



Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

- Vorbericht -

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A04-01A]

Version 1.0

Stand: 27. März 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“

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine **vorläufige Nutzenbewertung** von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Ziel der Untersuchung.....	9
2. Hintergrund.....	10
3. Projektablauf.....	14
4. Methoden.....	15
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	15
4.1.1 Population.....	15
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	15
4.1.3 Zielgrößen.....	16
4.1.4 Studientypen.....	17
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	17
4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	17
4.2 Informationsbeschaffung.....	18
4.2.1 Literaturrecherche.....	18
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	19
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	19
4.2.4 Identifizierung relevanter Studien.....	20
4.3 Informationsbewertung.....	22
4.4 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.4.1 Meta-Analyse.....	23
4.4.2 Sensitivitätsanalyse.....	23
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	23
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	25
5. Ergebnisse.....	26
5.1 Verfügbare Studien.....	26
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche.....	26
5.1.2 Studienregister und -ergebnisdatenbanken.....	29
5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen.....	29

5.1.4	Antworten auf Anfragen an Hersteller	29
5.1.5	Antworten auf Anfragen an Autoren oder an sonstige an relevanten Studien beteiligte Personen (siehe auch Anhang C).....	29
5.1.6	Resultierender Studienpool	30
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	32
5.2.1	Studiendesign und -population.....	32
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	40
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	45
5.3.1	Gesamtsterblichkeit.....	46
5.3.2	Vaskulär bedingte Mortalität.....	48
5.3.3	Vaskulär bedingte Morbidität.....	51
5.3.3.1	Herzinfarkte.....	51
5.3.3.2	Schlaganfälle	54
5.3.3.3	Primärer kombinierter Endpunkt der CAPRIE-Studie: „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Schlaganfall“	56
5.3.3.4	Ischämisches Ulkus, Gangrän, Amputation	58
5.3.3.5	Revascularisationen wegen ischämisch bedingter Symptomatik.....	58
5.3.3.6	Akutes Koronar-Syndrom, Angina pectoris, symptomatische Herzrhythmusstörungen, TIA, Claudicatio intermittens	58
5.3.3.7	Neuaufreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	59
5.3.4	Hospitalisierungsrate	59
5.3.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	60
5.3.5.1	Gastrointestinale Komplikationen.....	61
5.3.5.2	Sonstige schwere Blutungskomplikationen	64
5.3.5.3	Blutbildveränderungen	64
5.3.5.4	Allergische Reaktionen	64
5.3.5.5	Nierenfunktionseinschränkungen.....	64
5.3.5.6	Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen insgesamt.....	68
5.3.5.7	Studienabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen	68
5.3.6	Sonstige Zielkriterien einschließlich Lebensqualität	69
5.3.7	Subgruppenanalysen.....	69
5.3.7.1	Geschlecht	69
5.3.7.2	Alter.....	69
5.3.7.3	Begleiterkrankungen	70

5.3.7.4	Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer.....	73
5.3.7.5	Qualifizierende Erkrankung.....	73
5.3.7.6	Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen bzw. vorherige ischämische Ereignisse	73
5.3.7.7	Zeitspanne zwischen qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn..	74
5.4	Zusammenfassung.....	75
6.	Fazit.....	78
7.	Liste der relevanten Studien.....	79
8.	Literaturverzeichnis.....	81
Anhang A.1:	Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen.....	85
Anhang A.2:	Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte	114
Anhang B:	Suchstrategien.....	118
Anhang C:	Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligten Personen und deren Antworten.....	132
Anhang C.1:	Antwort von R. Roberts (CAPRIE-Studie).....	134
Anhang C.2:	Antwort von M. Hamel für J. Drazen (Chan 2005).....	137
Anhang C.3:	Antwort von F. Chan (Chan 2005)	138
Anhang C.4:	Antwort von D. Zarin (WATCH-Studie).....	140
Anhang D:	MATCH-Studie	141
Anhang E:	Weiterer Zeitplan	142

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool	30
Tabelle 2: Bewertete Studien – Übersicht.....	35
Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien.....	37
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation.....	38
Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität	44
Tabelle 6: Zielkriterium „Gesamtsterblichkeit“	47
Tabelle 7: Zielkriterium „Vaskulär bedingte Mortalität“	50
Tabelle 8: Zielkriterium „Herzinfarkte“	53
Tabelle 9: Zielkriterium „Ischämische Insulte“	55
Tabelle 10: Zielkriterium „Vaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall“	57
Tabelle 11: Gastrointestinale Blutungen / Komplikationen.....	63
Tabelle 12: Sonstige schwerwiegende Blutungskomplikationen einschließlich intrakranieller Blutungen	65
Tabelle 13: Schwerwiegende Blutbildveränderungen.....	66
Tabelle 14: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag (<i>rash</i>)....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche.....	28
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	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].

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. 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 pectanginösen Beschwerden neu aufgetreten, halten länger an oder sind stärker als gewohnt. Bei der instabilen Angina pectoris ist es wichtig, Patienten mit Risikomeerkmalen - und damit schlechter Prognose - zu erkennen. Internationale Fachgesellschaften empfehlen, diese Patienten wie Patienten mit einem NSTEMI zu behandeln [4-9].

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 [10]. 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 Ulcerationen 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) [10,11].

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 Möglichkeit zur Diagnose dar, und das Ergebnis ist darüber hinaus als Risikoindikator für koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse sowie die Gesamtsterblichkeit geeignet [12]. 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 [13]. Patienten mit (asymptomatischer) pAVK werden vielfach wegen Symptomen der begleitenden KHK und/oder ZVK behandelt [14].

Die **Zulassungsindikationen** für die seit 1998 zugelassenen Präparate Plavix[®] und Iscover[®] lauten wie folgt [15,16]:

„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% [17].

Unter den TAH ist **Acetylsalicylsäure** (ASS) die in klinischen Studien am häufigsten und an der größten Patientenzahl untersuchte Substanz [17]. 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 [18]. Eine maximale Plättchenaggregationshemmung ist spätestens 30 Minuten nach Aufnahme von 162-325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5-7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [19]. 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 [4,20,21]. Für Patienten mit KHK werden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft primär 100 mg täglich empfohlen [22]. 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 [23]. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterscheiden sich vermutlich nicht hinsichtlich ihres Nutzens [17]. 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) [17]. 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 [24].

Thienopyridine wie **Ticlopidin** und sein Analogon **Clopidogrel** hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über eine Blockade des Adenosin-Rezeptors. Nach Einleitung einer Therapie mit der Erhaltungsdosis (75 mg Clopidogrel pro Tag) wird die maximale Thrombozytenaggregationshemmung erst nach 3-7 Tagen erreicht, bei Gabe einer „loading-dose“ (300 mg oder 600 mg Clopidogrel) dagegen schon nach 2-6 Stunden [25]. 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 [26,27].

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 [28]. Solche Resistenzen werden mittlerweile allerdings auch unter Clopidogrel in Häufigkeiten von 5-30% berichtet [29]. Die klinische Relevanz von Plättchen-Funktionstests wird nicht einheitlich beurteilt [28,29]. 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 Ulcerogenität 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 Ulcera gegenüber Clopidogrel niederschlagen, zumal Clopidogrel von seinen pharmakologischen Wirkungen her nicht in Verdacht steht, peptische Ulcera auszulösen oder zu begünstigen [25].

3. Projektablauf

Bisheriger Projektablauf

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 Vorberichts 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.

Weiterer Projektablauf

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine **vorläufige Bewertung** des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (schriftliche Anhörung). Die Stellungnahmefrist endet drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts im Internet.

Der Kreis der zur Stellungnahme berechtigten Personen ist nicht eingegrenzt. Berechtig sind alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen. Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind.

Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden erörtert.

Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 2 Monate später im Internet veröffentlicht.

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 Ulcerationen)
 - 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 [30] 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 B. 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 B). 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[31]:

- 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“ [32]

Zur WATCH-Studie [33]:

- 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 [33]

- 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

Zur Studie von Chan 2005 [34]:

- 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 [35]:

- 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 [36] für den vorliegenden Auftrag gestellt. In der MATCH-Studie wurde keine Monotherapie, sondern eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel+ASS untersucht. Die Ergebnisse der MATCH-Studie sind in Anhang D 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 Studienabbrecher
- 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 „groben Mängeln“ 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:

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. unveröffentlicher 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

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 1366 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 Volltextsichtung 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.1.

Die Suche nach relevanter Sekundärliteratur ergab insgesamt 39 systematische Übersichten oder HTA-Berichte (Anhang A.2). 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 Volltextsichtung wurden alle 17 Publikationen einheitlich von beiden Reviewern ausgeschlossen. Die Zitate dieser Volltexte mit den Ausschlussgründen finden sich ebenfalls im Anhang A.1.

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 1587 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 Eintrag in ClinicalTrials.gov geht hervor, dass für die WATCH-Studie insgesamt die Rekrutierung von 1500 Patienten geplant war, also eine vollständige Rekrutierung stattgefunden hat. Die Studie

wird dementsprechend als „beendet“, nicht jedoch als „vorzeitig abgebrochen“ bezeichnet. Auffällig ist darüber hinaus, dass die Angaben zur Fallzahlplanung im Register 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 die 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 nichts daran, dass B. Massie eine Offenlegung der Ergebnisse verweigerte. Die WATCH-Studie lässt von ihrem Design und den untersuchten Endpunkten her noch relevante Daten hinsichtlich einer Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS erwarten. Über einige Teilergebnisse der Studie ist im Rahmen von Kongressberichten (Kongress des American College of Cardiology, 2004) berichtet worden ([37] 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) [37].

Die Zitate der im Volltext gesichteten, als nicht relevant beurteilten Publikationen finden sich mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang A.1. 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 1000 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 15000 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 für die Nutzenbewertung einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel plus ASS relevant wäre, die nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts ist.

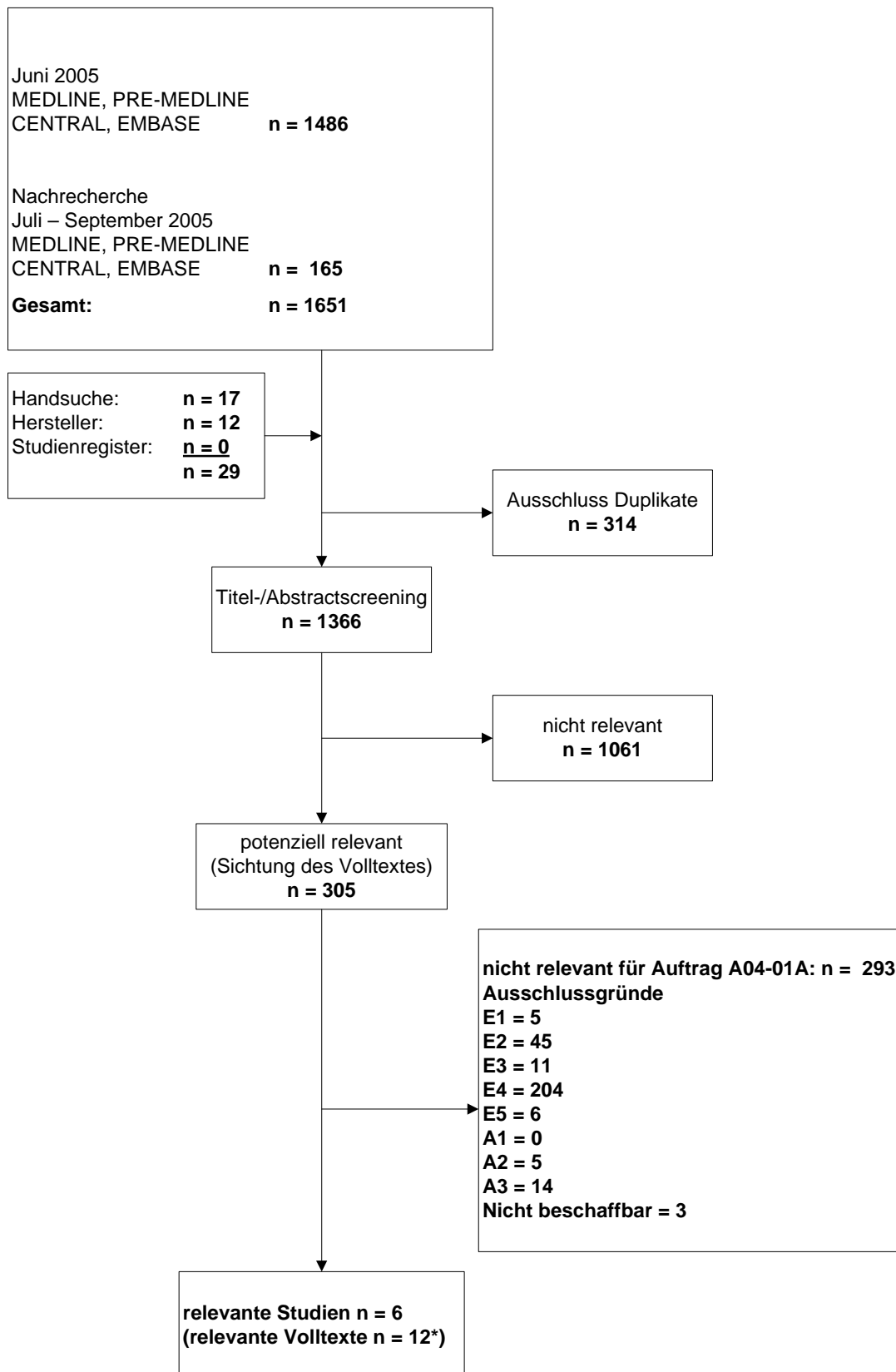


Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche

*: 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 von Sanofi-Aventis bzgl. der WATCH-Studie übermittelten Angaben 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 C)

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 [32].

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 [34].

WATCH-Studie

Weder der Autor B. Massie noch J. Gough (Acting Director of Administration in VA's Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs) antworteten auf die wiederholten Anfragen zur WATCH-Studie.

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 [31,32,38-42]	ja	ja	ja
Chan 2005 [34]	ja	ja	ja
Ng 2004 [43]	ja	ja	ja
Woodward 2004 [44]	ja	ja	ja
Jagroop 2004 [45]	ja	ja	ja
WATCH [33]	ja	nein ^b	nein
a: Eingeschlossen in den vorliegenden Bericht wurden neben der Originalpublikation [31] weitere 6 nachträglichen 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 dargestellt (siehe auch Punkt 4.2.4).

Die für die primäre Fragestellung größte, relevante Studie stellt die CAPRIE-Studie dar, deren Ergebnisse 1996 publiziert wurden [31]. 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 [32,38-42]. 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, [42]). Fünf

Publikationen betrafen sonstige relevante Sekundär-Analysen [32,38-41]. 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 [44], Jagroop 2004 [45]). 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“ [40], Therapieziel „Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ [42], Therapieziel „Reduktion von Herzinfarkten“ [40,41], „Subgruppenanalysen“ [32,38,39]).

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 qualifizierendem 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 Protonenpumpenblockern 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 Clopidogrel 75 mg einmal täglich p.o. oder ASS 80 mg einmal täglich p.o. kombiniert mit 20 mg Esomeprazol (Protonenpumpenblocker) zweimal täglich p.o.

Die Studie von Ng 2004 schloss 139 Patienten ein, die unter ASS gastroduodenale Ulcera 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 Ulcera 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 (Protonenpumpenblocker) 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 Durchführung	Relevante Zielkriterien ¹
Studienziel: Effektivität in der Sekundärprophylaxe							
CAPRIE 1996	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheit	1,91 Jahre ²	9599 [C] 9586 [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	Nichtunterlegenheit	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 spezifizierte 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 Ulcera 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: Enderarteriektomie 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 Hypertonus</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 Ulcera 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	9599 [C] 9586 [A] 4059 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) Ulcera 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) Ulcera 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 <u>vor</u> 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 1800 Patienten.

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

- 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 (8087 in der ASS-Gruppe und 8131 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 (9586) bzw. der Clopidogrel-Gruppe (9599). 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 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. Es ist zu vermuten, dass die Autoren erst daraufhin (post hoc) die Fragestellung gewechselt (es gibt jedenfalls in der Arbeit keinen Hinweis darauf, dass es neben dem Nichtunterlegenheitstest noch weitere geplante Fragestellungen gab) und die Überlegenheit von ASS+Esomeprazol vs. Clopidogrel getestet haben. Da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls mit 3,4% größer als Null ist, folgern die Autoren die Überlegenheit von ASS+Esomeprazol. Aus der Publikation ging nicht hervor, dass dieser Hypothesenwechsel vorab geplant war. Trotz mehrfacher Anfragen nahm der Hauptautor der Publikation, F. Chan, zu diesem Kritikpunkt keine Stellung.

Der wesentliche Mangel dieser Studie ist 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) lässt 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 wird 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 Re-Blutung aufgetreten war (konservative Annahme) und die Beobachtung deshalb wegen des konkurrierenden Ereignisses „Tod“ berechtigt vorzeitig zensiert wurde, dann lässt sich für 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 sind 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 teilweise auf. Es wurden 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). Dieses Vorgehen ist in der Publikation 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“ konstatiert wurde. Bewertet man die von J. Ching aufgeführten Ereignisse im Sinne einer für beide Behandlungsgruppen ausgewogenen Analyse alle als „Therapieversager“ und geht man weiterhin davon aus, dass die „lost-to-follow-up“ Patienten der ASS-Gruppe ebenfalls als „Therapieversager“ anzusehen sind, dann sind 27 Patienten der Clopidogrel-Gruppe und 20 Patienten der ASS-Gruppe als „Therapieversager“ anzusehen statt 13 vs. 1, 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.

Ng 2004

Größere 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 Ulcera 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	Studienabbrucher genannt, / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Konsistenz der Informationen ¹	Studien- und Publikations- qualität
CAPRIE 1996	ja / ja	doppelblind	ja	ja	ja	ja	leichte Mängel
Chan 2005	ja / ja	doppelblind	ja	ja	nein	nein	grobe Mängel
Ng 2004	unklar / unklar	einfachblind ²	ja	ja	nein	nein	grobe Mängel
Woodward 2004	ja / unklar	doppelblind	ja	ja	ja ³	ja	leichte Mängel
Jagroop 2004	unklar / unklar	offen	nein	ja	ja ³	ja	grobe Mängel
Erläuterungen: 1: Konsistenz aller Angaben (innerhalb und zwischen den Publikationen einschließlich der Angaben der Autoren / Sponsoren) 2: Verblindung des Endoskopeurs. 3: Bzgl. „unerwünschter Arzneimittelwirkungen“.							

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 als Endpunkte auch dann dargestellt, wenn sie in der Publikation „CAPRIE 1996“ nicht als solcher Endpunkt definiert waren, sie aber als „per conditionem“ definiert (z.B. „Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“) und die entsprechenden Ergebnisse damit als in gewissem Maße valide angesehen werden können. 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, wobei insbesondere wiederum die CAPRIE-Studie auf Grund ihrer Größe und Dauer wesentlich zum Informationspool beiträgt.

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 prädefiniertes 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+P] 90 [A+E]	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+P] 90 [A+E]	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+P] 90 [A+E]	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 Endpunktcommittee 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) und in der ASS-Gruppe 5,83% (1021 Ereignisse), entsprechend einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 8,7% (relatives Risiko: 0,913; 95%-KI 0,835 bis 0,997; $p=0,043$).

Die Analyse der Ergebnisse für die prädefinierten Subgruppen der KHK-, ZVK- und pAVK-Patienten ergab wichtige Detailergebnisse. Nur für die Subgruppe der Patienten mit einer pAVK als Eingangsereignis war die relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt unter Clopidogrel mit 23,8% statistisch signifikant ($p=0,0028$; 95%-KI 8,9% bis 36,2%). Jährlich erlitten unter Clopidogrel 3,71% dieser Patienten ein Ereignis und unter ASS 4,86%. Das untere Ende des 95%-Konfidenzintervalls für die relative Risikoreduktion lag mit 8,9% immer noch knapp oberhalb der relativen Risikoreduktion unter Clopidogrel für das Gesamtkollektiv der CAPRIE-Studie (8,7%). Deshalb und insbesondere auch auf Grund der Stratifizierung und der vorab geplanten Auswertung für die stratifizierten Untergruppen können die Ergebnisse als ausreichend valide angesehen werden. Für die beiden stratifizierten Subgruppen der CAPRIE-Studie mit ZVK oder KHK als Eingangsereignis war keine signifikante Reduktion der Ereignisse unter einer Therapie mit Clopidogrel im Vergleich zu ASS nachweisbar. In der Subgruppe mit ZVK trat der primäre Endpunkt der CAPRIE-Studie unter Clopidogrel numerisch seltener auf als unter ASS (jährlich bei 7,15% vs. 7,71% Patienten; relative Risikoreduktion: 7,3%; $p=0,26$; 95%-KI -5,7% bis 18,7%). In der KHK-Subgruppe erlitten numerisch mehr Patienten unter Clopidogrel ein Ereignis als unter ASS (jährlich bei 5,03% vs. 4,84% Patienten; relative Risikozunahme 3,7%; $p=0,66$; 95%-KI 22,1% bis -12,0%). Welche Gruppenunterschiede in diesen beiden Subgruppen-Analysen hätten erfasst werden können bzw. wie die tatsächliche Power für die Ergebnisse war, wurde nicht berichtet. Wesentlich für die Annahme, dass der Effekt von Clopidogrel für die drei Subgruppen KHK, ZVK und pAVK unterschiedlich zu werten ist, ist der entsprechende, statistisch signifikante ($p=0,042$) Interaktionstest.

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	1021 (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+P] 90 [A+E]	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 Ulcera 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 Arzneimittelwirkungen

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.

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 Arzneimittelwirkungen (generell)“ und „Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen“, die für einen Überblick über das Schadenpotenzial der Substanzen wesentlich sind.

5.3.5.1 Gastrointestinale Komplikationen

Gastrointestinale Blutungen und Ulcera

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 Magenulcera 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 real vorhanden ist. An der generellen Aussage einer nicht nachgewiesenen Nicht-Unterlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS+Esomeprazol hinsichtlich rezidivierender Ulkusblutungen 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, während in CAPRIE 1996 der Unterschied (identische Ereignisraten) als „statistisch signifikant“ bezeichnet wird. 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 Ulcera (Magen, Duodenum) beschrieben als unter 325 mg ASS (0,68% vs. 1,15%, $p < 0,001$). Die Rate von als schwer eingestuft Ulcera war unter beiden Mitteln vergleichbar (0,25% vs. 0,38%, $p > 0,05$). In Woodward 2004 wird über Ulcera 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 sind. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Studien.

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.

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 schmerzfreien 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 entschieden 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 32% (aus der Abbildung abgelesen) betrug, war sie in Cannon mit 10% (ebenfalls aus der entsprechenden Abbildung abgelesen) deutlich geringer. Eine Erklärung oder Diskussion dieser Diskrepanz fand sich weder in Bhatt 2002 noch in Cannon 2002.

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 hinreichenden 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. besonders wirksam 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 beantworten. Auch Subgruppen-Auswertungen zu dieser Fragestellung wurden in den dargestellten Publikationen nicht vorgenommen. Mit der Publikation ASCET, Pettersen 2004 liegt das Protokoll einer Studie vor, die bei geplant 1000 Patienten dieser Fragestellung nachgeht und die von den untersuchten Endpunkten klinisch relevante Daten zur Frage erwarten lässt, ob Patienten mit einem ischämischen Ereignissen unter ASS von einer Umstellung auf Clopidogrel profitieren. Vollständig publizierte Ergebnisse liegen bisher nicht vor und 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 Patienten mit Infarkt als Index-Ereignis oder als früheres Ereignis (8.446 Patienten) mit 7,4% nicht signifikant (95%-KI -5,2%; 18,6%). Hieraus ließe sich der vage Hinweis ableiten, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit Manifestation der Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen 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 Infarkt erlitten hatten (23,4%; bei 8,8% ischämischer Insult in der früheren Anamnese, bei 16,7% Infarkt). Diese Subgruppe wurde erst post hoc definiert. Der primäre Endpunkt der CAPRIE-Studie wurde in dieser Subgruppe im ersten Jahr von 10,2% unter ASS auf 8,8% unter Clopidogrel gesenkt ($p = 0,045$). Die relative Risikoreduktion war mit 14,9% (95%-KI 0,3%; 27,3%) mit der des CAPRIE-Gesamtkollektivs vergleichbar (8,7%; $p = 0,043$). Die Publikation Ringleb 2004 untersuchte zudem, ob ischämische Schlaganfälle und/oder Infarkte, die vor dem Indexereignis aufgetreten waren, den Effekt von Clopidogrel auf einen weiteren kombinierten Endpunkt modulierten. Dieser war aber nicht vordefiniert und enthielt nicht validierte Endpunktkomponenten, so dass diesbezügliche Ergebnisse wegen unzureichender Aussagekraft hier nicht weiter dargestellt werden.

In Cannon 2002 fanden sich auch Ergebnisse zur Reduktion der Infarktrate 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 Infarkte unter Clopidogrel war bei Patienten mit früherem Infarkt minimal 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 kaum Hinweise darauf, 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. Es existieren keine Belege für eine besondere Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit Atherosklerose in mehreren Gefäßregionen.

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. Für die besondere Situation der Patienten, die unter einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure eine gastrointestinale Blutung erlitten hatten und bei denen sich die Frage nach Fortsetzung oder Änderung dieser Behandlung stellt, 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 Ereignisrate von 5,32% unter Clopidogrel und 5,83% unter ASS 0,51%. Wie sich in den prädefinierten Untergruppenauswertungen für die Patienten mit KHK, ZVK bzw. pAVK zeigte, war dieser Unterschied im Wesentlichen auf die Subgruppe der pAVK-Patienten zurückzuführen: die absolute Risikodifferenz betrug in dieser Gruppe 1,15% (Ereignisrate unter Clopidogrel 3,71%, unter ASS 4,86%). Für Patienten mit ZVK bzw. KHK zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Wesentlich für die Annahme, dass sich der Effekt von Clopidogrel in den drei Subgruppen KHK, ZVK und pAVK tatsächlich unterscheidet, ist der statistisch signifikante ($p=0,042$) Interaktionstest, in dem ein Zusammenhang zwischen Subgruppe und Therapieeffekt gezeigt wurde.

Mehrere Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie gingen der Frage der Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie einem bekannten Diabetes mellitus, einer bekannten Hypercholesterinämie, einer Herzoperation in der Anamnese oder einer Manifestation der Atherosklerose in mehr als einer Gefäßregion nach. Alle diese Sekundärauswertungen wiesen erhebliche methodische Mängel auf wie fehlende Prädefinition dieser Patientenuntergruppen, Erfassung der Patientengruppen anhand anamnestischer Angaben ohne Validierung, Verwendung meist multipler und erst post hoc definierter, oft willkürlich erscheinender Zielkriterien etc. Keine der Sekundärauswertungen der CAPRIE-Studie lieferte ausreichende Belege, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel im

Vergleich zu ASS bei Patienten mit den genannten zusätzlichen Risikofaktoren anders zu bewerten ist als für das Gesamtkollektiv der CAPRIE-Studie.

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 immer wieder unterschiedliche, in der Publikation CAPRIE 1996 nicht prädefinierte Kombinationsendpunkte ausgewertet. Die Verwertbarkeit der Ergebnisse dieser Zusatzpublikationen war somit erheblich eingeschränkt.

Der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen Clopidogrel und ASS hinsichtlich des prädefinierten, primären Kombinationsendpunkts gelingt 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[17,24,46]. Als einzige der eingeschlossenen Studien wurde die CAPRIE-Studie mit einer höheren, heute in Deutschland 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. Selbst in höherer Dosierung war die Zahl der Gesamtblutungen sowie schwerer gastrointestinaler oder intrakranieller Blutungen unter ASS jedoch nicht häufiger als unter Clopidogrel. Auch Studienabbrüche oder Todesfälle durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter ASS nicht häufiger auf.

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 lässt. 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 die Tendenz, dass bei Patienten, die unter ASS zuvor 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.

Für so genannte „ASS-Therapieversager“, also Patienten, die unter ASS ein vaskuläres Ereignis erlitten hatten, lagen keine relevanten Studien 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. Aus den Studien blieb auch unklar, 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. Fazit

Im Vergleich zu ASS hat die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse. Dieser Nachweis stützt sich auf die Ergebnisse einer nicht reproduzierten, aber großen einzelnen Endpunktstudie. Für eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit liegt ein solcher Nachweis nicht vor. Für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist ein solcher Zusatznutzen von Clopidogrel nicht nachgewiesen. Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass diese Aussagen für bestimmte Patientengruppen 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 liegen Hinweise dafür vor, dass die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung 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.

7. 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 atherothrombosis (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.

8. 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. Stry 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. 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 Kardiologie* 2003; 92(6): 501-521.
5. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung *Z Kardiologie* 2004; 93(4): 324-341.
6. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiologie* 2004; 93(1): 72-90.
7. 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.
8. 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) [online]. 2003 [accessed Jul 2005]; Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>.
9. 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) [online]. 2002 [accessed Jul 2005]; Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
10. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362(9391): 1211-1224.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Iscover® 75 mg Filmtabletten: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2004: 1-5.
16. Plavix® 75 mg Filmtabletten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2005: 1-5.
17. 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.
18. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101(10): 1206-1218.
19. DRUGDEX® System. DRUGDEX® Evaluations: Aspirin [online]. 2005 [accessed II/2005]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). 2004; 31 (Sonderheft 3): 1-24.
21. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Primäre und Sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie [online]. 2003 [accessed Dec 2005]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-075.htm>.
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 2004; 31 (Sonderheft 1): 1-32.
23. Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneiverordnungsreport 2004. Heidelberg: Springer; 2004.
24. 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.
25. DRUGDEX® System. DRUGDEX® Evaluations: Clopidogrel [online]. 2005 [accessed II/2005]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>.
26. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80(941): 155-164.

27. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
28. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 370-380.
29. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1157-1164.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353(22): 2373-2383.

Anhang A.1: 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]. *Kardiologiya* 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 salisilic 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 Kardiol 1998; 87(2 Suppl): 1-4.
23. Prävention im 21. Jahrhundert. Atherothrombose und ischämische Ereignisse. Z Kardiol 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 Kardiol 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 Vasculat 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]. *Kardiologija* 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)]. *Kardiologija* 2003; 43(5): 71-73.
98. Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Bugge 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, Lucre 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, Haeberli 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, Sehtem 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). 2000: 1-5.
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 cooptation. *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]. *Kardiologia* 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]. *Kardiologia* 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(Abtract 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. Bleicic 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, Kusmierck 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 A.2: 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?[online]. 2002 [accessed Sep 2005]; Available from: <http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/>.
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, Castelvetro 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 B: 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
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] "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.m.
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	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54
42	(confidence interval or randomization or statistical significance).mp.
43	(double and blind\$.tw.
44	placebo\$.tw.
45	56 or 57 or 58
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	acetylsalicylic 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: **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	clopivas.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	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
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	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 21OR 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	Aspirin*
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	39 AND 38
41	40 AND 29

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.m.
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
----	----------

Das Suchdatum ist jeweils für die erste Recherche angegeben. Die Nachrecherchen erfolgten mit den aufgeführten Suchstrategien.

Anhang C: Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligten Personen und deren Antworten

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

Tabelle C.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 C.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	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 C.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 C.3)

(fortgesetzt)

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

Studie	Name der Angeschriebenen	Antwort (Datum/Inhalt)
Datumsangaben der Anschreiben		
WATCH		
19.10.2005	Massie	Nein
28.10.2005	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 C.4)
ASCET		
9.11.2005	Petterson	14.11.2005, Petterson: Ergebnisse für die ASCET-Studie werden für das Jahr 2008 erwartet.

Anhang C.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 C.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 C.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, Ire), 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 C.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: 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 E: Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Schriftliche Anhörung (Einreichung von Stellungnahmen)	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen	Mai 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Mai 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

Formblätter, ein Leitfaden sowie weitere Unterlagen zum Thema „Stellungnahmen“ sind unter www.iqwig.de bereit gestellt. Die genaue Einreichungsfrist ist ebenfalls über diese Internet-Adresse zu erfahren.