationen (innerhalb und zwischen den Publikation einschließlich der Autoren/Sponsoren) hingewiesen. In dem Vorbericht wird attestiert: Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde. Damit sind die Schlussfolgerungen der Autoren des Vorberichts, die selbst die Studie als mit groben Mängeln klassifiziert haben, in der generellen Art und Weise nicht haltbar.

Nach unserer Auffassung handelt es sich bei der Studie von Chan um eine methodisch äußerst fragwürdige Studie. Wir schließen uns der Bewertung des Instituts ausdrücklich an, dass sie zusätzlich „grobe Mängel“ aufweist. Positive Handlungsempfehlungen aus dieser Studie zu ziehen, erscheint uns keinesfalls gerechtfertigt.

Therapieversager unter ASS brauchen eine therapeutische Alternative:

In seinem Fazit stellt das IQWiG fest, dass bisher kein Nachweis dafür vorliegt, dass bei Patienten, die unter Behandlung mit ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, die Umstellung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt. Diese Aussage ist bei alleiniger Berücksichtigung randomisierter Studien zwar formal korrekt, bedarf aber nach unserer Einschätzung dringend weiterer Erläuterungen und einer Revision der Schlussfolgerungen.

In diesem Zusammenhang ist die bereits zitierte Untersuchung von Ringleb et al. von Bedeutung.⁷ Das Ergebnis dieser Studie weist deutlich auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS gerade bei denjenigen Patienten hin, die bereits ein artherothrombotisches Ereignis hatten.

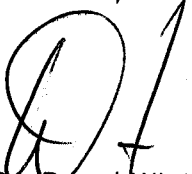
Der individuelle Krankheitsverlauf von Patienten mit Ereignis unter ASS hat bereits klar gezeigt, dass ASS nicht in der Lage war, weitere Ereignisse zu verhindern. Es ist verständlich, dass für einen Patienten, der unter ASS einen Schlaganfall erlitten hat, die behandelnden Ärzte in einer solchen Situation nach einer Alternative zu ASS suchen, auch wenn es hierzu noch keine entsprechenden Studien gibt. Schon aus der Überlegung heraus, dass Clopidogrel einen anderen Wirkungsmechanismus hat als ASS, ist es plausibel, auf ein anderes wirksames Therapieprinzip zu wechseln.

Ärzte und Patienten erhalten in dieser Situation Hilfestellung z. B. in den bereits zitierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.¹⁰ Hier wird eine Risikostratifizierung mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen vorgeschlagen. Wir gehen davon aus, dass das IQWiG mit seinem Hinweis auf die fehlende prospektive Studienlage die individualisierte Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte für ein alternatives Therapieprinzip nach Versagen einer Sekundärprävention mit ASS nicht prinzipiell ausschließt oder etwa zu einer Nichtbeachtung gültiger Leitlinien rät. Hier ist eine klarere Formulierung dringend von Nöten.


3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die Atherothrombose wird als Entität aufgefasst, was durch die epidemiologischen Studien nachdrücklich untermauert wird, aber das primäre Ergebnis der klinischen Endpunktstudie wird nicht anerkannt. Es ist nicht nachvollziehbar, dass aus Studien mit „groben Mängeln“ therapeutische Schlussfolgerungen gezogen werden und andererseits valide Analysen zum patientenrelevanten Zusatznutzen keine Berücksichtigung finden. Dies steht in Widerspruch zu den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und dem SGB V.

München, 24.04.2004


Dr. Bernd Winterhalter


Dr. Michael Krekler


Dr. Wolfgang Zierhut

Anhänge zur Stellungnahme der sanofi-aventis Deutschland GmbH zum Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ (Auftrag A04-01A) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das IQWiG

Zitierte Literatur

1. Diehm C et al.; Atherosclerosis 2004;172:95-105
2. Diener et al.; Accepted Abstract European Stroke Conference, Brussels 2006
3. Steg G. Oral Presentation at ACC 2006
4. CAPRIE Steering Committee; Lancet 1996; 348:1329-39
5. Bhatt et al.; Circulation 2001; 103:363-368
6. Bhatt et al.; Am J Cardiol 2002; Vol. 90, September 15
7. Ringleb et al.; Stroke 2004; 35: 528-32
8. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Band II - Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege, BT-Drucks. 14/5661 v. 21.3.2001. S. 66ff.
9. Diener HC et al.; Expert Opin Pharmacother; 2005; 6:755-64
10. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN); Hrsg. Diener/Hacke; Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage 2005
11. Chan FKL et al.; N Engl J Med 2005; 352: 238-44
12. Ng FH et al.; Aliment Pharmacol Ther 2004;19:359-65

**8 Prof. Diehm
Deutsche Liga zur
Bekämpfung von
Gefäßerkrankungen e.V.**

Eingangsstempel

EINGEGANGEN 26. April 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Clopidogrel vs. Azetylsalizylsäure in der Sekundärprophylaxe
vaskulärer Erkrankungen
Auftrags Nr. A04-01A

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Prof. Dr. med. Curt Diehm, Vorsitzender Deutsche Gefäßliga e.V.

2.

3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Prof. Dr. med. C. Diehm
Deutsche Gefäßliga e.V.

Institution: Vorsitzender

Anschrift: Postfach 4038
69254 Malsch b. Heidelberg

Tel./Fax-Nr.: 07253/26228 / F: 07253/278160

E-Mail-Adresse: Curt.Diehm kkl.srh.de oder info deutsche-gefaessliga.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe

Von: Ruck, Heike (KKL)
Gesendet: Montag, 24. April 2006 18:59
An: stellungnahme@igwig.de
Betreff: Clopidogrel vs. ASS

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

als Anhang schicke ich Ihnen vorab meine Stellungnahme per E-mail zu. Das Original zusammen mit dem Formblatt und der Darlegung der Interessenskonflikte schicke ich im Original per Post.
Ich möchte Sie bitten, meine Stellungnahme beim Bewertungsprozess zu berücksichtigen

Mit freundlichen Grüßen
*Deutsche Liga zur Bekämpfung
von Gefäßerkrankungen e.V*

Prof. Dr. med. C. Diehm
Vorsitzender



Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EINGEGANGEN 26. April 2006

**DEUTSCHE
GEFAESSLIGA E. V.**

POSTANSCHRIFT:
POSTFACH 4038
69254 MALSCH B. HEIDELBERG
TEL. 0 72 53/2 62 28
FAX 0 72 53/27 81 60
EMAIL: INFO@DEUTSCHE-
GEFAESSLIGA.DE

Geschäftsstelle:
Heike Ruck

24.04.2006

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

ich beziehe mich auf den im Internet erschienenen Vorbericht: Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen Version 1.0, die ich im Internet gelesen habe.

Hierzu möchte ich kurz Stellung nehmen. Bitte finden Sie in der Anlage den erbetenen Conflict of Interest.

In einem möglichen Anhörungsverfahren würde ich die u.g. Punkte gerne eingehender erläutern.

Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Nach meiner Einschätzung wurde die relevante Literatur vollständig berücksichtigt.

Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Aus klinisch angiologischer Sicht kann ich mich der Einschätzung des IQWiG anschließen, dass Clopidogrel bei Patienten mit symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse hat. Ich habe allerdings erhebliche Zweifel daran, dass das Krankheitsbild der PAVK so eindeutig von der koronaren Herzkrankheit und der zerebralen Ischämie abgrenzbar ist, wie es der IQWiG Bericht aufgrund der Subgruppenanalysen suggeriert.

Die PAVK ist nur selten eine isolierte Erkrankung und viel häufiger die Manifestation einer generalisierten Atherosklerose. Etwa 60% der Patienten mit einer PAVK weisen auch eine signifikante Erkrankung der kardialen oder zerebralen Zirkulation auf.

Das IQWiG zitiert in seinem Vorbericht die seit Oktober 2001 durchgeführte „German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index“ Studie (get-ABI Studie). Insgesamt wurden 6880 unselektierte Patienten im Alter von ≥ 65

BANKVERBINDUNG
SPARKASSE HEIDELBERG
KONTO-NR. 50 040
BLZ 672 500 20
VR FRANKFURT 10351
ST. NR. 4525073166-K28
WWW.DEUTSCHEGEFAESSLIGA.DE

Jahren untersucht. Die Hauptziele dieser Studie sind die Bestimmung der Prävalenz der asymptomatischen und symptomatischen PAVK, des Risikofaktorprofils der betroffenen Patienten sowie des relativen Risikos für Tod und vaskuläre Erkrankungen. Etwa jeder 5. ältere Patient hatte einen ABI < 0,9 und damit eine PAVK. Bei Diabetikern ist sogar jeder 4. Patient betroffen. Die von unserer Studie aktuell zur Veröffentlichung eingereichten Daten zum 3 Jahres Follow up belegen ein deutlich erhöhtes Risiko für Tod und schwere vaskuläre Komplikationen.

Angesichts dieses deutlich erhöhten Risikos vaskulärer Komplikationen erscheinen die Befunde der CAPRIE Studie sehr verständlich, die einen Zusatznutzen der überlegenen Thrombozytenfunktionshemmung durch Clopidogrel gegenüber ASS gerade bei PAVK Patienten zeigen.

Aufgrund des hohen kardiovaskulären Cross-Risikos (wie es sich in der get-ABI Studie zeigt) und auch einiger bereits publizierten Analysen der CAPRIE Studie erscheint es mir sehr problematisch Patienten mit PAVK oder Z.n. zerebrovaskulären oder koronarem Ereignis eindeutig von einander zu trennen. So hatten in der PAVK Subgruppe 21% der Patienten einen früheren Herzinfarkt. Eine Auswertung aller Patienten mit Herzinfarkt (zusätzlich 2144 Patienten aus anderen Subgruppen) ist bereits in der Originalpublikation im „Lancet“ beschrieben worden, m.E. im Vorbericht des IQWiG aber bisher noch nicht hinreichend gewürdigt worden. Es sollte dringend vom IQWiG überprüft werden, ob sich ähnliche „Überschneidungen“ zur PAVK auch bei den Patienten mit früherem Schlaganfall ergeben. Die Ergebnisse unserer get-ABI Studie legen den Verdacht nahe, dass auch in der CAPRIE Studie diese Subgruppen nicht völlig disjunkt sein können.

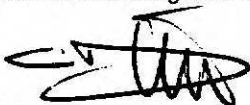
Angesichts der sehr wahrscheinlichen Überschneidungen zwischen den 3 Subgruppen in der CAPRIE Studie muss auf das kardiovaskulären Cross-Risikos hingewiesen werden. Dass PAVK Patienten aufgrund des massiv erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisikos besonders von einer guten Thrombozytenfunktionshemmung profitieren, ist nachvollziehbar. Die derzeit sicher noch völlig unzureichende Diagnostik der PAVK bedingt allerdings, dass nicht sichergestellt ist, dass bei allen Patienten nach einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall die begleitende PAVK diagnostiziert wird. Bei unkritischer Übernahme der Bewertung des IQWiG durch die behandelnden Ärzte würde somit einem nicht unerheblichen Prozentsatz von Patienten, die vom IQWiG zurecht als überlegen bewertete Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprophylaxe vorenthalten bleiben.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Keine speziellen Anmerkungen

Für Rückfragen stehe ich Ihnen jederzeit zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen
*Deutsche Liga zur Bekämpfung
von Gefäßerkrankungen e.V*



Prof. Dr. med. C. Diehm
Vorsitzender

**9 Herr Pfeiffer
AVK-Selbsthilfegruppen
Bundesverband e.V.
(Eingang der
Stellungnahme per E-
Mail am 25.04.2006)**

Eingangsstempel
EINGEGANGEN 02. Mai 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

*Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der
Sekundärprophylaxe vasculärer Erkrankungen
A 04-01*

Name, Vorname, Titel, Adresse (des) der/desjenigen/den:

- 1. Pfeiffer, Manfred Dipl. Betriebswirt
Zundesgesundheitsführer
AVK-Selbsthilfegruppen
Bundesverband e.V.*
- 2.*
- 3.*

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: *Pfeiffer, Manfred*
Institution: *AVK-SHG Bundesverband e.V.*
Anschrift: *Im der Oberhecke 34 / 55270 Siegenloch / Mainz*
Tel./Fax-Nr.: *06136/924050 06136/925251*
E-Mail-Adresse: *avk.bv.mp@t-online.de*

Bitte verdeutlichen Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

- 1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien**
- 2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht**
- 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)**

INGEGANGEN 02. Mai 2006

Manfred Pfeiffer
An der Oberhecke 34
D-55270 Sörrenloch/Mainz
Tel.: 06136 / 92 40 50
Fax: 06136 / 92 52 51

anerkannt vom Finanzamt Neuss
Nr. 125 / 5860 / 0693
e.V. beim Vereinsregister Neuss

AVK – SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V. D-41460 Neuss

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Peter Sawicki / Frau Dr. Cornelia Beimfohr MPH
Dillenburger Straße 27

D-51105 Köln / Rhein

Tel.: 0221*35685-258
Fax: 0221*35685-853
Mail: Cornelia.Beimfohr@iqwig.de

AVK
SELBST
HILFE
GRUPPE
BUNDESVERBAND

BÜROZEITEN:

Montag – Donnerstag:
9.00 – 13.00 Uhr

Sörrenloch/Mainz, 28. April 2006/mpf
Shg/vst/iqwig001/2006

**Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen
(Vorbericht)**
Projekt-Nummer: A 04 / 01 A

Guten Tag, sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

wir führen Beschwerde gegen das laufende Verfahren wegen Nichtberücksichtigung zur Abgabe einer Stellungnahme.

Begründung:

Am 12.05.2005 wurde der AVK-SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V. zur o.a. Sache gehört, was auf Seite 14 des Vorberichtes auch dokumentiert ist. Das nach der Anhörung von Ihrem Institut gefertigte Protokoll haben wir erhalten und bearbeitet. Die korrigierte Fassung wurde Ihnen zugeleitet mit der Bitte, uns ein endgültiges Protokoll zu überlassen. Bis heute haben wir das endgültige Protokoll nicht erhalten.

Von der Herausgabe des Vorberichtes und der Terminsetzung haben wir erst vor wenigen Tagen Kenntnis erhalten. Als Beteiligte am Verfahren wurden wir von Ihnen zur Abgabe einer Stellungnahme nicht aufgefordert. Das hat zur Folge, dass wir im Rahmen unseres Vorstandes wegen der einzuhaltenden Frist den vorliegenden Vorbericht nicht intensiv bearbeiten konnten. Somit kann die Bewertung des Vorberichtes aus Patientensicht nur oberflächlich sein.

Der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegt mehrheitlich eine generalisierte Atherothrombose auch im Bereich der Koronararterien und der hinversorgenden Arterien zu Grunde. Deshalb sind die Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten einzustufen und mit der gebotenen Sorgfalt zu diagnostizieren und auch zu behandeln. Eine Bewertung des Nutzens kann sich in diesem Zusammenhang nicht lediglich auf ein Versorgungsgebiet begrenzen, sondern muss unbedingt die Auswirkungen auf das gesamte Krankheitsbild erfassen.

Deshalb regen wir an, die beschriebenen Unterschiede zwischen ASS und Clopidogrel im Bereich der KHK und auch der hinversorgenden Arterien in einen positiven Gesamtkontext zu stellen. Die Betroffenen fordern dazu auf, dass die Nutzenbewertung des IQWiG zu ASS und Clopidogrel das Krankheitsbild pAVK in seiner Komplexität erfasst und beschreibt. Anzumerken ist noch, dass es sich bei der Erkrankung der pAVK um eine Herz-Kreislauf-Erkrankung handelt, eine Erkrankung, die in Deutschland in der Todesfallstatistik die erste Stelle einnimmt.

Stellungnahme zu Seite 11, Absatz 2, Satz 3:

„Die Messung des Knöchel/Arm-Blutdruckindex stellt eine Möglichkeit zur Diagnose dar, und das Ergebnis.....“


Änderung in:

„Die Messung des Knöchel/Arm-Blutdruckindex ist die beste Möglichkeit zur Erstdiagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Das Ergebnis ist darüber hinaus als Risikoindikator für koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie die Gesamtsterblichkeit geeignet (12).“

(Hinweis u.a. bei „Kongress-Berichte in Forschung und Praxis 424/06“)

Wir bitten um Abänderung des Vorberichtes. Für Rückfragen stehen wir Ihnen unter 06136/924050 und 0172/6151411, Fax 06136/925251 und Mail avk.bv.mp@t-online.de zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Manfred Pfeiffer, Bundesgeschäftsführer
AVK-SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V.

**10 Herr Manz
(Eingang der
Stellungnahme per
FAX am 25.04.2006)**



EINGEGANGEN
Eingangsstempel
27. APR. 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

A04-01A "Clopidogrel vs. Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vasculärer Erkrankungen"

1. Planz, Joachim; Vorstand DKG, Mitglied Kuratorium IQWiG
- 2.
- 3.

Name: Planz, Joachim
Institution:
Anschrift: Am Eichenhain 110, 13465 Berlin
Tel./Fax-Nr.: 030 - 40 63 38 - 40 / - 41
E-Mail-Adresse: Joachim.Planz@t-online.de

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

EMGEGANGEN 26. April 2006

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. Sawicki
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Vorab per FAX: (0221) 35 685 - 803

25.04.2006
ma/ro

Vorbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure (ASS) in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

ich habe den obigen Vorbericht zur Kenntnis genommen.

Insgesamt ist der Vorbericht korrekt aufgebaut und zitiert und interpretiert die vorliegenden und eingeschlossenen Studien korrekt. Allerdings erscheint der Untersuchungsgegenstand zu eng gefasst. Die Untersuchungsaufgaben hätten erweitert werden sollen auf eine Beurteilung der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure. Möglicherweise wären durch Erweiterung des Untersuchungsauftrages in Richtung Einbeziehung auch anderer antithrombozytärer Therapien die Ergebnisse auf eine breitere Basis zu stellen.

Im Einzelnen gibt es jedoch folgende Kritikpunkte.

In der CAPRIE-Studie wurden Patienten nach unterschiedlichen Manifestationsgebieten der Atherosklerose stratifiziert und mit ASS oder Clopidogrel behandelt. Es wurde im Ergebnis nachgewiesen, dass das alternative Therapieprinzip, die Hemmung der Thrombozytenfunktion mit Clopidogrel durch Blockade thrombozytärer ADP-Rezeptoren ASS statistisch signifikant überlegen ist. Hier konstatiert der Vorbericht einen Zusatznutzen bei Patienten mit pAVK in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre thromboembolische Ereignisse, wenn Clopidogrel statt ASS bei diesen Patienten in der Sekundärprophylaxe verwendet wird.

Kein Zusatznutzen wird dagegen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskulären Erkrankungen gesehen. Der Versuch in Nachfolgepublikationen zur CAPRIE-Studie Patientengruppen zu identifizieren, die überproportional von der Gabe von Clopidogrel profitieren, um dem Arzt individuelle Therapieentscheidungen zu ermöglichen, wurde aufgrund methodischer und statistischer Erwägungen vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Bzgl. des Auftretens von gastrointestinalen Nebenwirkungen bezieht sich das IQWiG nicht auf die Ergebnisse der CAPRIE-Studien, sondern zieht überwiegend zur Nutzenbewertung die Studie von Chan et al. (2005) heran, die nicht ASS und Clopidogrel vergleicht, sondern die Kombination von ASS mit einem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (PPI) im Vergleich zu Clopidogrel. Obwohl dieser Studie grobe Mängel der Studienqualität bescheinigt und die Ergebnisse als nicht robust und fraglich valide bezeichnet werden, wird aus den Ergebnissen geschlossen, dass bei Patienten, die unter ASS eine Ulkusblutung erlitten hatten, die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers zur bestehenden ASS-Therapie bzgl. der Vermeidung erneuter Blutungen effektiver ist, als ein Wechsel auf Clopidogrel.

Klinisch gesehen ist diese Annahme unsinnig.

Es gibt keinen wissenschaftlichen Grund zu der Annahme, dass das Auftreten eines Magenulkus durch Clopidogrel begünstigt werden kann. Die klinische Schlussfolgerung ist, bei Auftreten eines Magenulkus, unter einer Therapie mit Clopidogrel gleichzeitig die Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer zu beginnen, auch wenn derzeit keine vergleichenden prospektiven Studien zu Clopidogrel und PPI vorliegen (Liberopoulos et al., Platelets, Feb. 2006;17(1):1-6).

Mit freundlichen Grüßen

Manz



i.A. J. Rositzka
- Assistentin -