

IQWiG-Berichte - Jahr: 2009 Nr. 43

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

Abschlussbericht

Auftrag A04-01B
Version 1.0
Stand: 28.01.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2004

Interne Auftragsnummer:

A04-01B

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offen zu legen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. med. Hans Wille, Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
- Dr. med. Gerd Burmester, Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
- Dr. med. Ansgar Gerhardus, AG Epidemiologie & International Public Health, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld

Externes Review des Vorberichts:

- PD Dr. med. Stefan Sauerland, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten / Herdecke

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.

Kurzfassung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

Methoden

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Ergebnis der Recherche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fazit

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

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

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

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

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

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

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

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xviii
Abbildungsverzeichnis	xx
Abkürzungsverzeichnis	xxi
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3 Zielgrößen	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Ein-/Ausschlusskriterien	9
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	9
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	10
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	11
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	11
4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren.....	11
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	13
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	13
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13
4.4.3 Meta-Analysen	13
4.4.3.1 Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten.....	13
4.4.3.2 Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD)	14

4.4.4	Sensitivitätsanalyse	14
4.4.5	Subgruppenanalysen.....	15
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	15
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	15
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	16
5	Ergebnisse	17
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	17
5.1.2	Anfrage an Hersteller	19
5.1.3	Studienregister.....	20
5.1.4	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	20
5.1.5	Informationen aus den Anhörungen	20
5.1.5.1	Anhörung zum Berichtsplan.....	20
5.1.5.2	Anhörung zum Vorbericht	20
5.1.6	Resultierender Studienpool	21
5.1.6.1	Studienpool für die Bewertung beim akuten Koronarsyndrom ohne ST- Strecken-Hebung.....	22
5.1.6.1.1	CURE-Studie.....	22
5.1.6.1.2	Grund für die Nichtberücksichtigung der CREDO-Studie	23
5.1.6.1.3	Grund für den Nichteinschluss der Studie Vavuranakis 2006	25
5.1.6.1.4	Grund für den Nichteinschluss der COMMIT-Studie.....	25
5.1.6.2	Studienpool für die Bewertung bei STEMI.....	26
5.1.6.2.1	CLARITY-Studie.....	26
5.1.6.2.2	COMMIT-Studie.....	27
5.1.6.2.3	Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006	27
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	27
5.2.1	Studiencharakteristika – NSTE-AKS.....	27
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulation (Studien bei Patienten mit NSTE- AKS).....	27
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit NSTE-AKS)	33
5.2.2	Studiencharakteristika – STEMI	36
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulation (Studien bei Patienten mit STEMI).	36
5.2.2.2	Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit STEMI)	53
5.3	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen.....	58
5.3.1	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen – NSTE-AKS	58
5.3.1.1	Ergebnisse der CURE-Studie – Gesamtergebnisse.....	58

5.3.1.1.1	Gesamtmortalität, primäre Endpunkte und Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie.....	58
5.3.1.1.2	Koronare Ischämien, Herzinsuffizienz und koronare Revaskularisationen	61
5.3.1.1.3	Blutungskomplikationen und sonstige unerwünschte Ereignisse	65
5.3.1.1.4	Relevante Zielgrößen, zu denen keine Ergebnisse vorlagen.....	70
5.3.1.2	Ergebnisse der CURE-Studie im Zeitverlauf.....	71
5.3.1.2.1	Zeitintervalle „initialer stationärer Aufenthalt“ und „nach Entlassung“	71
5.3.1.2.2	Zeitintervalle „Tag 1 bis 30“ und „Tag 31 bis Studienende“	71
5.3.1.2.3	Zeitintervalle „Tag 1 bis 90“ und „Tag 91 bis Studienende“	72
5.3.1.2.4	Zusammenfassende Betrachtung der Analysen über den Zeitverlauf....	76
5.3.1.3	Subgruppenanalysen.....	77
5.3.1.3.1	Geschlecht	77
5.3.1.3.2	Altersgruppen	78
5.3.1.3.3	Begleiterkrankungen und vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren.....	79
5.3.1.3.4	Begleitinterventionen exklusive ASS.....	80
5.3.1.3.5	Unterschiedliche ASS-Dosierungen.....	82
5.3.2	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen – STEMI	85
5.3.2.1	Gesamtergebnisse der STEMI-Studien	85
5.3.2.1.1	Gesamtsterblichkeit.....	86
5.3.2.1.2	Vaskulär bedingte Sterblichkeit	89
5.3.2.1.3	Herzinfarkte.....	92
5.3.2.1.4	Koronare Revaskularisationen wegen symptomatischer KHK.....	96
5.3.2.1.5	Erneute Koronarischämie.....	98
5.3.2.1.6	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen.....	100
5.3.2.1.7	Herzinsuffizienz, kardiogener Schock	101
5.3.2.1.8	Insulte	105
5.3.2.1.9	Kombinierter Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“	109
5.3.2.1.10	Kombinierter Endpunkt „TIMI-Fluss 0-1, Tod oder Re-Infarkt“	110
5.3.2.1.11	Blutungskomplikationen	110
5.3.2.1.12	Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	120
5.3.2.1.13	Hospitalisierungsrate.....	123
5.3.2.1.14	Sonstige Zielkriterien einschließlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	123
5.3.2.2	Subgruppenanalysen.....	123
5.3.2.2.1	Begleitende PCI.....	125
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	127
5.4.1	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS)	127
5.4.2	Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)	130

6	Diskussion	133
6.1	Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung ..	133
6.1.1	Nutzen und Schaden.....	134
6.1.2	Analyse der Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie	135
6.1.3	Klassifizierung der Blutungskomplikationen in der CURE-Studie	135
6.1.4	Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden im Zeitverlauf.....	136
6.1.5	Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren in der CURE-Studie.	138
6.1.5.1	Geschlecht und Alter	138
6.1.5.2	Raucherstatus	140
6.1.5.3	ASS-Dosis	141
6.1.5.4	Begleit- und Folgeinterventionen (PCI, koronarer Bypass).....	142
6.1.6	Weitere Studien (CREDO und CHARISMA).....	144
6.2	Clopidogrel bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt .	145
6.2.1	Nutzen und Schaden.....	145
6.2.2	Übertragbarkeit der Ergebnisse	147
6.2.3	Therapiedauer	153
6.3	Weitere Diskussionspunkte in der Anhörung zum Vorbericht	154
6.3.1	Ergebnisse anderer systematischer Übersichten	154
6.3.2	Empfehlungen in Leitlinien.....	155
6.3.3	Bewertung von Clopidogrel nach Stentanlage	156
6.3.4	Trennung der Bewertung von NSTEMI-AKS und STEMI	157
6.3.5	Bewertung des Schadens	158
6.3.6	Validität des Surrogats „TIMI-Fluss“	158
6.3.7	Definition der Einschlussgrenze für Patienten	159
6.3.8	Subgruppenanalysen allgemein.....	160
6.3.9	Registerdaten	161
7	Fazit	162
8	Eingeschlossene Studien	165
9	Literatur.....	168
Anhang A: Suchstrategien.....		178
Anhang A.1: Suche nach Primärstudien.....		178
Anhang A.2: Suche nach systematischen Übersichten / HTA-Berichten.....		182

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	185
Anhang C: Liste der Sekundärpublikationen	200
Anhang D: Details zur CREDO-Studie.....	201
Anhang E: Details zur Studie PCI-CURE	215
Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers	228

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool	22
Tabelle 2: Designcharakteristika der CURE-Studie.....	30
Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der CURE-Studie	31
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der CURE-Studie	32
Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität der CURE-Studie.....	35
Tabelle 6: Designcharakteristika der eingeschlossenen STEMI-Studien	45
Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – STEMI-Studien	48
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – STEMI-Studien	51
Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit STEMI)	57
Tabelle 10: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu den beiden primären Endpunkten und zu den Einzelkomponenten der primären Endpunkte für das Gesamtkollektiv der CURE-Studie	59
Tabelle 11: Ergebnisse zu weiteren kardialen und vaskulären Zielgrößen für das Gesamtkollektiv der CURE-Studie	62
Tabelle 12: Blutungskomplikationen im Gesamtkollektiv der CURE-Studie, gesamte Studiendauer	67
Tabelle 13: Sonstige unerwünschte Ereignisse in der CURE-Studie.....	70
Tabelle 14: Kumulative Ereignisraten über den Studienverlauf für den 1. primären Endpunkt, die Herzinfarktrate sowie Blutungskomplikationen in der CURE-Studie	75
Tabelle 15: Untergruppenauswertung nach Geschlecht – CURE-Studie.....	78
Tabelle 16: Untergruppenauswertung nach Altersgruppen – CURE-Studie	79
Tabelle 17: Untergruppenauswertung nach Raucherstatus – CURE-Studie.....	80
Tabelle 18: Untergruppenauswertung für Patienten mit oder ohne PCI – CURE-Studie.....	81
Tabelle 19: Untergruppenauswertung für Patienten mit oder ohne Bypass-OP – CURE-Studie	81
Tabelle 20: Untergruppenauswertung nach ASS-Dosierung – CURE-Studie.....	83
Tabelle 21: Gesamtmortalität – STEMI-Studien	87
Tabelle 22: Kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit – STEMI-Studien	91
Tabelle 23: Re-Myokardinfarkte – STEMI-Studien	93
Tabelle 24: Koronare Revaskularisationen – STEMI-Studien.....	97
Tabelle 25: Erneute Koronarischämien – STEMI-Studien	99

Tabelle 26: Herzinsuffizienz und kardiogener Schock – STEMI-Studien.....	103
Tabelle 27: Insulte (ischämische und hämorrhagische) – STEMI-Studien.....	107
Tabelle 28: Fatale Blutungen – STEMI-Studien.....	111
Tabelle 29: Schwerwiegende („major“) Blutungen – STEMI-Studien.....	113
Tabelle 30: Nicht schwerwiegende („minor“) Blutungen – STEMI-Studien	116
Tabelle 31: Blutungskomplikationen insgesamt – STEMI-Studien.....	119
Tabelle 32: Sonstige unerwünschte Ereignisse – CLARITY-Studie	122
Tabelle 33: Untergruppenauswertung für Zeitspanne zwischen Beginn der Symptome und Therapiebeginn – erster coprimer Endpunkt der COMMIT-Studie	124
Tabelle 34: Ergebnisse der PCI-CLARITY-Studie.....	126
Tabelle 35: In der CREDO-Studie berichtete 1-Jahresendpunkte für das Gesamtkollektiv (ITT-Auswertung)	207
Tabelle 36: In der CREDO-Studie berichtete 28-Tagesendpunkte für das Gesamtkollektiv (PP-Auswertung, d. h. nach PCI)	209
Tabelle 37: In der CREDO-Studie berichtete Blutungen innerhalb der ersten 28 Tage und innerhalb des ersten Jahres (jeweils ITT-Kollektiv)	211
Tabelle 38: Ergebnisse zu prädefinierten Endpunkten der PCI-CURE-Studie.....	221
Tabelle 39: Ergebnisse zur Herzinfarktrate in der PCI-CURE-Studie.....	222
Tabelle 40: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Herzinfarkt“ in der PCI-CURE-Studie.....	224
Tabelle 41: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt“ in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der PCI – PCI-CURE-Studie	227

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening	18
Abbildung 2: Studienpool – Übersicht.....	21
Abbildung 3: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien.....	88
Abbildung 4: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität nach 30 Tagen – STEMI-Studien	89
Abbildung 5: Meta-Analyse zu Re-Myokardinfarkten, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien.....	94
Abbildung 6: Meta-Analyse zu Re-Myokardinfarkten nach 30 Tagen – STEMI-Studien	95
Abbildung 7: Meta-Analyse zur Herzinsuffizienz, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien.....	104
Abbildung 8: Meta-Analyse zur Herzinsuffizienz nach 30 Tagen – STEMI-Studien.....	105
Abbildung 9: Meta-Analyse zum Endpunkt „kardiogener Schock“ nach 30 Tagen – STEMI-Studien.....	105
Abbildung 10: Meta-Analyse zur Insultrate nach 30 Tagen (Modell mit zufälligen Effekten) – STEMI-Studien.....	108
Abbildung 11: Meta-Analyse zur Insultrate nach 30 Tagen (Modell mit festen Effekten) – STEMI-Studien.....	109
Abbildung 12: Meta-Analyse zu schwerwiegenden Blutungen, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien.....	114
Abbildung 13: Meta-Analyse zu schwerwiegenden Blutungen nach 30 Tagen – STEMI-Studien.....	114
Abbildung 14: Meta-Analyse zu nicht schwerwiegenden Blutungen, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien.....	117
Abbildung 15: Meta-Analyse zu nicht schwerwiegenden Blutungen nach 30 Tagen – STEMI-Studien.....	117
Abbildung 16: Meta-Analyse zu Blutungskomplikationen insgesamt, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien.....	119
Abbildung 17: Meta-Analyse zu Blutungskomplikationen insgesamt, Zeitraum: nach 30 Tagen – STEMI-Studien.....	120

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DES	Drug Eluting Stent
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
hs-CRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Herzinsuffizienz)
OR	Odds Ratio
p. o.	peroral
PCI	Perkutane koronare Intervention
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
(S)UE	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ZVK	Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung

1 Hintergrund

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 dabei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voranschreitet. Die chronische Phase der Atherothrombose ist von akuten Phasen abzugrenzen, die zumeist durch plötzliche, mehr oder weniger komplette Verlegungen der Gefäßlumina ausgelöst werden, die dann in der Regel zu einer Infarzierung des abhängigen Gewebes führen.

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

Die **koronare Herzkrankheit** tritt meist als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung, die durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte) ausgelöst werden kann und Ausdruck einer Minderperfusion des Myokards ist. Zugrunde liegt in der Regel eine stenosierende Koronarsklerose, seltener kompliziert durch Spasmen der Koronararterien. Myokardiale Ischämien können ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen rhythmogenen Todesfällen sein. Die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten der Patienten mit chronischer KHK sind durch Angina-pectoris-Beschwerden eingeschränkt [2-5].

Akute Koronarsyndrome (AKS) stellen krisenhaft auftretende Myokardischämien dar, die durch plötzliche atherothrombotische Prozesse infolge einer Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst werden. Klinisch treten sie in Form eines akuten Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte (NSTEMI, früher „nicht transmurale Infarkte“ oder „Non-Q-wave-Myokardinfarkte“) von sogenannten ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkten (STEMI, früher „transmurale Infarkte“ oder „Q-wave-Myokardinfarkte“) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme (z. B. von Troponin), die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen wird der STEMI einerseits vom NSTEMI und andererseits von der instabilen Angina pectoris abgegrenzt. Der NSTEMI und die instabile Angina pectoris werden auch als AKS ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-AKS) zusammengefasst [6-11].

Hinter dem Begriff **instabile Angina pectoris** verbergen sich verschiedene Schweregrade einer akuten koronaren Herzkrankheit mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend oder stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel über mehr als 20 Minuten dauern [9]. Im Vergleich zum Myokardinfarkt fehlt die über die Normschwankung hinausgehende Erhöhung der kardialen Enzyme. Die Übergänge zu einer chronisch stabilen Angina pectoris wie auch zu einem NSTEMI sind fließend und die Abgrenzungen im Einzelfall unscharf. Entsprechend variieren die Angaben zur Inzidenz (ca. 350 000 bis 400 000 pro Jahr in Deutschland) [6]. Klinisch ist bei der instabilen Angina pectoris entscheidend, Patienten mit einem hohen Risiko für einen STEMI oder koronaren Todesfall zu erkennen, da sich hieraus spezifische Behandlungskonsequenzen ergeben [4,8]. Indikatoren für ein hohes Risiko sind dabei u. a. Beschwerden über mehr als 30 Minuten, passagere ST-Strecken-Hebungen oder -Senkungen im EKG während der Beschwerden oder Zeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung im Anfall [6,8,11].

Die **antithrombotische Behandlung** besteht beim STEMI in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch eine percutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation, oder eine Fibrinolysetherapie. Auch die Akutgabe von Acetylsalicylsäure (ASS; 160–325 mg) ist etabliert und verbessert die Überlebenschancen der Patienten [12]. Beim NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation besteht die antithrombotische Standardtherapie in der Gabe von (möglichst fraktioniertem) Heparin und ASS. Da in der Pathophysiologie des NSTEMI und der instabilen Angina pectoris thrombozytäre Gerinnungsprozesse eine wesentliche Rolle spielen, scheint den Thrombozytenaggregationshemmern hier eine besondere Rolle zuzukommen [6,8,11].

Unter den **Thrombozytenaggregationshemmern** ist **Acetylsalicylsäure** die am besten untersuchte Substanz [13-15]. ASS reduziert durch irreversible Hemmung der thrombozytären Thromboxansynthese die Aktivierung und Aggregationsfähigkeit der Plättchen. Der maximale Effekt ist spätestens 30 Minuten nach Aufnahme von 160 bis 325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5 bis 7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [16]. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg und sogar bis 1 500 mg unterscheiden sich in der Dauertherapie nicht in ihrem gefäßprotektiven Nutzen [13,17]. Blutungskomplikationen scheinen aber schon im Bereich von 75 mg bis 325 mg täglich dosisabhängig zuzunehmen; dies gilt für die Gesamtrate an Blutungen wie für die Rate tödlicher Blutungen [18].

Thienopyridine wie Ticlopidin und sein Analogon **Clopidogrel** hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über die Blockade des thrombozytären Adenosinrezeptors. Nach Einleitung der Therapie mit der Erhaltungsdosis (75 mg Clopidogrel pro Tag) wird die maximale Thrombozytenaggregationshemmung erst nach 3 bis 7 Tagen erreicht, bei Gabe einer „loading-dose“ (300 mg oder 600 mg Clopidogrel) dagegen schon nach 2 bis 6 Stunden [19]. Gemeinsame Endstrecke für die Wirkung von Thienopyridinen und

ASS ist letztlich die verminderte Stimulation des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors, der Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [14,15]. Blutungen insgesamt sowie schwere gastrointestinale und intrakranielle Blutungen treten unter 75 mg Clopidogrel täglich so häufig auf wie unter relativ hohen ASS-Dosierungen von 325 mg pro Tag [20,21].

Für die **Kombination von Thienopyridinen mit ASS** lässt sich in Kenntnis der additiven pharmakodynamischen Wirkungen hypothetisch ein höherer klinischer Nutzen als der einer Monotherapie mit ASS ableiten. Dem (hypothetisch) höheren Nutzen steht jedoch zumindest bei Langzeitgabe potenziell ein höherer Schaden durch eine Zunahme von Blutungskomplikationen gegenüber [22,23]. Unklar ist allerdings, welche Konstellation von Nutzen und Schaden sich in der zugelassenen und im vorliegenden Bericht bewerteten Akutsituation bei der Behandlung eines AKS ergibt. Zum einen ist in dieser Situation das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für (wiederholte) vaskuläre Ereignisse erhöht, zum anderen ist auch das Blutungsrisiko bereits durch andere die Blutgerinnung beeinflussende Interventionen erhöht. Für die Beurteilung von Nutzen und Schaden einer zusätzlichen Behandlung mit Clopidogrel sind daher adäquate Vergleichsuntersuchungen notwendig, die den Einfluss der Kombination gegenüber der alleinigen Gabe von ASS unter dem Gesichtspunkt patientenrelevanter Endpunkte prüfen. Dabei stellt sich auch die Frage, ob in solchen Vergleichsstudien eine ggf. zu beobachtende Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Komplikationen ohne wesentliche Zunahme schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerwiegender Blutungen, erreicht wird. Des Weiteren ist zu klären, ob die Nutzen-Schaden-Relation der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu ASS allein unterschiedlich zu bewerten ist, wenn im Rahmen der Behandlung des NSTEMI oder der instabilen Angina pectoris mit Risikokonstellation eine dringliche PCI mit oder ohne Stentimplantation notwendig wird oder die Therapie rein medikamentös erfolgen kann.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung [NSTE-AKS] bzw. ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt [STEMI]) hinsichtlich patienten-relevanter Therapieziele.

3 Projektablauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.12.2004 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und / oder vaskulären Erkrankungen beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit Schreiben vom 26.01.2005.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.09.2005 wurde am 19.09.2005 veröffentlicht. Am 11.07.2006 wurde ein erstes Amendment am 27.06.2007 ein zweites Amendment zu diesem Berichtsplan veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und den beiden Amendments konnten vom 27.06.2007 bis zum 25.07.2007 schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 21.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der im Anschluss überarbeitete Berichtsplan (Version 2.0 vom 13.03.2008) sowie die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Version 1.0 vom 13.03.2008) wurden am 26.03.2008 im Internet veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans 2.0 wurde ein Vorbericht (Version 1.0 vom 22.09.2008) erstellt. Dieser Vorbericht wurde am 23.09.2008 im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Zum Vorbericht konnten bis zum 22.10.2008 schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 26.11.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung wurde der vorliegende Abschlussbericht erstellt. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung wurden gesondert dokumentiert („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“). Beide Dokumente werden 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Anhörung zum Vorbericht ergaben sich folgende wesentliche Änderungen:

- Die Ergebnisse zu den primären Kombinationsendpunkten der CURE-Studie werden auch in der Ergebniszusammenfassung und im Fazit des Berichts erwähnt.
- Die Aussagen zum Zeitraum, für den ein Nutzenbeleg aus der CURE-Studie abgeleitet werden kann, wurden präzisiert (zuvor „über einen Behandlungszeitraum von im Mittel 9 Monaten [Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate]“, jetzt „über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten [Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate]“).

- Die Aussage „In der Spätphase traten hingegen (rein numerisch betrachtet) mehr kardiovaskuläre Ereignisse als Blutungskomplikationen auf“ zu den Ergebnissen der CURE-Studie war sachlich nicht korrekt. Sie wurde im Ergebnisteil, in der Ergebniszusammenfassung und im Fazit wie folgt geändert: „In der Spätphase (ab Tag 90) war die Veränderung der Risikodifferenz bezüglich Blutungskomplikationen (rein numerisch betrachtet) hingegen größer als die Änderung der Risikodifferenz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.“
- Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der COMMIT-Studie wurde aufgrund der Anhörung zum Vorbericht anders bewertet. Als Folge wurde bezüglich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ die Bewertung beim STEMI dahin gehend geändert, dass ein Hinweis auf einen Nutzen gesehen wird. Entsprechend wurde auch für den Kombinationsendpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ ein Hinweis auf einen Nutzen konstatiert.
- Das Fazit und die Ergebniszusammenfassung wurden für beide Indikationen dahin gehend ergänzt, dass Studien, in denen Patienten primär mit einer PCI behandelt wurden, nicht identifiziert wurden, es jedoch keine Hinweise dafür gab, dass die Aussagen zum Nutzen und Schaden bei Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention unterschiedlich sind.
- In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde auf eine systematische Übersicht verwiesen, die nach der letzten Literaturrecherche publiziert wurde. Diese wurde der Liste in Anhang C hinzugefügt.
- Die Diskussion wurde um verschiedene, in den Stellungnahmen angesprochene Punkte ergänzt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung waren (Einschlusskriterien).

4.1.1 Population

Patienten mit akutem Koronarsyndrom (NSTEMI-AKS bzw. STEMI); 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 der Kombination von Clopidogrel und ASS dar. Als Vergleichsintervention wurde die Monotherapie mit ASS (ggf. plus Placebo) betrachtet. Sofern eine sonstige blutgerinnungshemmende Behandlung durchgeführt wurde, musste diese zwischen beiden Gruppen vergleichbar und in Deutschland zugelassen und erhältlich sein.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:

- Gesamtmortalität
- vaskulär bedingte Mortalität
 - tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
 - tödlicher Schlaganfall
 - andere vaskuläre Todesfälle
- vaskulär bedingte Morbidität
 - nicht tödlicher Herzinfarkt, AKS, koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
 - nicht tödlicher Schlaganfall, TIA (transitorisch ischämische Attacke), Revaskularisation wegen symptomatischer ZVK (ischämisch zerebrovaskulärer Erkrankung)
 - andere vaskuläre Ereignisse, insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien

- Hospitalisierungen
 - gesamt
 - aus vaskulären Gründen
 - wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Blutungen
 - Blutbildveränderungen (z. B. Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien)
 - Magen-Darm-Beschwerden
 - allergische Reaktionen (z. B. Hautsymptome)
 - Nierenfunktionseinschränkungen
 - sonstige
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Therapiezufriedenheit
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Belastbarkeit
- Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Arbeitsfähigkeit

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) 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 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den vorliegenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur berücksichtigt.

4.1.5 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit akutem Koronarsyndrom wie unter 4.1.1 definiert
E2	Direkter Therapievergleich der Kombination Clopidogrel / ASS mit ASS-Monotherapie wie unter 4.1.2 beschrieben
E3	Daten zu den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen verfügbar
E4	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstract dieser Publikationen vorhanden waren, aus denen die Relevanz der Studie hervorging

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von Clopidogrel in der Kombinationstherapie mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen; Identifizierung mittels Suche in den o. g. Datenbanken sowie mittels Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA)

Die Recherche wurde in mehreren Schritten durchgeführt (Erstrecherche im Juni 2005; mehrere ergänzende Nachrecherchen während der Berichtserstellung, letzte Nachrecherche im Januar 2008). Die Suchstrategien finden sich in Anhang A.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

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

- Schriftliche Anfrage an die Hersteller von Clopidogrel (Bristol-Myers Squibb und Sanofi-Aventis)

Das Ziel der Anfrage bei den Unternehmen war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [25].

- Suche nach Hinweisen auf abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken sowie in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller
 - <http://www.clinicalstudyresults.org> (letzter Zugriff Juli 2008)
 - <http://www.clinicaltrials.gov> (letzter Zugriff Juli 2008)
- Suche nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMEA) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration - FDA) Zulassungsbehörde
 - <http://www.emea.eu.int> (letzter Zugriff Juli 2008)
 - <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff Juli 2008)

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Selektion der Primärstudien mittels Titel- und Abstract-Screening und anschließendem Volltextscreening potenziell relevanter Publikationen

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer, ggf. nach Diskussion im Konsens, als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Dies erfolgte wiederum durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt Studien bezeichnet, die, ebenso gegebenenfalls nach Diskussion im Konsens, von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach zusätzlichen potenziell relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den gemäß 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde nach relevanten ergänzenden Informationen zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien gesucht. Darüber hinaus wurden im Falle weiteren Klärungsbedarfs der Hersteller von Clopidogrel oder die Autoren der jeweiligen Publikationen kontaktiert.

4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Die an die Veröffentlichung des Berichtsplans plus Amendments sowie des Vorberichts sich jeweils anschließenden Anhörungsverfahren dienen ebenfalls der Informationsbeschaffung. Im Rahmen dieser Verfahren konnten bzw. können Stellungnehmende Informationen übermitteln und auf unpublizierte und / oder nicht berücksichtigte, relevante Daten verweisen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe standardisierter Datenextraktionsbögen auf Basis der vorliegenden Informationsquellen. Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

1. Extraktion der Daten
2. Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
3. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten wurde zunächst von einem Reviewer vorgenommen. Ein zweiter Reviewer prüfte die Datenextraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (concealment of allocation)
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung
- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrecher, Definition und Umsetzung der Intention-to-treat (ITT)-Analyse

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ein Abgleich zwischen den verschiedenen Informationsquellen an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb einer Quelle, z. B. 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

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

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

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

Da die Bewertung der biometrischen Qualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bzw. der vorliegenden Informationsquellen bedingt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Einzelheiten des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien wurden fragestellungsbezogen dargestellt. Abschließend erfolgte eine zusammenfassende Bewertung.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Zahl der Patienten, relevante Zielgrößen und Endpunkte) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Testintervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der Erkrankung und etwaiger Begleiterkrankungen sowie durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden zunächst fragestellungsbezogen nach Zielgrößen und Studienendpunkten geordnet gegenübergestellt und deskriptiv verglichen. Danach erfolgte eine Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der nachfolgend beschriebenen Werkzeuge.

4.4.3 Meta-Analysen

Daten zu einem Endpunkt sollten gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

4.4.3.1 Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. In begründeten Ausnahmefällen wurden Modelle mit festen Effekten eingesetzt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, ggf. standardisiert mittels Hedges g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden die Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

4.4.3.2 Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD)

Meta-Analysen, die auf individuellen Patientendaten basieren, können im Einzelfall die Erkenntnisse, die auf Basis aggregierter Daten der Einzelstudien gewonnen werden, ergänzen. Individuelle Patientendaten der Einzelstudien lagen dem IQWiG nicht vor. Daher wurden die durch die Literaturrecherche identifizierten Meta-Analysen jeweils dahin gehend überprüft, ob sie auf Basis individueller Patientendaten erstellt wurden.

Sofern dies der Fall war, sollte geprüft werden, ob die Ergebnisse der jeweiligen Meta-Analyse für den vorliegenden Bericht relevant waren und nicht allein auf Basis aggregierter Daten geliefert werden konnten bzw. wurden. Anlass für eine Relevanz für den Bericht konnte z. B. nicht zu erklärende Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen oder Subgruppenanalysen zu vorab definierten Subgruppen sein.

Sofern eine für den Bericht relevante IPD-Meta-Analyse identifiziert wurde, sollte geprüft werden, ob diese den allgemeinen Anforderungen an die Erstellung von Meta-Analysen genügt [26]. Insbesondere sollte geprüft werden, ob die Auswahl der in der IPD-Meta-Analyse berücksichtigten Einzelstudien im Hinblick auf die Fragestellung systematisch und vollständig erfolgte und ob dem Institut alle in die Meta-Analyse eingegangenen Studien in einer für die Bewertung der jeweiligen Studie ausreichenden Form vorlagen. Hierzu mussten insbesondere alle relevanten Designaspekte sowie Ergebnisse der in die Meta-Analyse eingeflossenen Studien dem Institut bekannt sein (gemäß CONSORT [24]), auch um das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien einschätzen zu können.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren – soweit durchführbar – bezüglich folgender Faktoren vorgesehen:

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität (siehe Abschnitt 4.3),
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen),
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wurde.

4.4.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Altersgruppen
- unterschiedliche Begleiterkrankungen oder vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren (Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Bluthochdruck)
- Zeitspanne zwischen
 - qualifizierendem Ereignis und Interventionsbeginn
 - PCI und Vorbehandlung mit den Prüfpräparaten
- Begleitintervention
 - Glykoprotein-IIb/IIIa-Blocker
 - PCI mit oder ohne Stent (konventioneller oder DES [Drug Eluting Stent])
 - „loading-dose“ Clopidogrel vor PCI
 - Thrombolyse
- unterschiedliche ASS-Dosierungen
- Therapie in spezialisierten Einrichtungen / Zentren vs. Regelversorgungseinrichtungen

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert > 50 %) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Erstellung des Vorberichts ergaben sich folgende Änderungen und / oder Ergänzungen des Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 vom 13.03.2008 dargestellten Methodik:

- Auf eine zusätzliche Suche nach HTA-Berichten über die Website der INAHTA wurde verzichtet, da eine Identifikation solcher HTA-Berichte über die HTA-Database erfolgte.

- Auf die Durchführung und Darstellung von Sensitivitätsanalysen für Per-Protokoll-Auswertungen versus ITT-Auswertungen im Sinne separater Meta-Analysen wurde verzichtet. Zum einen lagen nicht für alle relevanten Endpunkte solche Daten vor. Zum anderen zeigte sich im Falle vorliegender Informationen kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Analysearten.
- Auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen anhand der biometrischen Qualität wurde ebenfalls verzichtet. Dieses Merkmal hatte für den vorliegenden Bericht keine Bedeutung, da in die Bewertung des NSTEMI-AKS nur eine Studie eingeschlossen wurde und bei der Bewertung des STEMI die Studien mit groben biometrischen Mängeln bereits aufgrund ihrer Anlage keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis hatten.
- Es wurden auch solche Studien eingeschlossen, die nicht vollständig, aber zum weitaus überwiegenden Teil (> 80 %) bei Patienten mit NSTEMI-AKS bzw. STEMI durchgeführt wurden.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Durch die Anhörung des Vorberichts ergaben sich keine weiteren Änderungen im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 vom 13.03.2008 dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie nach zusätzlichen Informationen aus verschiedenen anderen Quellen zu diesen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der Charakteristika und methodischen Qualität der in den Bericht eingeschlossenen relevanten Studien an. Es folgen Angaben zu den Ergebnissen der relevanten Studien sowie für vorab definierte und andere, zumindest als informativ beurteilte Subgruppen.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Das Resultat der bibliografischen Literaturrecherche ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nach Ausschluss von 430 Duplikaten ergaben sich insgesamt 2745 Treffer. Von diesen wurde die weitaus überwiegende Zahl bereits auf Grund des Titels und / oder Abstracts wegen fehlender Themenrelevanz ausgeschlossen. Insgesamt wurden 336 Publikationen auf Titel- / Abstract-Basis als potenziell relevant bewertet und daher der jeweilige Volltext beschafft.

Von den 336 Publikationen waren 19 für den vorliegenden Bericht relevant. In diesen 19 Publikationen wurden 7 verschiedene Studien beschrieben. 310 Publikationen waren für den Bericht aus verschiedenen Gründen nicht relevant. Die Zitate dieser Publikationen mit Angabe eines Ausschlussgrundes finden sich in Anhang B. Die verbleibenden 7 Publikationen waren themenrelevante Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte). Die Zitate dieser Sekundärpublikationen finden sich in Anhang C. Unter diesen Sekundärpublikationen befanden sich keine IPD-Meta-Analysen. Die Sekundärpublikationen enthielten zudem keinen Hinweis auf zusätzliche relevante Studien.

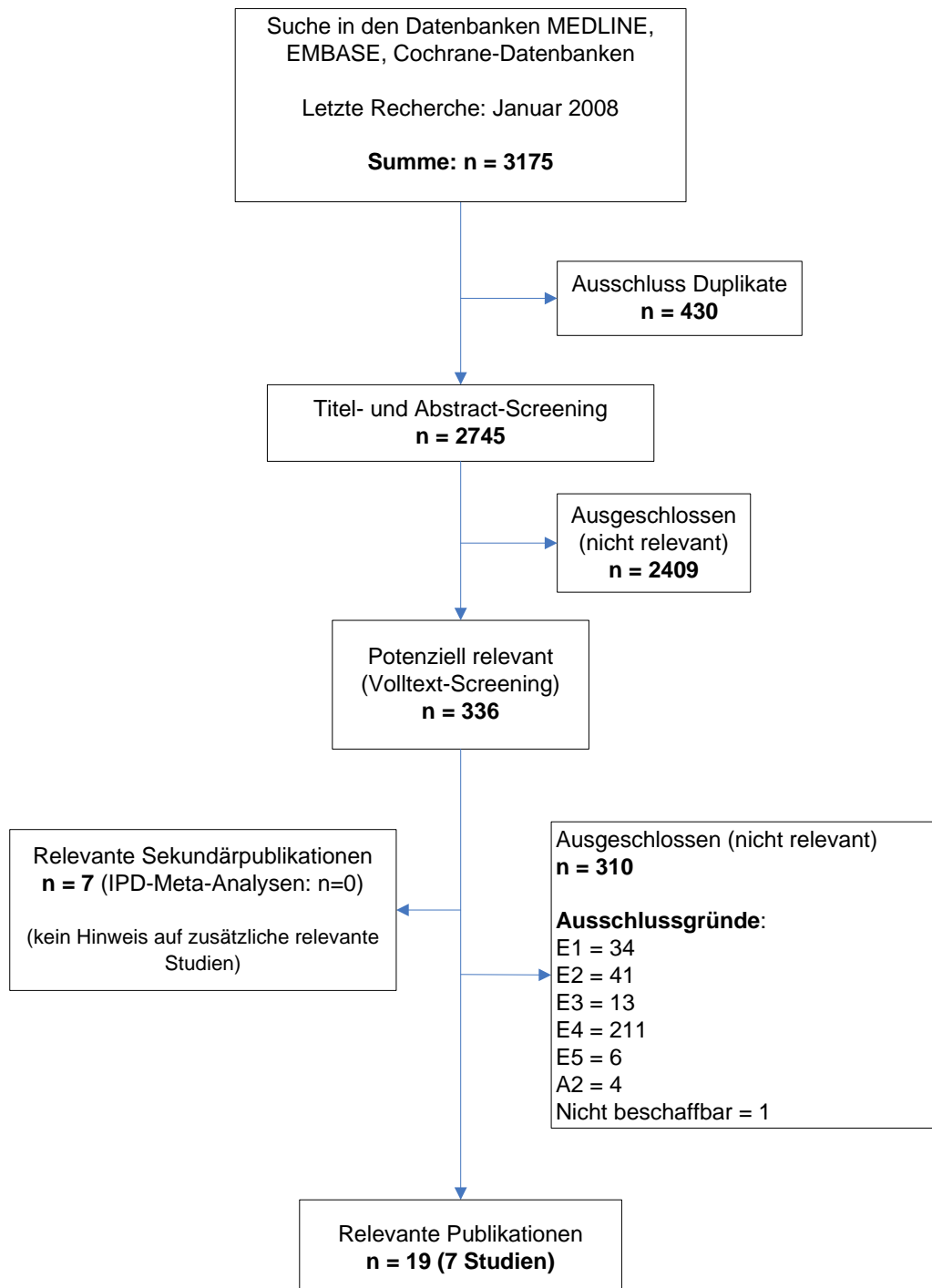


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller von Clopidogrel angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten.

Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an.

Im Verlauf der Berichtserstellung wurde zwischen den beteiligten Unternehmen vereinbart, dass Sanofi-Aventis der primäre Ansprechpartner für den vorliegenden Bericht ist. Die Vereinbarung, die die Verwendung übermittelter Informationen in der Nutzenbewertung regelt [25], wurde daher lediglich von Sanofi Aventis unterzeichnet.

Stufe 1: Studienlisten

Bezüglich der 1. Stufe wurden folgende Unterlagen zur Verfügung gestellt:

- Literaturliste zum Wirkstoff Clopidogrel, zuletzt aktualisiert im Mai 2007
- Übersicht über nicht abgeschlossene Studien mit Clopidogrel
- Tabelle von Publikationen zur Gesundheitsökonomie

Aus diesen Unterlagen ergaben sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

Stufe 2: Anforderung von Detailinformationen

Zu allen (potenziell) relevanten, herstellergesponserten Studien wurden die Studienberichte angefordert, da die vorliegenden Publikationen wesentliche Fragen offen ließen. Dies betraf die Studien CLARITY, COMMIT, CREDO und CURE.

Die Studienberichte der Studien CLARITY, COMMIT und CURE wurden übermittelt, einschließlich der im Kerntext zitierten Tabellen und Abbildungen mit aggregierten Daten.

Der Studienbericht zur CREDO-Studie wurde trotz mehrfacher Nachfrage nicht übermittelt. Ein plausibler Grund wurde hierfür von Sanofi-Aventis nicht angegeben. Es wurden auf Nachfrage lediglich einzelne Informationen zu methodischen Aspekten und Ergebnissen zur CREDO-Studie bereitgestellt, die den Publikationen nicht zu entnehmen waren. Die zur Verfügung gestellten Informationen konnten jedoch nicht alle der sich bei der Bewertung der

Studie ergebenden Fragen beantworten, sodass die Relevanz der Studie nicht abschließend geklärt und die CREDO-Studie nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnte.

5.1.3 Studienregister

In Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

5.1.4 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

In den Zulassungsdokumenten auf den Websites der FDA und der EMEA fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

5.1.5 Informationen aus den Anhörungen

5.1.5.1 Anhörung zum Berichtsplan

In den Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien benannt.

5.1.5.2 Anhörung zum Vorbericht

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde keine zusätzliche relevante Studie benannt, die die Einschlusskriterien des Berichts erfüllt.

Erwähnt wurde eine systematische Übersicht von Bowry 2008 [27], aus der sich ebenfalls kein Hinweis auf eine zusätzliche relevante Studie ergab. Die Publikation Bowry 2008 wurde der Liste in Anhang C hinzugefügt.

Darüber hinaus wurde auf Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen verwiesen (insbesondere Registerdaten). Die Bewertung dieser Unterlagen befindet sich in Kapitel 6 („Diskussion“). Hieraus ergab sich keine zusätzliche relevante Studie.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und öffentlichen Zulassungsunterlagen sowie Anfragen an Hersteller ergaben folgenden Pool aus Studien von sicherer und potenzieller Relevanz, wie er in Tabelle 1 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien auf die verschiedenen Fragestellungen. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden mit Angabe der jeweils berücksichtigten Unterlagen zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.

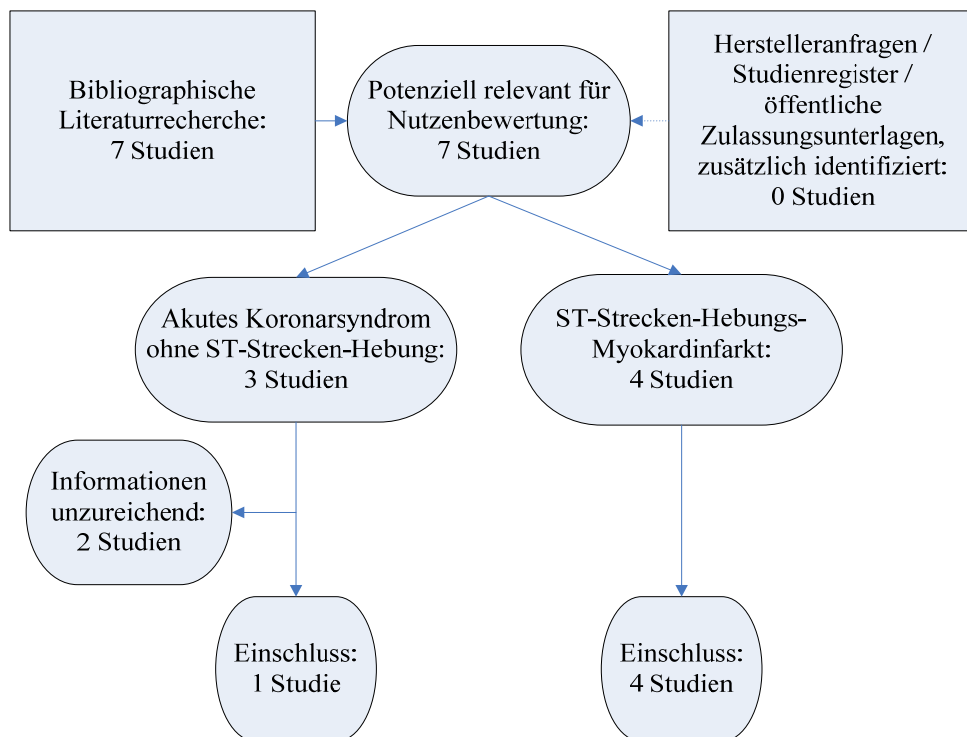


Abbildung 2: Studienpool – Übersicht

Tabelle 1: Studienpool

Fragestellung Studie	Relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in die Nutzenbewertung
		Publikation ^b	Studienbericht	
NSTE-AKS				
CURE	ja	ja ^c [28-35]	ja	ja
CREDO	potenziell (Subgruppe)	ja [36,37]	nein ^d	nein
Vavuranakis 2006	potenziell	ja [38]	nein	nein
STEMI				
CLARITY	ja	ja ^e [39-42]	ja	ja
COMMIT	ja	ja ^f [43,44]	ja	ja
Dogan 2005	ja	ja [45]	nein	ja
Sulimov 2006	ja	ja [46]	nein	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.5 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Publikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. c: Originalpublikation, Publikation des Studienprotokolls sowie 6 weitere Sekundärpublikationen zu Untergruppen und einer anderen zusätzlichen Auswertungen der CURE-Studie. d: Trotz mehrfacher Nachfrage wurde der Studienbericht nicht zur Verfügung gestellt. e: Originalpublikation und Publikation des Studienprotokolls. f: Originalpublikation, Publikation des Studienprotokolls sowie 2 Sekundärpublikationen zu Untergruppen. NSTE-AKS: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung. STEMI: ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt.				

5.1.6.1 Studienpool für die Bewertung beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

Als einzig relevante Studie zur Bewertung des Nutzens von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein beim NSTE-AKS blieb letztlich die CURE-Studie. Die zur CURE-Studie berücksichtigten Bewertungsunterlagen werden im nächsten Abschnitt beschrieben. Die Nichtberücksichtigung der 2 potenziell relevanten Studien CREDO und Vavuranakis 2006 sowie der COMMIT-Studie wird dann in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich begründet.

5.1.6.1.1 CURE-Studie

Die Ergebnisse der CURE-Studie wurden 2001 in einer Hauptpublikation veröffentlicht [28]. Eine Publikation zum Studienprotokoll wurde im Jahr 2000 veröffentlicht [29]. Darüber

hinaus wurden insgesamt 6 Sekundär-Analysen der CURE-Studie bei der Bewertung berücksichtigt [30-35]. Eine dieser Publikationen berichtete Daten zum zeitlichen Verlauf der Effekte von ASS plus Clopidogrel im Vergleich zu ASS allein, die über Angaben in der Hauptpublikation der CURE-Studie hinausgingen [34]. Fünf Publikationen betrafen Subgruppenanalysen zur CURE-Studie [30-33,35]. Unter diesen nahm die PCI-CURE-Studie insofern eine Sonderstellung ein, als sie schon laut Publikation zum Studienprotokoll prädefiniert war und zeitgleich mit der Hauptpublikation veröffentlicht wurde [33]. Zusätzlich lag für die Bewertung der Studienbericht der CURE-Studie vor.

5.1.6.1.2 Grund für die Nichtberücksichtigung der CREDO-Studie

Die Publikationen der CREDO-Studie enthielten Hinweise darauf, dass die CREDO-Studie für die Fragestellung des Berichts relevant ist. Für den Studieneinschluss waren jedoch wesentliche weitere Informationen notwendig. Deshalb wurde beim Hersteller der Studienbericht angefragt. Der Studienbericht wurde jedoch nicht übermittelt. Auch die weiteren Nachfragen beim Hersteller lösten das Informationsdefizit nicht, so dass die CREDO-Studie letztendlich nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Die CREDO-Studie [36] schloss 2116 Patienten ein, die den Prüfbizentren für eine geplante Angiografie oder PCI zugewiesen wurden und bei denen objektivierbare Zeichen einer koronaren Ischämie (Angina pectoris, positiver Belastungstest oder dynamische EKG-Veränderungen) vorlagen. Bei Zuweisung zur Angiografie musste nach Einschätzung der Untersucher schon vor dem Eingriff eine hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass eine PCI mit Stent (nach Angioplastie oder ggf. anderer Revaskularisationsmethoden) notwendig werden würde. Die Studie war also weder primär noch ausschließlich für den Einschluss von Patienten mit AKS angelegt; die Einschlusskriterien boten aber die Möglichkeit einer Aufnahme von Patienten mit AKS ohne ST-Strecken-Hebung.

Tatsächlich hatten nach den Basisdaten etwa 53 % der eingeschlossenen Patienten eine „instabile Angina“ als Indikation für eine Angiografie oder PCI. Transparente diagnostische Kriterien für eine instabile Angina wurden in der Publikation allerdings nicht genannt. Gemäß Informationen auf Nachfragen an Sanofi-Aventis in den Schreiben vom 07.06.2006 und vom 03.07.2006 wurden bei Studieneinschluss die Patienten mit „instabiler Angina“ aus 3 Unterkategorien rekrutiert:

- instabile Angina nach Myokardinfarkt (Zeitfenster nicht benannt);
- instabile Angina mit dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen oder positiven Troponin-Werten;
- andere, nicht weiter spezifizierte Fälle von instabiler Angina gemäß Einschätzung der Prüfbärzte (keine vorgegebenen Kriterien).

Die Zahl der Patienten betrug in den 3 o. g. Unterkategorien 3,5 % vs. 3,8 % (Clopidogrel plus ASS vs. ASS allein), 12,2 % vs. 13,0 % bzw. 37,0 % vs. 36,2 %. Damit war bei einem

Großteil dieser Patienten (zumindest denen der dritten Unterkategorie, entsprechend ca. 69 % aller Patienten mit einer vermeintlichen instabilen Angina) die Art der Diagnosestellung der instabilen Angina nicht klar vorgegeben und allein an die Bewertung durch die Prüfarzte geknüpft, ohne dass etablierte Kriterien erfüllt sein mussten.

Daten für die so definierte Subgruppe der Patienten mit instabiler Angina wurden nicht präsentiert. Dagegen wurden in der Publikation Ergebnisse für eine mit „ACS“ bezeichnete Untergruppe von Patienten berichtet; diese stellte jedoch ca. 67 % der Gesamtpopulation der CREDO-Studie dar und konnte damit nicht der Subgruppe der Patienten mit instabiler Angina (53 %) entsprechen. Wie die Patientengruppe mit „ACS“ definiert war und welche diagnostischen Kriterien hier zu Grunde gelegt wurden, war der Publikation zur CREDO-Studie nicht zu entnehmen. Zur Klärung dieses Sachverhalts und mit der Bitte um Informationen über den genauen Anteil von Patienten mit AKS in der CREDO-Studie sowie über die diagnostischen Kriterien eines AKS wurde daher erneut eine Anfrage an Sanofi-Aventis gestellt. Aus dem Antwortschreiben vom 03.07.2006 ging hervor, dass sich die Subgruppe der Patienten mit AKS aus solchen mit einer instabilen Angina pectoris und einer weiteren Gruppe von Patienten, die innerhalb von 24 Stunden bis 7 Tagen nach einem Herzinfarkt eine PCI erhielten, zusammensetzte. Hierunter waren Patienten mit STEMI (4,2 % aus der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS und 3,5 % aus der Gruppe mit ASS allein) sowie solche mit NSTEMI (10,2 % bzw. 9,6 %). Ob die Patienten dieser Gruppe nach dem Herzinfarkt nicht schmerzfrei waren, Beschwerden im Sinne eines AKS bestanden oder welche sonstigen Indikationen für eine PCI gegeben waren, konnte nicht geklärt werden. Auf jeden Fall waren diese Patientengruppe und ihr Einschluss in die Studie nicht durch das Vorliegen eines AKS charakterisiert, sondern durch die Indikationsstellung für eine PCI.

Bei der Bewertung der Ergebnisse für die AKS-Subgruppe in der CREDO-Studie ergab sich ein weiteres wesentliches methodisches Problem. Für die komplette Subgruppe der Patienten mit AKS wurde über einen kombinierten Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder Insult) nach 12 Monaten berichtet, der in der Publikation zur CREDO-Studie als primärer 1-Jahresendpunkt präsentiert wurde. Die Fallzahlkalkulation war gemäß Angaben in der Publikation jedoch für einen anderen Endpunkt vorgenommen worden (Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation jeder Art). Über diesen Endpunkt wurde in der Publikation zur Studie nicht berichtet. Auf Anfrage an Sanofi-Aventis zur Klärung des Sachverhalts war im Schreiben vom 03.07.2006 die Information zu erhalten, dass als 1-Jahresendpunkt ursprünglich (im nicht publizierten Studienprotokoll) ein noch anderer kombinierter Endpunkt vorgesehen war (Tod, Herzinfarkt, Revaskularisation jeder Art oder Insult). Über diesen wurde in der Publikation nicht berichtet; beim Hersteller lagen für ihn jedoch Ergebnisse vor. Signifikant waren die Ergebnisse nur für den Endpunkt, der in der Publikation als primärer 1-Jahresendpunkt benannt wurde.

Zusammenfassend war somit zum einen die Subgruppe der Patienten mit instabiler Angina (für die ohnehin keine separaten Auswertungen und Ergebnisse zugänglich waren) und die der Patienten mit AKS nicht klar definiert. Zum anderen zeigten sich erhebliche Inkonsistenzen

und Widersprüche bei der Definition des 1-Jahresendpunkts im originalen Studienprotokoll einerseits und den Darstellungen in der Publikation andererseits. Eine Klärung wäre ggf. unter Hinzunahme des Studienberichts möglich gewesen, der aber von der Firma Sanofi-Aventis trotz mehrfacher Nachfrage und ohne plausible Begründung nicht bereitgestellt wurde.

Eine detailliertere Darstellung der Forschungsfrage, der Zielpopulation, der methodischen Qualität wie auch der Ergebnisse der CREDO-Studie findet sich im Anhang D.

5.1.6.1.3 Grund für den Nichteinschluss der Studie Vavuranakis 2006

Die Studie Vavuranakis 2006 war eine Einjahres-Studie mit 86 Patienten. Die Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Effekt der beiden Therapiestrategien Clopidogrel plus ASS bzw. ASS-Monotherapie auf Parameter der Plättchenaggregation zu untersuchen. Als sekundärer Endpunkt war der kombinierte Endpunkt „major cardiovascular events“ prädefiniert worden. Die Publikation enthielt jedoch keine diesbezügliche Auswertung für das gesamte Studienkollektiv, sondern lediglich Unterauswertungen für Patienten mit hohen oder niedrigen hs-CRP-Werten (high sensitivity C-Reactive Protein). Darüber hinaus fehlten in der Publikation jegliche Angaben zu unerwünschten Ereignissen. Da die Studie auf Grund ihrer Größe gegenüber der CURE-Studie kaum ins Gewicht fällt, wurde auf eine weiterführende Anfrage bei den Autoren verzichtet.

5.1.6.1.4 Grund für den Nichteinschluss der COMMIT-Studie

Die von Sanofi-Aventis zur COMMIT-Studie zusätzlich bereitgestellten Informationen klärten abschließend, dass diese Studie für die Nutzenbewertung von Clopidogrel plus ASS bei NSTEMI-AKS nicht relevant ist.

Die Studienziele der COMMIT-Studie [43,44] entsprachen nicht primär der Bewertung von Clopidogrel plus ASS vs. ASS beim AKS ohne ST-Strecken-Hebung. Ziel der Studie war die Klärung des Stellenwerts von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Hierbei sahen die Einschlusskriterien nach Angaben in der Publikation von COMMIT und ihrer Protokoll-Publikation explizit auch die Aufnahme von Patienten vor, die im EKG ST-Strecken-Senkungen aufwiesen. Dies betraf nach den Basischarakteristika bei Einschluss 3169 Patienten (6,9 % des Gesamtkollektivs der Studie). Wie viele Patienten mit ST-Strecken-Senkungen tatsächlich einen Myokardinfarkt hatten, wurde nicht berichtet; von allen Patienten waren es in der Studie aber 95,8 %. Es ist daher davon auszugehen, dass bei einem großen Teil der Patienten mit ST-Strecken-Senkungen ein NSTEMI vorgelegen hat. Diese Subgruppe der COMMIT-Studie wäre somit grundsätzlich für die Bewertung von Bedeutung gewesen. Unter den Patienten ohne Infarktbestätigung befanden sich aber weitere 1,8 % bzw. 1,3 % mit möglichem Infarkt bzw. instabiler Angina. Diese wären zumindest teilweise ebenfalls einem AKS ohne STEMI zuzuordnen gewesen. Eine Subgruppe von Patienten mit AKS ohne STEMI wurde in der Publikation zur Studie nicht präsentiert und auch in der Publikation des Studienprotokolls nicht erwähnt.

Zur Klärung der Fragen, ob Patienten mit AKS ohne STEMI bei Studienaufnahme ausreichend scharf definiert waren, eine zuvor definierte Analyse für diese Subgruppe festgelegt war und entsprechende Auswertung von Parametern zum Nutzen und Schaden inklusive Interaktionstests durchgeführt worden sind, wurde deshalb die Firma Sanofi-Aventis um Information gebeten.

Im Antwortschreiben vom 27.07.2006 wurde von Sanofi-Aventis dargelegt, dass bei 95,8 % der eingeschlossenen Patienten die Diagnose eines Herzinfarktes bestätigt wurde. Dies entsprach der Angabe in der Publikation. Wie groß hierunter der Anteil von Patienten mit bestätigtem STEMI oder mit AKS ohne STEMI war, konnte nicht angegeben werden. Bei den Patienten ohne bestätigten Infarkt lag bei 1,8 % (814 Patienten) ein möglicher Infarkt vor, bei 1,3 % (596 Patienten) eine instabile Angina pectoris und bei 1,1 % (492 Patienten) eine andere Erkrankung. Auch diese Angaben waren bereits der Publikation der COMMIT-Studie zu entnehmen. Unter den Patienten mit nicht bestätigtem Infarkt befand sich keiner mit einem NSTEMI. Alle Patienten gingen in die ITT-Auswertung ein. Nach diesen Informationen im Antwortschreiben des Herstellers wurde die Subgruppe der Patienten mit AKS ohne STEMI bei Einschluss offenbar nicht genauer definiert und war auch für weitere Analysen nicht vorgesehen. Entsprechend lagen aus der COMMIT-Studie für die Untergruppe der Patienten mit NSTEMI-AKS keine Auswertungen von Parametern zur Beurteilung des Nutzens und Schadens von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein vor.

Zusammenfassend stehen aus der COMMIT-Studie keine Daten für die Nutzenbewertung von Clopidogrel plus ASS beim NSTEMI-AKS zur Verfügung. Die Studie fand aber bei der Bewertung von Clopidogrel beim STEMI Berücksichtigung (siehe dort).

5.1.6.2 Studienpool für die Bewertung bei STEMI

Insgesamt wurden 4 relevante Studien für die Nutzenbewertung von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein beim STEMI identifiziert. Hierunter trugen die COMMIT-Studie und die CLARITY-Studie mit Abstand am meisten Informationen bei, während die Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 von ihrer Größe und methodischen Qualität nur begrenzte Aussagekraft besaßen. Die zu den einzelnen Studien berücksichtigten Bewertungsunterlagen werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

5.1.6.2.1 CLARITY-Studie

Die Ergebnisse der CLARITY-Studie wurden in einer Hauptpublikation 2005 veröffentlicht [39]. Im gleichen Jahr wurde eine Publikation zum Studienprotokoll veröffentlicht [41].

Daneben fanden sich 2 publizierte Subgruppenauswertungen, deren Ergebnisse – soweit im Rahmen der Fragestellung relevant – berücksichtigt wurden [40,42]. Zum einen wurde der Nutzen von Clopidogrel plus ASS hinsichtlich relevanter Endpunkte für die Patienten aus der CLARITY-Studie analysiert, die im Rahmen der Behandlung des STEMI nach der

Fibrinolyse-Therapie sekundär noch eine koronare Angioplastie erhielten (PCI-CLARITY [40]). Zum anderen wurden die Ergebnisse der Patienten aus der CLARITY-Studie präsentiert, die im Rahmen der Infarktbehandlung entweder unfraktioniertes Heparin oder ein fraktioniertes Heparin als Begleittherapie erhielten [42]. Zusätzlich lag für die Bewertung der Studienbericht der CLARITY-Studie vor.

5.1.6.2.2 COMMIT-Studie

Die Ergebnisse der COMMIT-Studie wurden im Jahr 2005 publiziert [43]. Eine Publikation zum Studienprotokoll wurde im Jahr 2005 veröffentlicht [44]. Zusätzlich lag für die Bewertung der Studienbericht der COMMIT-Studie vor.

Nicht in allen Fällen, aber bei der weitaus überwiegenden Zahl der Patienten lag ein ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt vor (ca. 87 %). Die Gesamtauswertung der COMMIT-Studie wurde daher bei der Bewertung des STEMI vollständig berücksichtigt.

5.1.6.2.3 Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006

Zu den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 lag jeweils eine Publikation der Ergebnisse vor [45,46]. Den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 kam aufgrund der Zahl der eingeschlossenen Patienten und aufgrund ihrer der methodischen Qualität im Vergleich zur CARITY- und COMMIT-Studie nur eine untergeordnete Rolle zu. Auf Nachfragen bei den Autoren wurde deshalb verzichtet.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

Im Folgenden werden die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien einschließlich der Studien- und Publikationsqualität für die beiden Fragestellungen des Berichts getrennt dargestellt (NSTE-AKS: Abschnitt 5.2.1; STEMI: Abschnitt 5.2.2).

5.2.1 Studiencharakteristika – NSTE-AKS

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation (Studien bei Patienten mit NSTE-AKS)

In Tabelle 2 bis Tabelle 4 sind Angaben zum Design sowie zum untersuchten Studienkollektiv der CURE-Studie dargestellt, die für die Fragestellung die einzige relevante Studie war. Spezifische Aspekte zu Subgruppenanalysen werden in den jeweiligen Abschnitten, in denen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen berichtet werden, dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Studiendesign

Die CURE-Studie verglich doppelblind in parallelen Gruppen eine loading-dose von 300mg Clopidogrel gefolgt von 75mg Clopidogrel p. o. pro Tag mit einer Placebo-Behandlung (loading-dose von 4 Tabletten Placebo gefolgt von 1 Tablette Placebo pro Tag) bei Patienten,

die wegen typischer Beschwerden im Sinne eines AKS stationär aufgenommen und wegen des AKS mit 75–325mg ASS pro Tag behandelt wurden. Die Symptome mussten weniger als 24 Stunden vor Aufnahme begonnen haben. Darüber hinaus mussten ischämie-typische EKG-Veränderungen oder mindestens zweifach über die Norm erhöhte kardiale Enzyme oder Troponin-Werte nachweisbar sein. Es durften jedoch keine ST-Strecken-Hebungen im EKG (im Sinne eines STEMI) vorliegen. Die Randomisierung der insgesamt 12 562 Patienten wurde zentral durchgeführt und nach Zentren stratifiziert. Es durften nur solche Zentren teilnehmen, die zur Therapie des AKS ohne STEMI primär kein invasives Verfahren verfolgten. Die Höhe der ASS-Dosis (75–325mg/d) wurde der Präferenz der einzelnen Zentren überlassen. Im Mittel betrug die Behandlungszeit mit Clopidogrel bzw. Placebo 9 Monate mit einer minimalen Dauer von 3 und einer maximalen Dauer von 12 Monaten.

Endpunkte

In CURE wurden 2 coprimäre Endpunkte untersucht. Erster primärer Endpunkt war das erste Ereignis einer Kombination aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkten und Insulten nach 3-12 Monaten (je nach Studieneintritt). Zweiter primärer Endpunkt war das erste Ereignis einer Kombination aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkten, Insulten und refraktären koronaren Ischämien nach 3-12 Monaten (je nach Studieneintritt). Diesbezüglich stimmten die Publikationen und der Studienbericht überein.

Bezüglich der weiteren Endpunkte waren die Angaben zwischen öffentlich zugänglichen Publikationen und Studienbericht diskrepant. In der Hauptpublikation [28] wurden schwere koronare Ischämie, Herzinsuffizienz und Revaskularisationen als sekundäre Endpunkte angegeben. Im Studienbericht wurden neben den beiden primären Endpunkten folgende weitere Endpunkte als vorab geplant benannt (Nachbeobachtung jeweils 3-12 Monate nach Studieneintritt, falls nicht anders angegeben):

- Tod kardiovaskulärer Ursache
- Gesamtmortalität
- Myokardinfarkt
- Insult
- Schwere koronare Ischämie während der initialen Krankenhausbehandlung
- Rezidivierende Angina pectoris während der initialen Krankenhausbehandlung
- Koronare Revaskularisationen (PCI, koronarer Bypass oder Thrombolyse)

Die Auswertung aller weiteren, für den vorliegenden Bericht ggf. relevanten Endpunkte einschließlich der in der Hauptpublikation genannten (siehe Tabelle 2) war demnach nicht vorab geplant.

Als Sicherheitsendpunkte wurden Blutungskomplikationen, unterteilt in die Kategorien lebensbedrohlich, major und minor, sowie allgemein unerwünschte Ereignisse erhoben. Als unerwünschte Ereignisse galten dabei nur solche Ereignisse (Zustände), die nicht bereits bei Studienbeginn vorlagen und die sich nicht auf die kardiovaskuläre Grunderkrankung bezogen.

Vom zentralen, verblindeten Evaluations-Komitee wurden alle Komponenten der primären Endpunkte, alle Todesfälle (auch nicht kardiovaskulärer Ursache) sowie lebensbedrohliche und Major-Blutungen validiert. Die übrigen Endpunkte einschließlich der 3 sekundären Endpunkte gemäß der Hauptpublikation (schwere koronare Ischämie, Herzinsuffizienz und Revaskularisationen) wurden vom Evaluations-Komitee offensichtlich nicht validiert.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patienten der CURE-Studie betrug etwa 64 Jahre. Die vaskulären Risikomarker und -faktoren waren zwischen der Clopidogrel- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen verteilt. Fast jeder dritte Patient hatte schon zuvor einen Myokardinfarkt erlitten. Etwa 60 % der Patienten wiesen einen Hypertonus, nahezu 25 % wiesen einen Diabetes mellitus auf. 18 % der Patienten hatten eine PCI oder einen koronaren Bypass in der Anamnese. Bei 75 % der Patienten wurde bei Studienaufnahme eine instabile Angina pectoris, bei 25 % ein Myokardinfarkt ohne signifikante ST-Strecken-Hebung diagnostiziert. Etwa 25 % der Patienten beider Gruppen wiesen laut Studienbericht erhöhte kardiale Enzyme bzw. erhöhte Troponin-Werte auf.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren die medikamentösen Therapien, die einen Einfluss auf die Prognose des AKS gehabt haben könnten, in beiden Gruppen gleich verteilt. Detaillierte Angaben zur Begleittherapie in den beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchung konnten dem Studienbericht entnommen werden. Über den genauen Zeitpunkt der Gabe enthielt der Bericht jedoch keine Angaben. Wesentliche Gruppenunterschiede zeigten sich bezüglich der Begleittherapien nicht.

Tabelle 2: Designcharakteristika der CURE-Studie

Studie	Studien- design	Zielsetzung	Studien- dauer	Zahl der Patienten	ASS-Dosis (mg/Tag)	Clopidogrel- Dosis	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
CURE	RCT, parallel, dreifach verblindet ^b	Test auf Überlegen- heit von Clopidogrel vs. Placebo	3-12 Monate (Mittel- wert: 9 Monate)	6259 [C+A] 6303 [P+A]	75-325 ^c	300mg als Bolus, dann 75mg/Tag ^d	Europa, Nord-, Mittel- und Südamerika, Neuseeland, Australien, Südafrika	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> 2 prädefinierte primäre Endpunkte (je Erstereignis):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Insult“ 2. Kombinationsendpunkt: „Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Insult, refraktäre koronare Ischämie“ <p><u>Weitere Zielkriterien, vorab geplant:</u> <i>Tod kardiovaskulärer Ursache, Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, schwere koronare Ischämie während der initialen Krankenhausbehandlung, rezidivierende Angina pectoris während der initialen Krankenhausbehandlung, koronare Revaskularisationen</i></p> <p><u>Weitere Zielkriterien, nicht vorab geplant:</u> <i>Herzinsuffizienz, Rehospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</i></p> <p><u>Sicherheits-Zielkriterien:</u> lebensbedrohliche Blutungen, Major-Blutungen, Minor-Blutungen, unerwünschte Ereignisse (einschließlich SUE, Studienabbrecher wegen UE sowie UE zu einzelnen Organsystemen)</p>
<p>a: Primäre Zielkriterien und relevante Zielkriterien für den vorliegenden Bericht. b: Patient, Behandler, verblindetes Endpunktkomitee. c: Nach Maßgabe der lokalen Zentren. d: Bei Stentimplantation im Rahmen der PCI erhielt auch die Placebo-Gruppe für 14-28 Tage 75mg Clopidogrel oder 2x250mg Ticlopidin täglich. [C+A]: Clopidogrel + ASS. [P+A]: Placebo + ASS. (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>								

Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in der CURE-Studie

Studie	Patientenkollektiv und Diagnosestellung der Einschlusskrankung	Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
CURE	Patienten mit typischen Symptomen eines AKS, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn zur stationären Aufnahme kommen	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingewiesene Patienten mit typischen Symptomen eines AKS <u>und</u> • stationäre Aufnahme weniger als 24 Std. nach Symptombeginn <u>und</u> • keine ST-Strecken-Hebung > 1mm <u>und</u> • entweder EKG-Veränderungen^a kompatibel mit neuer Ischämie <u>oder</u> erhöhte kardiale Enzyme <u>oder</u> Troponin zumindest 2fach über Norm <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation gegen Thrombozytenaggregationshemmer oder Antithrombotika • schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV) • hohes Blutungsrisiko • Indikation für orale Antikoagulation • Gabe von Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten in den vorangegangenen 3 Tagen • koronare Angioplastie oder koronarer Bypass in letzten 3 Monaten • vorherige intrakranielle Blutung • unkontrollierter Bluthochdruck
<p>a: Initial bei Alter > 60 Jahre auch Patienten ohne neue EKG-Veränderungen, soweit Ischämie objektivierbar. Nach Review der Ereignisraten der ersten 3000 Patienten wurden die Einschlusskriterien durch das Steering-Komitee entsprechend geändert.</p> <p>AKS: Akutes Koronarsyndrom. EKG: Elektrokardiogramm. NYHA IV: Stufe IV der Herzinsuffizienz nach Klassifikation der New York Heart Association. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der CURE-Studie

Studie	N davon Abbruch der Studienmedikation ^a	Alter ^b [Jahre]	Geschlecht		Vaskuläre / kardiale Erkrankungen / Risikofaktoren (%) nach Gruppen getrennt [C+A] / [P+A]	Sonstige Charakteristika ^c [%] nach Gruppen getrennt [C+A] / [P+A]
			w[%]	m[%]		
CURE	6259 [C+A] 6303 [P+A] In der Clopidogrel-Gruppe brachen 21,1% der Patienten die Studienmedikation vorzeitig ab, in der Placebo-Gruppe 18,8%.	64 (± 11) [C+A] 64 (± 11) [P+A]	39 38	61 [C+A] 62 [P+A]	Vorheriger Insult (4/4) Vorheriger Herzinfarkt (32/32) Vorherige PCI oder Bypass (18/18) Herzinsuffizienz (7/8) Hypertonus (60/58) Diabetes mellitus (22/23) Raucher (aktuell oder früher) (61/61) Begleitmedikation zu Studienbeginn: ASS (67/66) Heparine (72/73) Beta-Blocker (59/59) ACE-Hemmer (38/37) Calcium-Blocker (29/28) Lipidsenker (26/25) Intravenös Nitrate (45/46)	Diagnose bei Studienbeginn: • instabile Angina pectoris (75/75) • Infarkt ohne ST-Strecken-Hebung (25/25) EKG-Veränderungen bei Beginn • insgesamt (94/94) • ST-Strecken-Senkung (42/42) • T-Inversion (37/37) • <i>kardiale Enzyme / Troponin erhöht (25/25)</i>
<p>a: Außer Todesfälle. b: Mittelwerte (± Standardabweichung). c: Charakteristika bezüglich Einschlussdiagnosen. N: Zahl der Patienten. w: weiblich. m: männlich. [C+A]: Clopidogrel + ASS. [P+A]: Placebo + ASS. PCI: Perkutane koronare Intervention. EKG: Elektrokardiogramm. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>						

5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit NSTE-AKS)

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- und Publikationsqualität für die CURE-Studie ist in Tabelle 5 dargestellt. In der Hauptpublikation der CURE-Studie von 2001 [28] waren einige Mängel festzustellen, die aber eher einer geringen Qualität der Publikation als der Studie selbst zuzuordnen waren. Einige der Mängel der Hauptpublikation ließen sich durch den Studienbericht beheben.

Weder in den Publikationen noch im Studienbericht fanden sich Informationen zum Screening- und Auswahlprozess der Patienten vor Randomisierung und Einschluss in die Studie. Von besonderem Interesse wäre gewesen, aus welcher Grundgesamtheit die Patienten stammten und wie hoch der Anteil randomisierter Patienten an allen Patienten mit AKS in den Zentren war. Es fehlte auch eine nähere Charakterisierung der Zentren, die als Studienzentren an der Studie teilnehmen konnten. Die Tatsache, dass die Zentren für die Behandlung des AKS kein primär invasives Verfahren als Routine verfolgen durften, könnte darauf hinweisen, dass zumindest ein Teil von ihnen auch nicht die Möglichkeit für invasive Therapieverfahren hatte. Diese Informationen wären für die Beurteilung der Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungssituation von Bedeutung.

Die Prozesse der Randomisierung, Zuteilungsverdeckung und Verblindung waren ausreichend beschrieben und erschienen auch von der Methodik her adäquat. Eine Verblindung des zentralen Evaluations-Komitees war bei den meisten für den vorliegenden Bericht wesentlichen Endpunkten gegeben. Bei der Fallzahlkalkulation fehlten Angaben, auf welchen Zeitraum sich die Berechnungen bezogen. Die konkreten Angaben zur Fallzahlkalkulation differierten geringfügig zwischen Original- und Protokoll-Publikation. Die Fallzahl wurde nach einer vorgeplanten Interimsanalyse bei einer geringer als erwartet ausfallenden Ereignisrate nach oben korrigiert. Das Verfahren selbst erschien methodisch adäquat. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wegen der Interimsanalysen war laut Studienbericht sichergestellt. Wegen der Prädefinition von 2 primären Endpunkten wurde das Signifikanzniveau für die beiden einzelnen Testhypothesen so gewählt, dass ein Signifikanzniveau von insgesamt 5 % sichergestellt war. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug etwa 9 Monate (laut Studienbericht 9,38 Monate in der Clopidogrel-Gruppe, 9,35 Monate in der Placebo-Gruppe) bei nahezu vollständigem Follow-Up (laut Studienbericht 9807 von 9820 möglichen Patientenjahren).

Wie im Abschnitt 5.2.1 bereits dargestellt, unterschieden sich die Angaben bzgl. der (prädefinierten) sekundären Endpunkte zwischen öffentlich zugänglichen Publikationen und Studienbericht erheblich.

Detaillierte Angaben zum Patientenfluss einschließlich der Angaben zu den Gründen für die Abbrüche der Studienmedikation fanden sich nur im Studienbericht. Die Interpretation der Kaplan-Meier-Kurve zum ersten coprimären Endpunkt bot zumindest nach einer Beobachtungszeit von 3 Monaten (Mindestbehandlungszeit) keine Hinweise auf Verstöße

gegen die vorgegebene Intention-to-treat-Analyse. Bei der Patienten-Charakterisierung waren die Angaben in der Publikation zur Begleitmedikation während der Studie nicht ausreichend, vor allem nicht für die medikamentöse Therapie des AKS innerhalb der ersten Tage. In der Protokoll-Publikation fanden sich zwar Angaben zur medikamentösen Therapie während des stationären Aufenthalts; sie waren aber nicht nach den Behandlungsgruppen aufgegliedert. Daten über die Begleitmedikationen während des Studienverlaufs konnten dem angeforderten und überlassenen Studienbericht entnommen werden. Hier war aber nur aufgeführt, welche medikamentösen Begleittherapien die Patienten in den Behandlungsgruppen zu irgendeiner Zeit im Studienverlauf erhielten. Angaben über die Dauer der Behandlungen fehlten.

Zusammenfassend wurde die biometrische Qualität der CURE-Studie als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität der CURE-Studie

Studie	Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Konsistenz der Informationen ^a	Biometrische Qualität
CURE	ja / ja	dreifach ^b verblindet	ja	<i>ja / ja</i>	ja	<i>nein^c</i>	leichte Mängel
<p>a: Konsistenz aller Angaben (innerhalb und zwischen den Bewertungsunterlagen [Publikationen und Studienbericht]).</p> <p>b: Patient, Behandler, verblindetes Endpunktkomitee.</p> <p>c: Insbesondere wesentliche Diskrepanzen bzgl. der Definition sekundärer Endpunkte zwischen öffentlich zugänglichen Publikationen und Studienbericht.</p> <p>ITT: Intention-to-treat.</p> <p>kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>							

5.2.2 Studiencharakteristika – STEMI

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation (Studien bei Patienten mit STEMI)

In Tabelle 6 bis Tabelle 8 finden sich Angaben zum Design, zu den Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den untersuchten Populationen der bewerteten Studien. Spezifische Aspekte zu Subgruppenanalysen werden in den jeweiligen Abschnitten, in denen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen berichtet werden, dargestellt.

CLARITY-Studie

Studiendesign

Die CLARITY-Studie verglich doppelblind in parallelen Gruppen eine loading-dose von 300mg Clopidogrel gefolgt von 75mg p. o. pro Tag mit einer Placebo-Behandlung bei insgesamt 3491 Patienten mit einem STEMI. Alle Patienten sollten neben ASS und einer Antikoagulation eine fibrinolytische Therapie nach einem Standardregime erhalten. Der STEMI durfte mehr als 12 Stunden alt sein und musste mit typischen ST-Strecken-Hebungen in mindestens 2 benachbarten Brustwand- oder Extremitätenableitungen einhergehen. Patienten, bei denen schon primär eine frühzeitige Koronarangiografie geplant war (innerhalb von 48 Stunden) oder die eine Kontraindikation gegen eine Fibrinolyse aufwiesen, durften nicht an der Studie teilnehmen. ASS musste in einer Dosis von 150mg bis 325mg initial und danach 75mg bis 162mg täglich verabreicht werden. Das Fibrinolytikum konnte von den Prüfarzten bestimmt werden. Bei der Wahl von fibrin-unspezifischer Streptokinase blieb den Prüfarzten die Gabe von Heparinen freigestellt. Bei fibrin-spezifischen Fibrinolytika konnten die Prüfarzte zur Antikoagulation zwischen unfraktionierten und fraktionierten Heparinen wählen. Für unfraktionierte Heparine wurden dezidiert Dosierungen empfohlen; sie sollten über 48 Stunden gegeben werden. Zur Dosis und Therapiedauer von fraktionierten Heparinen wurden hingegen keine Empfehlungen ausgesprochen.

Innerhalb von 48–192 Stunden nach erster Studienmedikation war für alle Patienten eine Koronarangiografie vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bis einschließlich des Tages der geplanten Koronarangiografie oder, falls keine Koronarangiografie durchgeführt wurde, bis einschließlich Tag 8 gegeben (bzw. bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung, falls diese vor dem 8. Tag erfolgte). In den ersten 48 Stunden durfte eine Angiografie nur durchgeführt werden, wenn sich eine klinische Indikation ergeben hatte. Falls die Patienten im Rahmen einer Angiografie einen koronaren Stent erhielten, wurde direkt nach dem Eingriff Clopidogrel in einer loading-dose von 300mg und dann 75mg täglich empfohlen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral mittels permutierter Blockbildung (Blockgröße 4) im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Zentrum. Die Zuteilung musste über ein computerisiertes Telefonsystem von den Zentren abgerufen werden.

Nachbeobachtung

Für 2 Zeitpunkte wurden Ergebnisse erhoben und berichtet:

- früh: Nachbeobachtung bis zur Angiografie, bis Tag 8 bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus
- spät: telefonisches Follow-up 30 Tage nach Beginn der Studienmedikation

Im Rahmen des telefonischen Follow-up wurden Daten zu klinischen Endpunkten erhoben, die dann an Hand von Krankenakten verifiziert wurden. Die Patienten wurden in beiden Gruppen nahezu vollständig nachbeobachtet.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod jeder Ursache, Re-Infarkt vor Kontrollangiografie und Verschluss des Infarktgefäßes (TIMI-Fluss 0 oder 1*) in der Kontrollangiografie. Bei diesem Endpunkt handelt es sich nicht durchweg um patientenrelevante Ereignisse, da der angiographische Befund nicht als valides Surrogat für klinische Endpunkte angesehen werden kann [47]. Aussagen zu patientenrelevanten Ereignissen sind daher nur durch separate Analysen der Komponenten des primären Endpunktes möglich. Für Patienten, die keine Kontrollangiografie erhielten, war Tod jeder Ursache oder Re-Infarkt jeweils bis zum Tag 8 nach Beginn der Studienmedikation (bzw. bis zur stationären Entlassung) der primäre Endpunkt. Gezählt wurde jeweils nur das erste von ggf. mehreren Ereignissen.

Bei den sekundären Zielkriterien wurde zwischen einem angiografischen, einem elektrokardiografischen und einem klinischen sekundären Zielkriterium unterschieden. Das für den vorliegenden Bericht relevante klinische Zielkriterium war die Kombination aus Tod jeder Ursache, erneuter Infarkt oder erneuter Koronarischämie bis zur Kontrollangiografie oder bis Tag 8 oder bis zur Entlassung.

Unter „other efficacy variables“ wurden insbesondere Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nichtkardiovaskuläre Mortalität, nichtfataler Re-Myokardinfarkt, rezidivierende Myokardischämie mit Revaskularisation, schwere Koronarischämie, Entwicklung einer Herzinsuffizienz und Schlaganfall, jeweils zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, genannt.

Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende („major“) Blutungen gemäß TIMI-Kriterien bis einen Tag nach Kontrollangiografie oder, falls keine Kontrollangiografie durchgeführt wurde, bis zum Tag 8 bzw. bis zur stationären Entlassung. Hierunter fielen

* Klassifikation der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Studiengruppe; Fluss 0: Vollständiger Verschluss der Infarktarterie; Fluss 1: Restperfusion der Infarktarterie vorhanden, jedoch keine Perfusion des distalen Koronarbettes.

intrakranielle Blutungen sowie Blutungen anderer Lokalisation, die mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um mehr als 5 g/dl oder des Hämatokritwertes um mehr als 15 % einhergingen.

Sekundäre und weitere Sicherheitsendpunkte waren Blutungen jeglichen Schweregrades (auch „minor“), intrakranielle Blutungen, Insulte, Thrombozytopenien, unerwünschte Ereignisse insgesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum Zeitpunkt „früh“, nicht jedoch im Rahmen des telefonischen Follow-Up (Zeitpunkt „spät“) erhoben.

Welche der untersuchten Endpunkte berichtsrelevant waren, ist zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt.

Endpunktbewertung durch ein Endpunktkomitee

Von einem unabhängigen, zentralen und gegenüber den Behandlungen verblindeten Evaluations-Komitee wurden alle während des stationären Index-Aufenthaltes aufgetretenen ischämischen Ereignisse und alle klinisch relevanten Blutungsereignisse validiert. In der Publikation zum Studiendesign wurde spezifiziert, dass die validierten ischämischen Ereignisse nichtfatale Re-Infarkte, rezidivierende Myokardischämien und ischämische Insulte einschlossen. Weitere Angaben zu den validierten ischämischen Ereignissen fanden sich in den vorhandenen Unterlagen nicht. In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass auch alle während des Index-Aufenthaltes aufgetretenen Todesfälle, kardiovaskuläre Todesfälle und koronare Revaskularisationen zentral validiert wurden. Laut Studienbericht wurden zudem auch alle klinisch relevanten Blutungskomplikationen durch das unabhängige Evaluations-Komitee validiert.

Die TIMI-Flussraten bei der Kontroll-Angiografie wurden in einem zentralen Angiografielabor von Personen der TIMI-Studiengruppe bestimmt, die gegenüber den Behandlungen und klinischen Ereignissen verblindet waren.

Zur Erhebung klinischer Ereignisse und unerwünschter Ereignisse nach dem Index-Aufenthalt erfolgte am Tag 30 ein telefonisches Follow-up. Die erfassten Ereignisse wurden an Hand von Patientenakten verifiziert. Ob letzteres durch das unabhängige Evaluations-Komitee erfolgte, ging für die ischämischen Ereignisse und Todesfälle nicht aus den vorliegenden Unterlagen hervor. Hinsichtlich Blutungskomplikationen und Insulten war aus den Angaben im Studienbericht jedoch anzunehmen, dass eine solche Validierung vorgenommen wurde.

Charakterisierung der Studienpopulation

Es wurden 3491 Patienten randomisiert, das mittlere Alter betrug 57 Jahre. Gut 80 % der Patienten waren männlich. Die Risikomarker und -faktoren hinsichtlich vaskulärer Ereignisse waren zwischen den Gruppen ausgeglichen verteilt. Mehr als 40 % der Patienten wiesen einen Hypertonus auf und etwa ein Drittel eine Hyperlipidämie. 50 % der Patienten waren aktive Raucher und 16 % waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. 9 % der Patienten hatten

bereits einen Myokardinfarkt in der Anamnese, bei knapp 5 % war schon einmal eine koronare Angioplastie durchgeführt worden.

In etwa 40 % der Fälle handelte es sich bei dem Index-Ereignis um einen Vorderwandinfarkt. Die Fibrinolyse-Therapie wurde im Mittel 2,7 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet. Ohne auffällige Gruppenunterschiede wurde dabei in 48 % Tenekteplase, in 31 % Streptokinase, in 12 % Reteplase und in 9 % Alteplase verwandt. Auch die begleitende Gabe von ASS (99 %), unfraktionierten (46 %) und fraktionierten Heparinen (30 %) im Rahmen der Infarkttherapie war zwischen den Gruppen gleichverteilt.

Über die Medikation vor bzw. bis zur Randomisierung enthielten die Publikationen keine Information. Detaillierte Angaben fanden sich dagegen im Studienbericht. Während der beiden Wochen vor Randomisierung wiesen die beiden Behandlungsgruppen keine auffälligen Unterschiede hinsichtlich der Vormedikation mit Betablockern, Nitraten, Calciumkanalblockern, Antiarrhythmika, ACE-Hemmer, oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Hormonersatztherapie, Lipidsenkern oder Antidiabetika auf.

Während des Index-Aufenthaltes bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Behandlung mit Betablockern (89 %), Statinen (81 %) und ACE-Hemmern (72 %). Nach Beendigung der Studienmedikation erhielten in beiden Gruppen etwa 55 % der Patienten offen Clopidogrel und etwa 3 % Ticlopidin – vornehmlich wegen einer perkutanen Koronarintervention (57 %). Vor stationärer Entlassung wiesen die beiden Behandlungsgruppen keine auffälligen Unterschiede hinsichtlich der Medikation mit Betablockern, Nitraten, Calciumkanalblockern, Antiarrhythmika, ACE-Hemmern, oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, Hormonen, Lipidsenkern oder Antidiabetika auf.

COMMIT-Studie

Studiendesign

Bei der COMMIT-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallel-Gruppen-Studie, die nach einem 2x2 faktoriellen Design konzipiert war. 45 852 Patienten wurden zum einen in eine Gruppe mit Clopidogrel und eine mit Placebo randomisiert, zum anderen auch in eine Gruppe mit Metoprolol und eine mit Placebo. Somit lagen insgesamt 4 Behandlungsgruppen vor (Clopidogrel plus Metoprolol; Clopidogrel plus Placebo; Placebo plus Metoprolol; Placebo plus Placebo). Für die Frage des Nutzens von Clopidogrel plus ASS beim akuten Herzinfarkt wurden die Gruppen Clopidogrel plus Metoprolol bzw. plus Placebo gemeinsam ausgewertet und den Ergebnissen der gemeinsam ausgewerteten Gruppen Placebo plus Metoprolol bzw. plus Placebo gegenübergestellt.

Die COMMIT-Studie verglich die Gabe von Clopidogrel in einer Dosierung von 75mg direkt nach Randomisierung (ohne initiale „loading-dose“) und danach einmal pro Tag gegenüber

Placebo. Untersucht wurden Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn infarktverdächtiger Symptome aufgenommen worden waren. Es konnten nicht nur Patienten mit ST-Strecken-Hebungen, sondern auch mit ST-Strecken-Senkungen oder Schenkelblockbildern eingeschlossen werden. Konkrete Vorgaben zum Ausmaß der ST-Strecken-Veränderungen oder zum Vorliegen erhöhter kardialer Enzyme erfolgten offenbar nicht. Alle Patienten erhielten initial und auch im weiteren Studienverlauf einmal täglich 162mg ASS oral. Für die weiteren infarkt-spezifischen Therapien wurden lediglich Empfehlungen ausgesprochen; sie lagen aber letztlich in der Entscheidung der behandelnden Ärzte. Patienten mit schon primär geplanter Angioplastie durften in die Studie nicht aufgenommen werden.

Die Randomisierungs-Prozedur erfolgte zentral in einem Koordinierungszentrum im Verhältnis 1:1 (bezogen auf den hier interessierenden Vergleich Clopidogrel plus ASS vs. ASS plus Placebo). Die teilnehmenden Zentren erhielten versiegelte Behältnisse mit je 8 durchnummerierten, zufällig angeordneten Päckchen mit Studienmedikation, die nacheinander verwandt werden mussten. Hierbei dürfte es sich um eine Blockrandomisierung gehandelt haben. Eine Stratifizierung oder Minimisierung im Rahmen der Randomisierung fand nicht statt.

Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie erfolgte über 28 Tage oder – falls früher auftretend – bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 14,9 Tage. Die Nachbeobachtung war nahezu vollständig; nur für 2 Patienten (beide in der Clopidogrel-Gruppe) fehlten Informationen („lost to follow-up“).

Endpunkte

In COMMIT wurden 2 coprime Endpunkte untersucht. Erster primärer Endpunkt war die Kombination aus Gesamtmortalität, erneutem Myokardinfarkt oder Insult jeder Genese. Zweiter primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Ein Re-Infarkt wurde diagnostiziert, wenn erneut typische Beschwerden auftraten und die EKG-Veränderungen im Sinne eines Infarktes persistierten (innerhalb der ersten 24 Stunden) oder wenn es zu erneuten typischen Beschwerden mit charakteristischen neuen EKG-Veränderungen oder einem weiteren Enzymanstieg kam (nach den ersten 24 Stunden). Die EKG-Veränderungen wurden zentral und verblindet in Peking ausgewertet. Die diagnostischen Kriterien für einen Insult wurden nicht konkretisiert und bildgebende Verfahren waren nicht gefordert. Berücksichtigt wurden ischämische, als wahrscheinlich hämorrhagisch eingestufte sowie nicht weiter klassifizierbare Insulte.

Daneben wurden Ergebnisse zu verschiedenen sekundären Endpunkten ermittelt, teils in den Publikationen explizit als vorab definiert beschrieben, teils als vorab definiert anzusehen, da sie Komponenten des kombinierten primären Endpunkts darstellten oder an Hand einer Checkliste im Entlassungsbogen abgefragt wurden. Weiterführende Angaben fanden sich im Studienbericht. Dabei waren einige Angaben zwischen Publikation und Studienbericht

diskrepanz. Beispielsweise war die Angabe der Zeitintervalle, für die die beiden coprimären Endpunkte ausgewertet wurden, unterschiedlich (Publikation: Tag 0-1, 2-7 und Tag 8 bis Studienende; Studienbericht: Tag 0, 1, 2-3, 4-7, Tag 8 bis Studienende). Auf Basis des Studienberichts sind folgende relevante Endpunkte als vorab definiert anzusehen:

- Ergebnis für beide coprimären Endpunkte in den Intervallen Tag 0, 1, 2-3, 4-7 und Tag 8 bis Studienende
- Re-Myokardinfarkt (fatale und nichtfatale)
- Insulte (ischämische, hämorrhagische, mit oder ohne Behinderungsfolge)
- Herzinsuffizienz
- sonstige: Herzruptur, Kammerflimmern, Herzstillstand aus anderen Gründen, Lungenembolie

Die sekundären Endpunkte wurden (mit Ausnahme des erstgenannten) jeweils bis Tag 28 oder – falls früher – bis zur stationären Entlassung erfasst.

In der Publikation wurden zudem einige Sicherheitsendpunkte aufgeführt. Auch hier bestanden im Vergleich zu den Angaben im Studienbericht einige Diskrepanzen. Laut Studienbericht waren schwerwiegende („major“) Blutungen der primäre Sicherheitsendpunkt. Hierunter fielen zerebrale Blutungen, fatale Blutungen sowie nichtzerebrale nichtfatale Blutungen, die eine Transfusion erforderlich machten. Weiterhin wurden nicht schwerwiegende Blutungen und andere unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) sowie Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils für den gesamten Studienzeitraum.

Endpunktvalidierung durch Endpunktkomitee

Die Komponenten der beiden coprimären Endpunkte wurden von einem zentralen Evaluations-Komitee in den beiden Koordinierungszentren (Peking und Oxford) teilweise validiert. Dazu wurden aus jedem Zentrum 10 Patienten mit Ereignissen ausgewählt und einer Validierung unterzogen. Das Komitee war gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. Für die übrigen Endpunkte fand eine solche Validierung offenbar nicht statt.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die COMMIT-Studie wurde in 1250 Krankenhäusern ausschließlich in China durchgeführt. Aufgenommen und randomisiert wurden 45852 Patienten mit Verdacht auf akuten Herzinfarkt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 61 Jahre. Gut 70 % der Patienten waren männlich. Knapp 10 % der Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt in der Anamnese, 43 % der Patienten hatten einen Hypertonus. Schon vor stationärer Aufnahme bestand bei 18 %

eine Therapie mit ASS und bei 7 % eine Therapie mit einem Betablocker. Zwischen den Gruppen bestanden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Basischarakteristika.

Die mittlere Zeit zwischen Symptombeginn und Randomisierung lag bei 10 Stunden, wobei 34 % der Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn aufgenommen wurden. Im EKG wiesen 87 % der Patienten eine ST-Strecken-Hebung auf, bei 6 % lag ein Schenkelblockbild vor und 7 % hatten eine ST-Strecken-Senkung. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes wurde in 95,8 % der Fälle vor Ort durch die Untersucher bestätigt. Bei 1,8 % wurde ein akuter Herzinfarkt für möglich gehalten, bei 1,3 % eine instabile Angina diagnostiziert und 1,1 % litten an anderen vaskulären oder nichtvaskulären Erkrankungen.

Direkt vor Randomisierung erhielten 50 % der Patienten eine Fibrinolyse; hierfür wurde hauptsächlich Urokinase eingesetzt („chiefly“; genaue Angaben fehlten). Über den gesamten stationären Aufenthalt betrachtet wurde eine Fibrinolyse bei 54 % der Patienten durchgeführt. Eine Antikoagulation, hauptsächlich mit Heparin („chiefly“), erfolgte bei 75 % der Patienten. 10 % erhielten während des stationären Aufenthalts noch einen anderen Thrombozytenaggregationshemmer als gemäß Studienprotokoll vorgesehen. Für die angegebenen spezifischen Medikationen bestanden keine Unterschiede zwischen der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS und der mit ASS plus Placebo. Während des stationären Aufenthaltes bestanden zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Patienten, die mit einem Antiarrhythmikum, mit ACE-Hemmern, Nitraten, Diuretika, Calcium-Antagonisten oder Betablockern (andere als die Studienmedikation) behandelt wurden.

93 % der Patienten nahmen die Studienmedikation regulär ein; häufigste Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation waren unerwünschte Ereignisse (2 %) und die Durchführung einer elektiven PCI (3 %). Auch bezüglich dieser Kriterien zeigten sich zwischen den Gruppen keine relevanten Unterschiede.

Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006

Zu beiden Studien lagen nur die Hauptpublikationen vor. Sie wurden monozentrisch in der Türkei (Dogan 2005) bzw. in Russland (Sulimov 2006) durchgeführt. Während in der Studie Dogan 2005 primär ein Surrogatendpunkt untersucht wurde, war in der Studie Sulimov 2006 ein kombinierter klinischer Endpunkt das primäre Zielkriterium.

Studiendesign

In die einfach verblindete Studie Dogan 2006 wurden 78 Patienten mit einem STEMI innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen. Nach Randomisierung erhielten alle Patienten initial eine Dosis von 300mg ASS und die Patienten in der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS eine „loading-dose“ Clopidogrel von 300mg. Ob in der Behandlungsgruppe mit ASS allein eine „loading-dose“ Placebo gegeben wurde,

war der Publikation nicht zu entnehmen. Im Anschluss erfolgte bei allen Patienten ohne Kontraindikationen eine Fibrinolyse mit Streptokinase (1,5 Millionen Einheiten) und die Gabe von Enoxaparin und einem Betablocker. Die Studienmedikation wurde mit täglich 75mg Clopidogrel plus 100mg ASS bzw. mit 100mg ASS plus Placebo weitergeführt. Die Patienten wurden für die Dauer des initialen stationären Aufenthalts nachbeobachtet (5–8 Tage). Angaben zur daraus resultierenden mittleren Studiendauer fanden sich nicht. Zu Studienzwecken wurde bei allen Patienten während des stationären Aufenthalts eine koronare Angiografie durchgeführt, an die sich nur in klinisch dringlichen Fällen eine PCI anschloss.

In die offen durchgeführte Studie Sulimov 2006 wurden 107 Patienten mit einem STEMI eingeschlossen. Genaue Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der Publikation nicht genannt. Als Fibrinolytika wurden Streptokinase, Prourokinase und Alteplase eingesetzt. Die Verteilung der Medikamente zwischen den Gruppen war dabei nicht ausgewogen. Nach Randomisierung erhielten alle Patienten zur Fibrinolyse 300mg ASS, in der Gruppe Clopidogrel plus ASS zusätzlich eine „loading-dose“ Clopidogrel von 300mg. Im Anschluss wurde die Studienmedikation mit 75mg Clopidogrel plus 100mg ASS bzw. 100mg ASS allein über 6 Monate weiter geführt. Koronare Angiografien oder PCI zu Studienzwecken waren nicht vorgesehen.

Endpunkte

In der Studie Dogan 2006 stellten Angiografiebefunde zur Charakterisierung der myokardialen und koronaren Perfusion den primären Endpunkt dar. Blutungskomplikationen (schwere, mäßige und leichte) sowie ischämische Ereignisse (Todesfälle, Re-Infarkte, Postinfarkt-Angina und persistierende Angina pectoris, Herzinsuffizienz) wurden als sekundäre Endpunkte prädefiniert und mit erfasst. Genaue diagnostische Kriterien für solche Ereignisse wurden in der Publikation nicht angegeben.

In der Studie Sulimov 2006 bildete ein Komposit aus Todesfällen, Re-Infarkt, rezidivierende Angina pectoris und Blutungskomplikationen (Magen-Darm-Blutungen, Hirnblutungen, Hautblutungen) den primären Endpunkt. Für keine der Einzelkomponenten wurden in der Publikation diagnostische Kriterien angegeben. Als Sicherheitsparameter wurden zudem noch unerwünschte Ereignisse (Verdauungsstörungen, Thrombopenien und pathologische Werte der Leberenzyme und des Kreatinins) erfasst.

Endpunktbewertung durch ein Endpunktkomitee

In den Publikationen fand sich für beide Studien kein Hinweis darauf, dass eine externe Bewertung der Endpunkte durch ein unabhängiges Komitee durchgeführt wurde.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patienten der Studie Dogan 2005 waren im Mittel 55 Jahre alt; ganz überwiegend handelte es sich um Männer. Bezüglich prognostisch wichtiger anamnestischer Marker, für Charakteristika des akuten Infarktgeschehens und für die Medikation der Patienten zu Studienbeginn zeigten sich einige auffällige Gruppenunterschiede. Angaben zur sonstigen Begleitmedikation während der Studie fanden sich in der Publikation nicht.

Die Patienten der Studie Sulimov 2006 waren im Mittel 56 Jahre alt und zu 96 % männlich. Auch in dieser Studie zeigten sich auffällige Gruppenunterschiede in den Basischarakteristika. Angaben zur sonstigen Begleitmedikation während der Studie fanden sich in der Publikation nicht.

Tabelle 6: Designcharakteristika der eingeschlossenen STEMI-Studien

Studie	Studien- design	Zielsetzung	Studien- dauer	Zahl der Patienten	ASS-Dosis	Clopidogrel- Dosis	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
CLARITY	RCT, parallel, dreifach- blind	Test auf Überlegen- heit von Clopidogrel vs. Placebo	Primärer Endpunkt: median 3,5 Tage (Pat. mit Angiografie), maximal 8 Tage („früh“) Nachbeob- achtung aller Patienten an Tag 30 („spät“)	1752 [C+A] 1739 [P+A]	150-325mg initial, dann 75-162mg pro Tag ^b	300mg als Bolus, dann 75mg/Tag ^c	USA, Canada, Europa, Mexiko, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Australien	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationsendpunkt „Tod oder Re-Infarkt oder TIMI-Fluss 0-1“ zum Zeitpunkt früh (Patienten mit Angiografie) • Kombinationsendpunkt „Tod oder Re-Infarkt“ zum Zeitpunkt früh (Patienten ohne Angiografie) <p><u>Sekundäre und weitere Zielkriterien (jeweils zum Zeitpunkt früh und spät):</u> Mortalität (gesamt, kardiovaskulär, nichtkardiovaskulär), Re-Infarkt, rezidivierende Myokardischämie (mit oder ohne Notwendigkeit einer Revaskularisation), Herzinsuffizienz, Insult, Herzrhythmusstörungen</p> <p><u>Primäres Sicherheits-Zielkriterium:</u> schwerwiegende Blutungen zum Zeitpunkt früh</p> <p><u>Weitere Sicherheits-Zielkriterien (alle zum Zeitpunkt früh, vereinzelt auch zum Zeitpunkt spät):</u> Blutungen jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse (einschließlich SUE, Studienabbrecher wegen UE sowie UE zu einzelnen Organsystemen)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Designcharakteristika der eingeschlossenen STEMI-Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Zielsetzung	Studien- dauer	Zahl der Patienten	ASS-Dosis	Clopidogrel- Dosis	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
COMMIT	RCT, parallel, dreifach- blind	Test auf Überlegen- heit von Clopidogrel vs. Placebo	Bis zur Entlassung, maximal 28 Tage, im Mittel 14,9 Tage Keine post- stationäre Nachbeob- achtung	22.961 [C+A] 22.891 [P+A]	ohne Bolus 162mg initial, dann 162mg/Tag	ohne Bolus 75mg initial, dann 75mg/Tag	China	<u>Primäres Zielkriterium:</u> 2 primäre: 1. Kombinationsendpunkt „Gesamtmortalität, Re-Infarkt, Insult“ 2. Gesamtmortalität <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <i>Primäre Endpunkte Tag 0, 1, 2-3, 4-7 und Tag 8 bis Studienende; Re-Infarkt (fatal, nich fatal), Insult (ischämisch / hämorrhagisch, mit / ohne Behinderungsfolge, fatal / nichtfatal), Herzinsuffizienz, sonstige (s. Text)</i> <u>Sicherheits-Zielkriterien:</u> <i>primär: schwerwiegende Blutungen; weitere: sonstige Blutungen, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i>
Dogan 2005	RCT, parallel, einfach- blind	Keine Prüf- hypothese für klinische Parameter	Bis zur Entlassung (5-8 Tage)	42 [C+A] 36 [P+A]	300mg initial, dann 100mg/Tag	300mg als Bolus, dann 75mg/Tag	Türkei	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Surrogatparameter (Angiografiebefunde) <u>Sekundäre Zielkriterien^d:</u> Ischämische Ereignisse (Tod; Re-Infarkt; Postinfarkt- Angina oder persistierende Angina; Herzinsuffizienz), Blutungen (schwer, mäßig, leicht)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Designcharakteristika der eingeschlossenen STEMI-Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Zielsetzung	Studien- dauer	Zahl der Patienten	ASS-Dosis	Clopidogrel- Dosis	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Sulimov 2006	RCT, parallel, offen	Keine Prüf- hypothese ^e für klinische Parameter	6 Monate	51 [C+A] 56 [A]	300mg initial, dann 100mg/Tag	300mg als Bolus, dann 75mg/Tag	Russland	<u>Primäres Zielkriterium^{d,f}</u> : Kombiniertes Endpunkt aus Tod; Re-Infarkt; rezidivierende Angina; Blutungen <u>Sekundär</u> : Sonstige unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Zielkriterien und solche, die hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele Informationen liefern. b: Nach Maßgabe der lokalen Zentren. c: Bei Stentimplantation nach Angiografie für beide Gruppen offen „loading-dose“ von mindestens 300mg Clopidogrel und dann 75mg pro Tag; Dauer offen. d: Keine diagnostischen Kriterien für ischämische Ereignisse angegeben. e: Unklar, ob Überlegenheits- oder Nichtunterlegenheitshypothese. f: Keine diagnostischen Kriterien für Blutungen / Schwere der Blutungen angegeben.</p> <p>[C+A]: Clopidogrel + ASS. [P+A]: Placebo + ASS. [A]: ASS. (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>								

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – STEMI-Studien

Studie	Patientenkollektiv und Diagnosestellung der Einschlusserkrankung	Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
CLARITY	Patienten mit STEMI, nicht älter als 12 Stunden, für die eine Fibrinolyse geplant ist	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten 18-75 Jahre <u>und</u> • Ruheschmerz länger als 20 Minuten seit weniger als 12 Stunden <u>und</u> • ST-Strecken-Hebung > 1mm bzw. > 2mm in 2 benachbarten Extremitäten- bzw. Brustwand-Ableitungen oder neuem Linksschenkelblock <u>und</u> • geplante Fibrinolyse mit Gabe eines Antikoagulanz (bei Fibrin-spezifischen Fibrinolytika) und Gabe von ASS <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frühzeitige (innerhalb von 48 Std.) Angiografie (damit auch Angioplastie) geplant ohne klinisch dringende Indikation wie erfolglose Lyse, erneute Ischämie • Gabe von Clopidogrel oder Ticlopidin innerhalb der letzten 7 Tage oder geplante Gabe • Kontraindikation gegen Fibrinolyse (frühere intrakranielle Blutung oder ischämischer Insult, bekannter intrakranieller Tumor) • geplante Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa-Blockern • früherer koronarer Bypass • Zeichen für kardiogenen Schock oder akutes Lungenödem, die Intubation oder Ballonpumpe notwendig machen • Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,5mg/dl), Leberinsuffizienz • Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter ohne adäquate Kontrazeption • Thrombozytopenie <100.000/mm³ • Vorbehandlung mit Heparinen (definierte Grenzdosen)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – STEMI-Studien (Fortsetzung)

Studie	Patientenkollektiv und Diagnosestellung der Einschlusserkrankung	Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
COMMIT	Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt und Symptombeginn innerhalb der letzten 24 Stunden	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Altersbegrenzung • Infarkt-typische Symptome mit Beginn innerhalb der letzten 24 Stunden <u>und</u> • ST-Strecken-Hebung <u>oder</u> • ST-Strecken-Senkung <u>oder</u> • Schenkelblock <p>(keine spezielleren Vorgaben für ST-Strecken-Hebung oder -Senkung, kardiale Enzyme etc.)</p> <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine klare Indikation für oder Kontraindikation gegen eine der Studienbehandlungen nach Einschätzung des behandelnden Arztes • geplante primäre Angioplastie • ansonsten: Ausschluss nach Entscheidung des Prüfarztes mit <u>allgemeiner Empfehlung</u>: Ausschluss bei geringem zu erwartenden Nutzen (z. B. unsichere Diagnose; lebensbedrohliche Begleiterkrankung) oder hohem Risiko für Störwirkungen (frühere Allergie auf ASS; aktive Blutung; bekannte Gerinnungsstörung; systolischer Blutdruck anhaltend <100mmHg; Frequenz anhaltend <50/min; AV-Block III. Grades; kardiogener Schock).

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – STEMI-Studien (Fortsetzung)

Studie	Patientenkollektiv und Diagnosestellung der Einschlusserkrankung	Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Dogan 2005	Patienten mit STEMI mit Symptombeginn vor höchstens 12 Stunden, die eine Fibrinolyse mit Streptokinase erhalten	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Altersbegrenzung • Symptome höchstens 12 Stunden • Behandlung mit Streptokinase • STEMI: Angina > 20min und ST-Strecken-Hebung von mindestens 0,2mV (V₁-V₃) bzw. mindestens 0,1mV (übrige Ableitungen) <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • früherer STEMI • koronare Revaskularisation innerhalb der letzten 3 Monate • Niereninsuffizienz • Kontraindikation gegen Streptokinase • hohes Blutungsrisiko • Therapie mit Ticlopidin oder oraler Antikoagulation
Sulimov 2006	Patienten mit STEMI, die eine Fibrinolyse erhalten	<p>Einschluss: Nicht angegeben</p> <p>Ausschluss: Nicht angegeben</p>

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – STEMI-Studien

Studie	N davon Abbruch der Studienmedikation ^a	Alter ^b [Jahre]	Geschlecht		Vaskuläre / kardiale Erkrankungen / Risikofaktoren (%) bzw. (h) [C+A] / [(P+)A]	Sonstige Charakteristika ^c [%] nach Gruppen getrennt [C+A] / [(P+)A]
			w[%]	m[%]		
CLARITY	1752 [C+A] 1739 [P+A] Insgesamt nahmen 98,9% der Patienten ihre Studienmedikation	58 (± 10) [C+A] 57 (± 10) [P+A]	20 19	80 [C+A] 81 [P+A]	Vorheriger Herzinfarkt (9/9) Vorherige PCI oder Bypass (5/5) Hypertonus (43/44) Diabetes mellitus (17/16) Raucher, aktuell (51/50) Hyperlipidämie (32/33) Index-Infarkt anterior (41/40) Mediane Zeit seit Symptombeginn (2,7h/2,6h) Patienten mit Angiografie (94/94) Mediane Zeit bis Angiografie (84h/84h)	<u>Fibrinolytika</u> Tenecteplase (48/47) Reteplase (12/12) Alteplase (9/9) Streptokinase (31/31) <u>Antithrombotika</u> ASS (99/99) unfraktioniertes Heparin (46/46) fraktioniertes Heparin (30/29) beide Heparinformen (5/5) kein Heparin (19/20) <u>Begleitmedikation Indexaufenthalt</u> ACE-Hemmer (73/72) Beta-Blocker (89/90) Statine (80/81)
COMMIT	22.961 [C+A] 22.891 [P+A] [C+A]: 0,5% nicht begonnen 7,0% abgebrochen [P+A]: 0,5% nicht begonnen 6,8% abgebrochen	61 (± 12) [C+A] 61 (± 12) [P+A]	28 28	72 [C+A] 72 [P+A]	Vorheriger Herzinfarkt (9/8) Hypertonus (43/43) ST-Strecken-Hebung (87/87) ST-Strecken-Senkung (7/7) Schenkelblock (7/6) Killip-Klasse I (75/76) Mediane Zeit seit Symptombeginn (10h/10h)	<u>Fibrinolytika^d</u> vor Randomisierung (50/50) insgesamt (54/55) <u>Antithrombotika</u> ASS vor Randomisierung (18/19) Antikoagulation ^e (74/75) <u>Begleitmedikation Indexaufenthalt</u> andere TAH (10/10) <i>Beta-Blocker (keine Studienmedikation) (11/11)</i> ACE-Hemmer (68/68) Antiarrhythmika (22/22)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – STEMI-Studien (Fortsetzung)

Studie	N davon Abbruch der Studienmedikation ^a	Alter ^b [Jahre]	Geschlecht		Vaskuläre / kardiale Erkrankungen / Risikofaktoren (%) bzw. (h) [C+A] / [(P+)A]	Sonstige Charakteristika ^c [%] [C+A] / [(P+)A]
			w[%]	m[%]		
Dogan 2005	42 [C+A] 36 [P+A] Keine Angaben über Therapieabbrecher.	53 (± 10) [C+A] 58 (± 10) [P+A]	7 17	93 [C+A] 83 [P+A]	Vorherige Angina (67/83) Hypertonus (36/42) Diabetes mellitus (24/36) Raucher, aktuell (69/58) Hyperlipidämie (74/56) Index-Infarkt anterior (42/47) Mediane Zeit seit Symptombeginn (3,3h/2,9h) Killip-Klasse I (93/94) Dringliche Angiografie (7/8) Dringliche Revaskularisation (5/8)	<u>Fibrinolytikum</u> Streptokinase (100/100) <u>Basis-Medikation</u> Betablocker (94/94) Statine (78/65) ACE-Hemmer (89/100)
Sulimov 2006	51 [C+A] 56 [A] Keine Angaben über Therapieabbrecher.	56 (± 3) [C+A] 56 (± 3) [A]	4 4	96 [C+A] 96 [A]	Vorherige Angina (73/66) Vorheriger Herzinfarkt (31/23) Frühere TIA / Insult (4/9) pAVK (4/9) Hypertonus (69/73) Diabetes mellitus (4/13) Raucher, aktuell (55/77) Hyperlipidämie (49/54) Index-Infarkt anterior (27/23) Symptombeginn (4,6h/4,1h)	<u>Fibrinolytikum</u> Streptokinase (35/54) Prourokinase (55/41) Alteplase (8/5) <u>Basis-Medikation</u> Betablocker (24/14) Statine (0/0) ACE-Hemmer (14/18) Ca-Antagonisten (4/4)

a: Außer Todesfälle.
b: Mittelwerte (± Standardabweichung).
c: Charakteristika bezüglich Einschlussdiagnosen.
d: Überwiegend Urokinase; keine weiteren Angaben zum genauen Prozentsatz einzelner Mittel.
e: Überwiegend Heparin; keine weiteren Angaben zu einzelnen Arzneimitteln.
N: Zahl der Patienten. w: weiblich. m: männlich. [C+A]: Clopidogrel + ASS. [(P+)A]: (Placebo+) ASS. h: Stunden. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. TAH: Thrombozytenaggregationshemmer. TIA: Transitorische ischämische Attacke.

5.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit STEMI)

Eine Übersicht zu den Kriterien der Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 9.

CLARITY-Studie

Bei den Publikationen der CLARITY-Studie einschließlich der Designpublikation waren größere Mängel festzustellen. Diese waren jedoch primär der Publikationsqualität und weniger der Studie selbst zuzuordnen. Eine Ausnahme bildet die Darstellung des Screening- und Auswahlprozesses der Patienten vor Randomisierung und Einschluss in die Studie. Über diesen fanden sich keine ausreichenden Angaben. Da in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Fibrinolyse-Therapie geplant war, wäre von Interesse gewesen, wie viele Patienten insgesamt mit einem akuten STEMI in den Zentren während der Studiendauer gesehen wurden, wie viele eine primäre Angioplastie erhielten und wie viele keine rekanalisierende Therapie. Die Studie wurde in 23 vorwiegend europäischen und amerikanischen Ländern durchgeführt; es ist davon auszugehen, dass in den meisten Zentren zur Therapie des akuten STEMI neben der Fibrinolyse auch eine primäre Angioplastie zur Verfügung gestanden hätte, die – unter bestimmten Voraussetzungen – schon während der Laufzeit der Studie als Behandlung der Wahl hätte angesehen werden können. Warum für die Patienten eine Fibrinolyse geplant war (z. B. Angioplastie kontraindiziert, nicht durchführbar, abgelehnt etc.), geht aus der Publikation nicht hervor. Damit bleibt der Selektionsprozess auf der Screening-Ebene unklar. Für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse wären diese Informationen von Bedeutung gewesen. Genauso wenig fanden sich Angaben zum Spezialisierungsgrad und Versorgungsumfang der beteiligten Zentren.

Das Verfahren der Randomisierung wurde ausreichend beschrieben. Eine Verdeckung der Zuteilung ist nicht explizit erwähnt; wegen Übermittlung der zentral generierten Randomisierungssequenz über ein computerisiertes Telefonsystem dürfte dies jedoch gewährleistet gewesen sein.

Alle ischämischen und klinisch relevanten Blutungen (ohne nähere Spezifizierung) wurden von einem verblindeten, unabhängigen Komitee bewertet. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkterheber in den Zentren verblindet waren.

Die Fallzahlkalkulation wurde laut Studienbericht im Studienverlauf zweimal nach oben korrigiert. Grund war dabei jeweils eine geringere Ereignisrate (bei der 1. Korrektur angenommen, bei der 2. Korrektur durch Interimsanalyse nachgewiesen). Die zwischenzeitlich durchgeführte Interimsanalyse war laut Studienbericht vorab geplant und zudem verblindet durchgeführt worden.

Ein Flussdiagramm für den Patientenfluss im Rahmen der Studie fand sich nur im Studienbericht. Zwar hatten etwa 7 % der Patienten keine Angiographie zu Tag 3-8 erhalten, sodass eine Erhebung der Komponente „TIMI-Fluss 0-1“ bei diesen Patienten nicht möglich war. Für die beiden übrigen und für den vorliegenden Bericht primär relevanten Komponenten „Tod“ und „Myokardinfarkt“ lagen jedoch für alle Patienten zum Zeitpunkt „früh“ Angaben vor. Das Follow-up war an Tag 30 mit 99,9 % ebenso nahezu vollständig. Unter Berücksichtigung der Angaben im Studienbericht kann zusammenfassend von einer adäquaten ITT-Analyse ausgegangen werden.

Die Angaben zu den Patientencharakteristika und Begleitbehandlungen waren ausreichend; Hinweise für relevante Gruppenunterschiede boten sich nicht.

Zusammenfassend wurde die biometrische Qualität der CLARITY-Studie als mit keinen relevanten Mängeln behaftet bewertet.

COMMIT-Studie

Bei der COMMIT-Studie waren hinsichtlich der biometrischen Qualität ebenfalls keine relevanten Mängel festzustellen. Insgesamt erschien die Studie pragmatisch angelegt; der Dokumentationsaufwand wurde klein gehalten.

Auch für die COMMIT-Studie fehlten allerdings detaillierte Angaben zum Screening- und Auswahlprozess. Speziell fehlen Angaben, wie viele Patienten primär für eine Angioplastie vorgesehen waren, und so nicht eingeschlossen werden konnten. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie wurden nur im Sinne einer Rahmenvorgabe formuliert; die Entscheidung lag zu großen Teilen in der Verantwortung der behandelnden Ärzte. Dies wiederum entspricht dem pragmatischen Ansatz der Studie und erhöht die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse.

Das Verfahren der Randomisierung wurde im Studienbericht ausreichend genau beschrieben, auch die Zuteilungsverdeckung war nach den Angaben gegeben.

Neben der Verblindung von Arzt und Patient wurden auch die Endpunkte zumindest teilweise von einem verblindeten Endpunkt-Komitee validiert (siehe auch Abschnitt 5.2.2.1). Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkterheber in den Zentren verblindet waren.

Die Fallzahlkalkulation ist nachvollziehbar dargestellt. Allerdings musste die initial geplante Patientenzahl deutlich nach oben korrigiert werden, da die Rate der Endpunktereignisse in beiden Gruppen zusammen bei Interimsanalysen unter der erwarteten und kalkulierten Inzidenz lag. Diese Interimsanalysen waren laut Studienbericht geplant und wurden regelhaft durchgeführt. Die Ergebnisse wurden den an der Studie beteiligten einschließlich des Steuerungskomitees nicht offen gelegt. Adjustierungen des Signifikanzniveaus wegen der

Interimsanalysen wurden nicht durchgeführt. Die vordefinierten Abbruchkriterien für die Studie wurden bei keiner Interimsanalyse erfüllt und die Studie somit auch nicht vorzeitig beendet.

Die Studie untersuchte den Einfluss von Clopidogrel auf die beiden coprimären Endpunkte „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ und „Tod“. Trotz zweier primärer Endpunkte fand keine Adjustierung des Signifikanzniveaus statt. Stattdessen wurde festgelegt, dass die Signifikanzbewertung der Ergebnisse zur Mortalität an die für die Ergebnisse zum Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ angeglichen werden sollte, falls sich für die Mortalität „extremere“ p-Werte ergaben als für den kombinierten Endpunkt. Dieses Vorgehen entspricht einer hierarchischen Testung der beiden Endpunkte, da das Testergebnis zur Mortalität nur dann Verwendung findet, wenn (zuvor) ein statistisch signifikantes Ergebnis für den kombinierten Endpunkt vorliegt. Daher ist eine Adjustierung des Signifikanzniveaus aus biometrischer Sicht nicht erforderlich.

Die Publikation enthielt eine transparente Darstellung für den Fluss der Patienten im Verlauf der Studie. Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation wurden detailliert beschrieben, relevante Gruppenunterschiede waren hierbei nicht erkennbar. Die Auswertung erfolgte nach Intention-to-Treat und war adäquat. Bis auf Daten für 2 Patienten (der Clopidogrel-Gruppe) lagen für alle der eingeschlossenen mehr als 45 000 Patienten Informationen für die beiden primären Endpunkte bis zum Ende des stationären Aufenthalts vor.

Basisdaten und Informationen zur Vorbehandlung der Patienten wurden ebenfalls ausreichend transparent dargestellt. Lediglich zum Fibrinolytikum und zum Einsatz von Statinen während des Index-Aufenthaltes wären detaillierte Angaben wünschenswert gewesen.

Dogan 2005 und Sulimov 2006

Die beiden Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 wiesen jeweils grobe methodische Mängel auf.

Bei beiden Studien handelt es sich um uni-zentrisch durchgeführte Untersuchungen; dies ist auch insofern von Bedeutung, als für beide Studien in der Publikation die Randomisierungsprozeduren und die Verfahren zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung nicht beschrieben sind. Gerade bei uni-zentrischen und zudem zumindest zum Teil offen durchgeführten Studien kommt adäquaten Randomisierungs- und Concealment-Verfahren eine besondere Bedeutung zu. Im Allgemeinen ist bei solchen Studien die Gefahr eines Selektions-Bias hoch.

Die Studie Dogan 2005 war als einfach verblindet beschrieben. Es fehlten allerdings Angaben, wie die Verblindung der Patienten sichergestellt wurde. Die Behandelnden waren nicht verblindet, ebenso fanden sich keine Hinweise auf ein verblindetes Endpunkt-Komitee. Da sich unter den interessierenden (hier als sekundäre Zielkriterien erhobenen) klinischen

Endpunkten solche befanden, die von subjektiven Bewertungselementen abhängig sind (persistierende und rezidivierende Stenokardie, Herzinsuffizienz), muss durch die fehlende Verblindung der Behandelnden die Gefahr von systematischen Fehlern als hoch angesehen werden.

Die Studie Sulimov 2006 wurde offen durchgeführt; offenbar wurden auch die Endpunkte nicht von einem unabhängigen, verblindeten Komitee bewertet. Da der primäre Endpunkt Komponenten enthielt, die von subjektiven Bewertungselementen abhingen (rezidivierende Stenokardien, Blutungskomplikationen einschließlich subkutaner Hämatome), war die Gefahr systematischer Fehler durch die fehlende Verblindung ebenfalls als hoch einzuschätzen.

Für keine der beiden Studien war in der jeweiligen Publikation eine Fallzahl-Kalkulation dargestellt. Eine Prüfhypothese war ebenfalls für keine der Studien ersichtlich

In der Publikation zur Studie Dogan 2005 fanden sich keine Angaben zu eventuellen Studienabbrüchern. Da einige Patienten eine dringliche Angioplastie bzw. Bypass-OP erhielten, kann aber vermutet werden, dass bei ihnen die Studienmedikation in diesem Rahmen geändert wurde. Ob nach dem ITT-Prinzip ausgewertet werden sollte und wurde, geht aus der Publikation nicht hervor. Angaben zum „lost to follow-up“ enthält die Publikation nicht; allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die Patienten nicht komplett nachverfolgt wurden, da sich die Beobachtungszeit lediglich auf den stationären Aufenthalt im Zusammenhang mit dem Index-Ereignis beschränkte.

In der Untersuchung Sulimov 2006 wurden 6 Patienten von der Studie ausgeschlossen, nachdem bei ihnen eine Angioplastie mit Stenteinlage durchgeführt worden war und deshalb eine Indikation für Clopidogrel bestand. Weitere Studienabbrüche wurden nicht erwähnt. Wie mit den Daten zu interessierenden Ereignissen bei den 6 ausgeschlossenen Patienten verfahren wurde, geht aus der Publikation nicht hervor. Ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde, bleibt somit zumindest unklar.

Zusammenfassend wurde die biometrische Qualität der beiden Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 als mit groben Mängeln behaftet bewertet.

Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität (Studien bei Patienten mit STEMI)

Studie	Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Konsistenz der Informationen ^a	Biometrische Qualität
CLARITY	ja / ja	dreifach verblindet	ja	ja / ja	ja	ja	keine Mängel
COMMIT	ja / ja	dreifach verblindet	ja	ja / ja	ja	ja	keine Mängel
Dogan 2005	unklar ^b / unklar ^b	einfach verblindet ^c	nein	nein / nein	unklar	ja	grobe Mängel ^d
Sulimov 2006	unklar ^b / unklar ^b	offen	nein	ja / ja	unklar ^e	unklar ^f	grobe Mängel ^g

a: Konsistenz aller Angaben (innerhalb und zwischen den Publikationen einschließlich Studienbericht). „Nein“ bei berichtsrelevanten Diskrepanzen.
b: Verfahren nicht beschrieben.
c: Patienten als verblindet angegeben; Verfahren nicht beschrieben.
d: Grobe Mängel, da unklare Zuteilungsverdeckung bei einfach verblindeter Studie und unklarer Art der Analyse.
e: Aus der Art der Beschreibung nicht zu entnehmen; 5 Patienten der Kontrollgruppe und 1 Patient der Clopidogrel-Gruppe wurden nach einer Angioplastie ausgeschlossen, da sie Clopidogrel bekamen; Nachbeobachtung der Patienten unklar.
f: Konsistenz der Daten nicht weiter beurteilbar, da Darstellung in der Publikation nicht ausreichend transparent (z. B. überwiegend Prozentangaben).
g: Grobe Mängel, da unklare Zuteilungsverdeckung bei offener Studie, unklarer Art der Analyse und insgesamt intransparenter Studiendarstellung.
ITT: Intention-to-Treat.
kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.

5.3 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den für den Bericht relevanten Zielgrößen für die beiden Fragestellungen des Berichts getrennt dargestellt (NSTE-AKS: Abschnitt 5.3.1; STEMI: Abschnitt 5.3.2).

5.3.1 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen – NSTE-AKS

In den nachfolgenden Abschnitten 5.3.1.1 bis 5.3.1.3 werden die Ergebnisse zum NSTE-AKS dargestellt. Die Aufteilung ist dabei wie folgt:

- Abschnitt 5.3.1.1: Gesamtergebnisse der CURE-Studie
- Abschnitt 5.3.1.2: Ergebnisse im Zeitverlauf
- Abschnitt 5.3.1.3: Subgruppenanalysen

5.3.1.1 Ergebnisse der CURE-Studie – Gesamtergebnisse

Die relevanten Zielgrößen lassen sich im Wesentlichen in 4 Kategorien zusammenfassen:

1. Mortalität
2. Kardiale / vaskuläre Ereignisse
3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Alltagsaktivitäten, berufliche Aktivitäten, Symptome

Zunächst werden die Ergebnisse der Gesamtmortalität, der beiden primären Endpunkte der CURE-Studie sowie der Einzelkomponenten der primären Endpunkte dargestellt. Danach werden die Ergebnisse zu weiteren relevanten kardialen und vaskulären Endpunkten beschrieben. Es folgen die Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere auch zu Blutungskomplikationen. Zu den unter 4. genannten Zielgrößen fanden sich keine zusätzlichen Daten.

5.3.1.1.1 Gesamtmortalität, primäre Endpunkte und Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu den primären Endpunkten und zu den Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu den beiden primären Endpunkten und zu den Einzelkomponenten der primären Endpunkte für das Gesamtkollektiv der CURE-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (6259 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (6303 Patienten) n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
Gesamtmortalität	359 (5,7%)	390 (6,2%)	0,92 [0,80-1,07] <i>p=0,278</i>	prädefinierter Endpunkt	ja
Kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Insult	582 (9,3%)	719 (11,4%)	0,80 [0,72-0,90] <i>p<0,001</i>	1. primärer Endpunkt	ja
Kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Insult oder refraktäre Ischämie	1035 (16,5%)	1187 (18,8%)	0,86 [0,79-0,94] <i>p<0,001</i>	2. primärer Endpunkt	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	318 (5,1%)	345 (5,5%)	0,93 [0,79-1,08] <i>p=0,317</i>	prädefinierter Endpunkt	ja
Herzinfarkt (<i>tödlich und nicht tödlich</i>)	324 (5,2%)	419 (6,6%)	0,77 [0,67-0,89] <i>p<0,001</i>	prädefinierter Endpunkt	ja
<i>STEMI:</i>	116 (1,9%)	193 (3,1%)			
<i>NSTEMI:</i>	216 (3,5%)	242 (3,8%)			
Insult (<i>tödlich und nicht tödlich</i>)	75 ^a (1,2%)	87 ^b (1,4%)	0,86 [0,63-1,18] <i>p=0,353</i>	prädefinierter Endpunkt	ja
Refraktäre Ischämie	544 (8,7%)	587 (9,3%)	0,93 [0,82-1,04] <i>p: k.A.</i>	nicht prädefinierter Endpunkt	ja
<p><i>a: Davon 61 ischämisch, 7 hämorrhagisch, 7 unklar.</i> <i>b: Davon 70 ischämisch, 5 hämorrhagisch, 12 unklar.</i> n: Anzahl Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. STEMI: ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt. NSTEMI: Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

Die Gesamtmortalität war einer der prädefinierten weiteren Endpunkte. Die Hauptpublikation enthielt lediglich separate Angaben zur kardiovaskulären Mortalität und zur nichtkardiovaskulären Mortalität, die in der Summe mit den Angaben zur Gesamtsterblichkeit im Studienbericht übereinstimmten. Alle Todesursachen wurden vom Endpunkt-Komitee validiert. Die kardiovaskuläre Mortalität war konkret als Mortalität ohne klar dokumentierte nichtvaskuläre Ursache definiert. Es ist davon auszugehen, dass darunter kardiale Todesfälle (tödlich verlaufende Herzinfarkte, plötzlicher Herztod und andere kardiale Todesfälle, sofern sie nicht dezidiert nichtvaskulärer Genese sind), zerebrovaskuläre Todesfälle (tödliche verlaufende ischämische Insulte und zerebrale Blutungen), tödliche Blutungen und alle weiteren Todesfälle zusammengefasst wurden, bei denen eine vaskuläre Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 9 Monaten bestanden weder bezüglich der kardiovaskulären, noch bezüglich der Gesamtsterblichkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Kombinierte primäre Endpunkte und deren Einzelkomponenten

Die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall stellte den ersten primären Endpunkt der CURE-Studie dar. Der zweite primäre Endpunkt enthielt zusätzlich die Komponente „refraktäre Ischämien“. Refraktäre koronare Ischämien waren gemäß Protokoll der CURE-Studie für stationäre und poststationäre Patienten unterschiedlich definiert. Während des initialen stationären Aufenthalts lagen refraktäre Ischämien vor, wenn unter optimaler medikamentöser Therapie erneut Brustschmerzen auftraten, die länger als 5 Minuten anhielten, mit neuen EKG-Veränderungen einhergingen und schließlich am selben oder Folgetag zu einer Intervention führten (Herzkatheteruntersuchung, koronare Revaskularisation, Thrombolyse, intraaortale Ballon-Pumpe oder Verlegung in ein anderes Krankenhaus zur invasiven Therapie). Nach Entlassung waren Ischämien als refraktär definiert, wenn sie zu einer erneuten stationären Aufnahme über mindestens 24 Stunden wegen instabiler Angina mit EKG-Veränderungen führten. Nur das jeweils erste Ereignis bei einem Patienten wurde gezählt.

Alle Komponenten wurden vom Evaluations-Komitee validiert. Für beide Endpunkte wurde eine Adjustierung des Signifikanz-Niveaus wegen Testung zweier primärer Hypothesen vorgenommen. Auch unter Beachtung der Signifikanz-Grenzen nach Adjustierung zeigte sich in beiden Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Clopidogrel plus ASS.

Der Unterschied war in beiden Fällen im Wesentlichen auf eine geringere Herzinfarktrate (insbesondere ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte) unter Clopidogrel zurückzuführen,

auch wenn hinsichtlich aller Einzelkomponenten die Effektrichtung gleich war. Nur für die Herzinfarktrate war allerdings der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant.

Zusammenfassung

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

5.3.1.1.2 Koronare Ischämien, Herzinsuffizienz und koronare Revaskularisationen

Die Ergebnisse zu den Zielgrößen „koronare Ischämien“, „Herzinsuffizienz“ und „koronare Revaskularisationen“ finden sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: Ergebnisse zu weiteren kardialen und vaskulären Zielgrößen für das Gesamtkollektiv der CURE-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (6259 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (6303 Patienten) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
Refraktäre koronare Ischämien (initialer Krankenhausaufenthalt) ^a	85 (1,4%)	126 (2,0%)	0,68 [0,52-0,90]; p=0,007	nicht prädefinierter Endpunkt	ja
Schwere koronare Ischämien (initialer Krankenhausaufenthalt)	176 (2,8%)	237 (3,8%)	0,74 [0,61-0,90]; p=0,003	prädefinierter Endpunkt	nein
Angina pectoris ^b					
Rehospitalisierungen	470 (7,5%)	469 (7,4%)	1,01 [0,89-1,14]; p=0,916	nicht prädefinierter Endpunkt	nein
Initialer Krankenhausaufenthalt	1307 (20,9%)	1442 (22,9%)	0,91 [0,85-0,98]; p=0,01	prädefinierter Endpunkt	nein
Herzinsuffizienz					
Rehospitalisierungen	155 (2,5%)	158 (2,5%)	0,98 [0,79-1,23]; p=0,890	nicht prädefinierter Endpunkt	nein
Initialer Krankenhausaufenthalt	229 (3,7%)	280 (4,4%)	0,82 [0,69-0,98]; p=0,03	nicht prädefinierter Endpunkt	nein
Koronare Revaskularisationen					
Über Studienverlauf	2253 (36,0%)	2324 (36,9%)	0,96 [0,91-1,02]; p=0,166	prädefinierter Endpunkt	nein
Initialer Krankenhausaufenthalt	1302 (20,8%)	1431 (22,7%)	k.A.; p=0,03	nicht prädefinierter Endpunkt	nein
a: Ergebnisse über Studienverlauf siehe Tabelle 10.					
b: Angabe der Rehospitalisierungen wegen instabiler Angina pectoris bzw. rezidivierender Angina während des initialen Krankenhausaufenthaltes.					
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.					
kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.					

Koronare Ischämien

In der CURE-Studie wurden 3 Arten von koronaren Ischämien erhoben und ausgewertet:

- refraktäre koronare Ischämien,
- schwere koronare Ischämien,
- Angina pectoris.

Refraktäre koronare Ischämien wurden über den gesamten Studienverlauf erhoben, schwere koronare Ischämien und rezidivierende Angina pectoris nur während der initialen Krankenhausbehandlung. Alle 3 Endpunkte waren prädefiniert, wobei das Auftreten refraktärer koronarer Ischämien über den gesamten Studienverlauf eine Komponente des 2. primären Endpunkts war. Zusätzlich wurde (nicht prädefiniert) die Rate der Rehospitalisierungen wegen instabiler Angina pectoris berichtet.

Für refraktäre und schwere koronare Ischämien während des initialen Krankenhausaufenthalts galt gleichermaßen, dass unter optimaler medikamentöser Therapie erneut Brustschmerzen auftraten, die länger als 5 Minuten anhielten und mit neuen EKG-Veränderungen einhergingen. Eine refraktäre koronare Ischämie lag dann vor, wenn diese Beschwerden zu weiteren invasiven Maßnahmen am selben oder am Folgetag führten. Bei schweren koronaren Ischämien war dies nicht der Fall. Für den Endpunkt „rezidivierende Angina pectoris“ war auch das Auftreten von EKG-Veränderungen nicht erforderlich.

Refraktäre koronare Ischämien während des initialen Krankenhausaufenthalts

Refraktäre koronare Ischämien waren eine Komponente des zweiten primären Endpunktes der CURE-Studie. Diese Ereignisse wurden vom Evaluations-Komitee validiert. Eine Analyse der Komponente „refraktäre Ischämien während des initialen Krankenhausaufenthalts“ allein war zwar nicht prädefiniert; separate Ergebnisse wurden aber berichtet. Insgesamt traten bei 85 Patienten (1,4 %) in der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS und bei 126 Patienten (2,0 %) in der Gruppe mit ASS plus Placebo solche Ereignisse auf. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,68 mit 95 %-KI 0,52–0,90).

Schwere koronare Ischämien während des initialen Krankenhausaufenthalts

Schwere koronare Ischämien wurden nicht vom zentralen Evaluations-Komitee validiert. Zu schweren koronaren Ischämien kam es bei 176 Patienten (2,8 %) in der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS und bei 237 (3,8 %) in der Gruppe mit ASS plus Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,74 mit 95%-KI 0,61–0,90; $p = 0,003$).

Rezidivierende Angina pectoris während des initialen Krankenhausaufenthalts

Der Endpunkt „Rezidivierende Angina pectoris“ wurde nicht vom zentralen Evaluations-Komitee validiert. Insgesamt traten bei 1307 Patienten (20,9 %) unter Clopidogrel plus ASS gegenüber 1442 Patienten (22,9 %) unter ASS plus Placebo solche Ereignisse auf. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,91 mit 95 %-KI 0,85–0,98; $p = 0,01$).

Rehospitalisierungen wegen instabiler Angina pectoris

Der Endpunkt „Rehospitalisierungen wegen instabiler Angina pectoris“ war nicht prädefiniert und wurde auch nicht vom zentralen Evaluations-Komitee validiert. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten der Hinweis ableiten, dass koronare Ischämien jeglichen Schweregrades einschließlich pektanginöser Beschwerden durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert werden, nicht jedoch im Anschluss daran.

Herzinsuffizienz

Nach den Basisdaten lag anamnestisch zu Beginn der Untersuchung bei 462 Patienten (7,4 %) der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS eine Herzinsuffizienz vor und bei 492 Patienten (7,8 %) in der Gruppe ASS plus Placebo. Zur Zielgröße „Herzinsuffizienz“ fanden sich 2 Operationalisierungen:

- Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz
- radiologische Evidenz für eine Herzinsuffizienz während der initialen Hospitalisierung

Beide Endpunkte wurden nicht durch das Evaluations-Komitee validiert. Laut Studienbericht war die Auswertung beider Endpunkt nicht vorab geplant, auch wenn dies in der Hauptpublikation der CURE-Studie für den Endpunkt „radiologische Evidenz für eine Herzinsuffizienz“ anders angegeben wurde.

Die Rate der Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Der Endpunkt „radiologische Evidenz für eine Herzinsuffizienz während der initialen Hospitalisierung“ trat hingegen statistisch signifikant seltener unter Clopidogrel plus ASS als unter ASS plus Placebo auf (3,7 % vs. 4,4 %; RR 0,82 mit 95 %-KI 0,69–0,98; $p = 0,03$).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten der Hinweis ableiten, dass die Herzinsuffizienzrate durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert wird, nicht jedoch im Anschluss daran.

Koronare Revaskularisationen

Die Operationalisierungen der Zielgröße „koronare Revaskularisation“ ließen sich nur dem Studienbericht hinreichend genau entnehmen. Unter dem Endpunkt „mechanische Revaskularisation“ wurden jegliche PCI mit oder ohne Stent und Bypass-OP subsumiert. Darüber hinaus wurden auch „pharmakologische Revaskularisationen“ ausgewertet (Thrombolyse, Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Blockern). Die Auswertung dieser Endpunkte war vorab geplant. Eine Validierung der Revaskularisationen durch das Evaluations-Komitee fand nicht statt.

Es fanden sich keine Angaben dazu, ob oder wie häufig es sich bei den Revaskularisationen um Eingriffe wegen einer symptomatischen KHK handelte – also wegen ischämischer Beschwerden – und ob oder wie häufig die Revaskularisationen dringlich oder elektiv durchgeführt wurden. Berichtet wurden auch nur die Ergebnisse zu den koronaren Revaskularisationen insgesamt und nicht separat des Zielgefäßes.

Über die gesamte Beobachtungszeit von im Mittel 9 Monaten war die Rate der mechanischen koronaren Revaskularisationen zwischen beiden Gruppen vergleichbar, sowohl insgesamt als auch bezogen auf die einzelnen Interventionen PCI mit oder ohne Stent sowie Bypass-OP.

Die Rate der koronaren Revaskularisationen während des initialen stationären Aufenthalts war unter der Kombination von Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant geringer als unter ASS plus Placebo ($p = 0,03$; keine Angabe des RR). Dies galt auch für die beiden als „pharmakologische Revaskularisationen“ bezeichneten Endpunkte.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten der Hinweis ableiten, dass koronare Revaskularisationen durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert werden, nicht jedoch im Anschluss daran. Während der gesamten Beobachtungszeit war die Rate mechanischer koronarer Revaskularisationen in beiden Behandlungsgruppen jedoch weitgehend identisch, was darauf hinweist, dass diese unter der Kombination nur später nötig werden.

5.3.1.1.3 Blutungskomplikationen und sonstige unerwünschte Ereignisse

Blutungskomplikationen

In der CURE-Studie wurden Blutungskomplikationen als lebensbedrohlich, schwerwiegend („major“) oder leicht („minor“) kategorisiert und als Sicherheitsendpunkte prädefiniert. Die Komplikationen wurden sowohl einzelnen als auch in einer gemeinsamen Auswertung

betrachtet. Die lebensbedrohlichen und die schwerwiegenden Blutungen wurden vom zentralen Evaluations-Komitee validiert, nicht jedoch die leichten Blutungen.

Die Kriterien für die 3 Kategorien der Blutungskomplikationen wurden ausreichend klar dargestellt. Unter lebensbedrohlichen Blutungen wurden solche verstanden, die tödlich verliefen, mit einem Transfusionsbedarf von 4 oder mehr Einheiten einhergingen, mit einem Hämoglobin-Abfall von mindestens 5g/dl einhergingen, einen operative Eingriff notwendig machten, die intravenöse Gabe von Inotropika wegen beträchtlicher Hypotonie erforderten oder die intrakraniell lokalisiert waren. Major-Blutungen lagen laut Studienbericht dann vor, wenn sie intraokulär lokalisiert waren und mit Visusverlust einhergingen, zu einer schweren Beeinträchtigung der Patienten führten oder die Gabe von 2–3 Bluteinheiten notwendig machten. Als Minor-Blutungen wurden alle anderen Blutungen kategorisiert, sofern sie zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten.

Die Angaben zu Major-Blutungen unterschieden sich allerdings zwischen der Hauptpublikation und dem Studienbericht. Dies war dadurch begründet, dass in der Hauptpublikation unter „Major-Blutungen“ auch lebensbedrohliche Blutungen subsumiert wurden, während im Studienbericht Major-Blutungen und lebensbedrohliche Blutungen eigene Entitäten waren. Da die Zusammenfassung schwerwiegender Blutungen (fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche) analog der Definition der vaskulären Endpunkte (z. B. tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte) sinnvoll erscheint, wird im Weiteren unter „Major-Blutungen“ die gemeinsame Betrachtung aus der Hauptpublikation verstanden.

Die Ergebnisse zu Blutungskomplikationen sind in der nachfolgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Blutungskomplikationen im Gesamtkollektiv der CURE-Studie, gesamte Studiendauer

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (6259 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (6303 Patienten) n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
Major-Blutungen ^a	231 (3,7%)	169 (2,7%)	1,38 [1,13-1,67] p=0,001	<i>prädefinierter Sicherheitsendpunkt</i>	<i>ja</i>
Lebensbedrohliche Blutungen ^b	135 (2,2%)	112 (1,8%)	1,21 [0,95-1,56] p=0,13	<i>prädefinierter Sicherheitsendpunkt</i>	<i>ja</i>
Minor-Blutungen	322 (5,1%)	153 (2,4%)	2,12 [1,75-2,56] p<0,001	<i>prädefinierter Sicherheitsendpunkt</i>	<i>nein</i>
Alle Blutungskomplikationen	533 (8,5%)	317 (5,0%)	1,69 [1,48-1,94] p<0,001	<i>prädefinierter Sicherheitsendpunkt</i>	<i>z.T.</i>
<p>a: Analog der Angabe in der Hauptpublikation einschließlich lebensbedrohlicher Blutungen. b: Lebensbedrohliche Blutungen stellten eine Untermenge der Major-Blutungen dar. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Major-Blutungen

Unter der Kombination Clopidogrel plus ASS traten statistisch signifikant mehr Major-Blutungen auf als unter ASS plus Placebo.

Der Großteil der Zunahme von „major“ Blutungen unter der Kombination war dadurch charakterisiert, dass 2 oder mehr Bluteinheiten transfundiert werden mussten (2,8 % vs. 2,2 %; RR 1,30 mit 95 %-KI 1,04–1,62; $p = 0,02$). Die nicht lebensbedrohlichen Blutungen waren insgesamt unter Clopidogrel plus ASS häufiger als unter ASS plus Placebo (1,5 % vs. 0,9 %; RR 1,70 mit 95 %-KI 1,22–2,35; $p = 0,002$). Bezogen auf Organsysteme waren in 2 Fällen numerische Unterschiede zu erkennen: Blutungen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen (Clopidogrel plus ASS 83 [1,3 %] vs. 47 [0,7 %] ASS plus Placebo) und Blutungen an arteriellen Punktionsstellen (36 [0,6 %] vs. 22 [0,3 %]).

Lebensbedrohliche Blutungen

Lebensbedrohliche Blutungen wurden in der Publikation der CURE-Studie als Unterkategorie von Major-Blutungen berichtet. Unter den Major-Blutungen befanden sich in der Behandlungsgruppe Clopidogrel plus ASS 135 (2,2 %) lebensbedrohliche Blutungen und in der mit ASS plus Placebo 112 (1,8 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,21 mit 95 %-KI 0,95–1,56; $p = 0,13$). Fatale Blutungen traten mit 11 (0,2 %) unter Clopidogrel plus ASS bzw. 15 (0,2 %) unter ASS plus Placebo in nahezu gleicher Zahl auf.

Minor-Blutungen

Unter der Kombination Clopidogrel plus ASS traten statistisch signifikant mehr Minor-Blutungen auf als unter ASS plus Placebo.

Blutungen jeglicher Kategorie

Entsprechend den Ergebnissen in den einzelnen Kategorien waren Blutungen jeglicher Kategorie statistisch signifikant häufiger unter Clopidogrel plus ASS als unter ASS plus Placebo.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten der Beleg ableiten, dass Blutungskomplikationen unter Clopidogrel plus ASS häufiger auftreten als unter ASS allein. Dies gilt sowohl für schwerwiegende Blutungskomplikationen (Major-Blutungen) als auch für solche, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen (Minor-Blutungen). Es gibt keinen Beleg dafür, dass auch lebensbedrohliche Blutungen oder fatale Blutungskomplikationen unter der Kombinationstherapie häufiger sind.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In den Publikationen zur CURE-Studie waren die Angaben zu unerwünschten Ereignissen unzureichend, während der Studienbericht detaillierte Informationen enthielt. Die wenigen Angaben in den Publikationen waren darüber hinaus z. T. diskrepant zu denen im Studienbericht. Es wurde daher allein auf die Informationen aus dem Studienbericht zurückgegriffen.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse dargestellt. Darüber hinaus finden sich in der Tabelle die Ergebnisse für die im Berichtsplan vorab definierten Kategorien (siehe auch Abschnitt 4.1.3). Auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Blutungen über die im obigen Abschnitt getroffenen Angaben hinaus wurde dabei verzichtet.

Sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt als auch Studienabbrücher wegen unerwünschter Ereignisse waren unter der Kombinationstherapie statistisch signifikant häufiger als unter ASS plus Placebo. In beiden Fällen ergab die Betrachtung der Detaildaten, dass der jeweilige Unterschied insbesondere auf eine höhere Rate von Blutungsereignissen zurückzuführen ist. Für alle anderen Kategorien bzw. Organklassen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten der Hinweis ableiten, dass unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und mehr Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auftreten. Dies ist insbesondere durch das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen bedingt. Es liegt kein Hinweis dafür vor, dass unter der Kombinationsbehandlung andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Blutungskomplikationen häufiger auftreten.

Tabelle 13: Sonstige unerwünschte Ereignisse in der CURE-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (6259 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (6303 Patienten) n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a
SUE	881 (14,1%)	802 (12,7%)	1,12 [1,01-1,25]; p=0,026 ^b
Studienabbruch wegen UE	366 (5,8%)	247 (3,9%)	1,52 [1,29-1,80]; p<0,001 ^b
Gesamtrate UE	2612 (41,7%)	2530 (40,1%)	
Blutbildveränderungen			
Neutropenie (UE)	3 (0,05%)	3 (0,05%)	
Neutropenie (SUE)	2 (0,03%)	1 (0,02%)	
Thrombozytopenie (UE)	19 (0,3%)	24 (0,4%)	
Thrombozytopenie (SUE)	3 (0,05%)	11 (0,2%)	
Gastrointestinale Beschwerden ^c			
Gesamtrate UE	735 (11,7%)	786 (12,5%)	
Gesamtrate SUE	81 (1,3%)	103 (1,6%)	
Allergische Reaktionen ^d			
Störwirkungen an der Haut (UE)	250 (4,0%)	221 (3,5%)	
Störwirkungen an der Haut (SUE)	10 (0,2%)	7 (0,1%)	
Nierenfunktionseinschränkungen ^e			
Gesamtrate UE	213 (3,4%)	212 (3,4%)	
Gesamtrate SUE	64 (1,0%)	48 (0,8%)	
<p>a: Angabe nur bei auffälligen numerischen Unterschieden und nur für SUE und Studienabbrüche. b: Eigene Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test. c: Angabe aller Ereignisse der Organklasse „gastro-intestinal system disorders“. d: Lediglich Angabe für „Störwirkungen an der Haut“ (Organklasse „skin and appendage disorders“), da Allergien keine eigene Organklasse darstellen und eine gemeinsame Auswertung für Allergien nicht vorlag. e: Angabe aller Ereignisse der Organklasse „urinary system disorders“. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. UE: unerwünschtes Ereignis. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>			

5.3.1.1.4 Relevante Zielgrößen, zu denen keine Ergebnisse vorlagen

Die verfügbaren Quellen enthielten keine verwertbaren Informationen zum erneuten Auftreten eines AKS, zur Rate therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen zu transitorisch ischämischen Attacken oder zu Revaskularisationen wegen einer symptomatischen ZVK, zur Rate von Hospitalisierungen insgesamt, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Therapiezufriedenheit, zur Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit, zur Belastbarkeit sowie zur Bewältigung der Alltagsaktivitäten und dem Erhalt oder der

Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Bezüglich dieser Zielgrößen bleibt daher unklar, ob die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu ASS zu einem höheren Nutzen oder Schaden führt.

5.3.1.2 Ergebnisse der CURE-Studie im Zeitverlauf

Für eine Vielzahl der in CURE erhobenen Endpunkte lagen Auswertungen im Zeitverlauf vor. Diese wurden z. T. in der Hauptpublikation berichtet, ausführlicher jedoch in einer dezidierten Sekundärpublikation zu diesem Fragenkomplex [34]. Auch im Studienbericht fanden sich Ereignisraten zu verschiedenen Zeitpunkten. Innerhalb der CURE-Studie waren zwar im Protokoll zur Sicherheitsbeurteilung 2 formale Interims-Analysen vorgesehen, um die Nutzen- / Schaden-Relation in den beiden Behandlungsarmen miteinander zu vergleichen. Analysen zu den in den Publikationen berichteten Zeitintervallen waren jedoch nicht vordefiniert. Dies galt auch für den weiter unten beschriebenen 3-Monats-Zeitraum.

Für die Betrachtung der Ergebnisse im Zeitverlauf lassen sich 3 unterschiedliche Herangehensweisen für die CURE-Studie abgrenzen:

1. Betrachtung der Ergebnisse während des initialen stationären Aufenthaltes im Vergleich zu den Ergebnissen nach Entlassung. Dies ist sowohl inhaltlich sinnvoll als auch deshalb, weil für einzelne Endpunkte die Betrachtung des Zeitintervalls „initialer stationärer Aufenthalt“ prädefiniert war.
2. Betrachtung der Ergebnisse in einem frühen Zeitintervall (Randomisierung bis Tag 30) und einem späten Zeitintervall (Tag 31 bis Studienende). Diese Betrachtung wurde in der dezidierten Sekundärpublikation gewählt.
3. Betrachtung der Ergebnisse nach 3 Monaten im Vergleich zum übrigen Studienzeitraum. dies ist insbesondere deshalb sinnvoll, weil die Mindestbeobachtungsdauer 3 Monate betrug und eine Betrachtung dieses Studienzeitraums alle Patienten einschließt.

5.3.1.2.1 Zeitintervalle „initialer stationärer Aufenthalt“ und „nach Entlassung“

Für den Vergleich der beiden Zeitintervalle „initialer stationärer Aufenthalt“ und „nach Entlassung“ lagen die Ergebnisse aus prädefinierten Endpunkten vor, die bereits im Abschnitt 5.3.1.1.2 beschrieben wurden. Aus den dort beschriebenen Ergebnissen lässt sich der Hinweis ableiten, dass das Risiko für koronare Ischämien jeglichen Schweregrades (einschließlich Angina pectoris), koronare Revaskularisationen sowie das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz während des initialen stationären Aufenthaltes, nicht jedoch im Anschluss daran durch die Kombinationsbehandlung reduziert werden.

5.3.1.2.2 Zeitintervalle „Tag 1 bis 30“ und „Tag 31 bis Studienende“

Sowohl in der Publikation Yusuf 2003 als auch im Studienbericht fanden sich Ergebnisse zum ersten und zweiten primären Endpunkt der CURE-Studie sowie zu den

Blutungskomplikationen in den beiden Zeitintervallen. Als weitere Endpunkte wurden refraktäre und schwere Ischämien sowie kombinierte Endpunkte aus dem primären Endpunkt der CURE-Studie mit refraktären bzw. schweren Ischämien ausgewertet. Der Studienbericht enthielt auch Angaben zu den Ereignisraten der einzelnen Komponenten der primären Endpunkte. In der Publikation Yusuf 2003 fanden sich neben den bekannten Definitionen für Blutungskomplikationen auch Ergebnisse zu nach TIMI- und GUSTO[†]-Kriterien kategorisierte Blutungskomplikationen. Für den vorliegenden Bericht wurden jedoch nur die Ergebnisse zu solchen Endpunkten berücksichtigt, die in der CURE-Studie vordefiniert bzw. Komponenten prädefinierter Endpunkte waren.

Rein numerisch war bereits nach 30 Tagen etwa die Hälfte der im Gesamtverlauf beobachteten kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten, allerdings auch etwa die Hälfte der im gesamten Verlauf beobachteten lebensbedrohlichen und „major“ Blutungen.

Bei den meisten Endpunkten zeigte sich im Vergleich der Gruppenunterschiede kein relevanter Unterschied zwischen dem frühen und späten Zeitintervall. Nur bezüglich des zweiten primären Endpunkts war im späten Zeitintervall im Gegensatz zum frühen Zeitintervall der Effekt nicht statistisch signifikant (RR 0,90 mit 95 %-KI 0,80–1,01). Bezüglich koronarer Ischämien war der Gruppenunterschied bereits im frühen Intervall (Tag 1 bis Tag 30) nicht statistisch signifikant, während die auf den initialen Krankenhausaufenthalt bezogene Analyse noch statistisch signifikant war (siehe auch Abschnitt 5.3.1.1.2).

Zusammenfassend ergaben die Analysen keine Hinweise darauf, dass sich bei separater Betrachtung der Intervalle Tag 1 bis Tag 30 sowie Tag 31 bis zum Studienende (im Mittel 9, maximal 12 Monate) die Ergebnisse hinsichtlich Nutzen und Schaden von der Gesamtanalyse qualitativ unterschieden. Die Ergebnisse stützen den Hinweis, dass das Risiko für (erneute) koronare Ischämien nur in der Frühphase der Behandlung (initialer Krankenhausaufenthalt), nicht jedoch im späteren Verlauf durch die Kombinationsbehandlung verringert wird.

5.3.1.2.3 Zeitintervalle „Tag 1 bis 90“ und „Tag 91 bis Studienende“

In der CURE-Studie betrug die Beobachtungszeit minimal 3, maximal 12 und im Mittel 9 Monate. Aus den Kaplan-Meier-Kurven für den ersten primären Endpunkt der CURE-Studie (Abb. 1 der Hauptpublikation) ergaben sich Hinweise, dass der Nutzen der Kombination gegenüber ASS allein nach einer Behandlungszeit von etwa 3 Monaten nicht mehr relevant zunimmt. Die Ereigniskurven für beide Behandlungsgruppen verliefen nach 3 Monaten bis zum Studienende weitestgehend parallel. Auch Abbildung 3 in der Publikation Yusuf 2003 legte nahe, dass die Zahl der durch die Kombination verhinderten Ereignisse spätestens nach dem 3. Behandlungsmonat nur noch gering zunimmt: Die dort dargestellte Kurve für die Differenz der Ereignisse im Sinne des ersten primären Endpunkts der CURE-Studie zwischen

[†] GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

den beiden Behandlungsgruppen verlief flacher als in der Frühphase (ca. 3 verhinderte Ereignisse pro 1000 Patienten nach dem 3. bis zum Ende des 12. Monats). Die in der Publikation Yusuf 2003 dargestellte Differenz der Raten lebensbedrohlicher Blutungen unter Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein nahm nach dem 3. Behandlungsmonat über die Zeit geringfügig, aber kontinuierlich zu (ca. 2 zusätzliche Ereignisse pro 1000 Patienten nach dem 3. bis zum Ende des 12. Monats). Eine entsprechende Kurve für schwerwiegende Blutungen insgesamt fand sich in der Publikation nicht.

Von der Methodik und von der Intention her war die Studie allerdings nicht dafür angelegt, die Frage nach der optimalen oder minimal notwendigen Zeitdauer für die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS beim AKS zu klären. Zur Klärung dieser Fragestellung wäre von der Studienkonzeption her eine neue Randomisierung der Patienten des Behandlungsarmes mit Clopidogrel plus ASS in eine Gruppe mit Weiterführung der Kombination und in eine zweite mit Wechsel auf ASS allein (plus Placebo zur Aufrechterhaltung der doppelten Verblindung) notwendig gewesen. In der Originalpublikation der CURE-Studie und in ihren Sekundärpublikationen fanden sich keine separaten Analysen der Ereignisraten für vaskuläre Endpunkte für die Zeit nach dem 3. Monat bis zum Studienende. Dies ist insofern bemerkenswert, da in der Protokoll-Publikation der CURE-Studie für dieses Zeitintervall die Analyse eines vaskulären Endpunktes aus kardiovaskulärem Todesfall, Herzinfarkt oder refraktärer Ischämie bei Patienten der PCI-CURE-Studie konkret festgelegt war. Entsprechende Analysen wurden aber in den Publikationen nicht präsentiert. Allerdings erlaubte der vorliegende Studienbericht eine Gegenüberstellung der Ergebnisse zu Nutzen und Schaden über den Studienzeitraum.

Im Studienbericht wurden für verschiedene Zeitpunkte – u. a. für die Tage 30, 90, 180, 270 und 365 – die kumulativen Raten für die meisten der prädefinierten Endpunkte angegeben, allerdings nicht für Blutungskomplikationen. Hier standen nur genaue Daten für die Zeitpunkte 30 und 365 Tage nach Studienbeginn zur Verfügung. Für die Abschätzung der Ereignisraten zu schwerwiegenden Blutungen zu den übrigen Zeitpunkten wurden daher die Kaplan-Meier-Kurven zu lebensbedrohlichen Blutungen und Major-Blutungen (Definition laut Studienbericht) herangezogen. In Tabelle 14 sind für folgende Endpunkte die Ereignisraten über den Zeitverlauf wiedergegeben:

- 1. primärer Endpunkt
- Herzinfarkte
- Schwerwiegende Blutungen (entspricht „Major-Blutungen“ laut Publikation: fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche schwerwiegende Blutungskomplikationen)

Zusammenfassend zeigte sich, dass ein Großteil der Reduktion vaskulärer Ereignisse bereits nach 3 Monaten erreicht war. Bei der Gegenüberstellung der vaskulären Ereignisse einerseits und der Blutungskomplikationen andererseits zeigte sich daher (rein numerisch betrachtet) ein

Vorteil der Kombinationsbehandlung. In dem sich daran anschließenden Zeitraum (Tag 91 bis Studienende) überwog hingegen (rein numerisch betrachtet) die Risikozunahme hinsichtlich der Blutungskomplikationen die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Komplikationen. Dies war durch eine nur noch geringe Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse in diesem Zeitraum bedingt.

Aufgrund ihres deskriptiven Charakters können die Analysen allerdings nicht als Beleg für die zeitliche Verteilung der Ereignisse angesehen werden.

Tabelle 14: Kumulative Ereignisraten über den Studienverlauf für den 1. primären Endpunkt, die Herzinfarktrate sowie Blutungskomplikationen in der CURE-Studie

Zeitpunkt (Tage)	Ereignisraten (%) 1. primärer Endpunkt			Ereignisraten (%) Herzinfarkte			Ereignisraten (%) Schwerwiegende Blutungen ^a		
	C+A	A+P	Differenz	C+A	A+P	Differenz	C+A ^b	A+P ^b	Differenz ^b
30	4,4%	5,5%	1,2%	2,5%	3,6%	1,1%	2,0%	1,5%	0,5%
90	6,1%	8,0%	2,0%	3,7%	5,0%	1,3%	2,7%	2,2%	0,6%
180	7,9%	9,8%	2,0%	4,6%	6,0%	1,4%	3,3%	2,4%	0,9%
270	9,2%	11,2%	2,0%	5,2%	6,7%	1,4%	3,8%	2,7%	1,1%
365	10,3%	12,6%	2,2%	5,8%	7,3%	1,6%	4,1%	2,9%	1,2%

a: Entspricht „Major-Blutungen“ laut Publikation: fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche, schwerwiegende Blutungskomplikationen.
b: Aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen, da nicht für alle Zeitpunkte Werte im Studienbericht genannt waren.
kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.

5.3.1.2.4 Zusammenfassende Betrachtung der Analysen über den Zeitverlauf

Aus den Analysen über den Zeitverlauf lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung zurückzuführen ist. In der Frühphase der Behandlung überwiegt zudem die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen deutlich. In der Spätphase (ab Tag 90) war die Veränderung der Risikodifferenz bezüglich Blutungskomplikationen (rein numerisch betrachtet) hingegen größer als die Änderung der Risikodifferenz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Der optimale Zeitraum für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz ist daher unklar.

5.3.1.3 Subgruppenanalysen

Insgesamt fanden sich 5 Sekundärpublikationen zur CURE-Studie, die über Subgruppenergebnisse der CURE-Studie berichteten. Darunter befand sich eine Publikation (Lewis 2005 [35]), die Ergebnisse für eine Subgruppe der PCI-CURE-Subgruppe (Mehta 2001 [33]) berichtete, und somit eine Subsubgruppenanalyse von CURE darstellte. Auf letztere wird aufgrund der bereits bei der PCI-CURE-Studie bestehenden Limitationen (siehe dort) nicht weiter eingegangen. Darüber hinaus enthielt der Studienbericht der CURE-Studie einige Subgruppenanalysen. In der Regel wurden dabei die Analysen zu den beiden primären Endpunkten sowie z.T. auch zu schwerwiegenden Blutungen im Sinne der in der Hauptpublikation verwendeten Definition berichtet.

Im Weiteren wird dargestellt, zu welchen der im Berichtsplan vorab definierten Unterauswertungen sich Ergebnisse fanden und ob sich aus den Ergebnissen unterschiedliche Aussagen für die betrachteten Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation treffen ließen. Dazu wurden, sofern vorliegend, insbesondere die Ergebnisse von Interaktionstests herangezogen, in Anbetracht der Studiengröße und der Ereignisraten unter Beachtung eines Signifikanzniveaus von 0,05.

5.3.1.3.1 Geschlecht

In der CURE-Studie waren Männer häufiger vertreten als Frauen (62 % vs. 38 %). Es ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, dass der Fokus beabsichtigt auf die Untersuchung von männlichen Patienten gelegt wurde. Die ungleiche Verteilung spiegelte sehr wahrscheinlich den tatsächlichen Geschlechter-Unterschied hinsichtlich der Prävalenz des AKS bei Männern und Frauen wider.

Untergruppenauswertungen getrennt nach Geschlecht lagen für die beiden primären Endpunkte sowie schwerwiegende Blutungskomplikationen vor. Tabelle 15 zeigt die entsprechenden Ergebnisse. Für den 2. primären Endpunkt zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion. Bei der anschließenden Betrachtung der Effekte in den Subgruppen zeigte sich, dass der Gruppenunterschied zwischen Clopidogrel plus ASS und ASS plus Placebo bei Männern statistisch signifikant war, nicht jedoch bei Frauen. Für den 1. primären Endpunkt war der Interaktionstest nicht signifikant, der Effekt war jedoch bei Männern ebenfalls stärker ausgeprägt als bei Frauen. Auch bezüglich Blutungskomplikationen zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion. Die absolute Risikodifferenz zu Ungunsten der Kombinationstherapie war für Frauen numerisch auffällig höher als für Männer (1,6 % vs. 0,6 %).

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis darauf, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse für Frauen und Männer gegeben ist, für Frauen jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich der Schaden der Kombinationstherapie bei Frauen und Männern unterscheidet.

Tabelle 15: Untergruppenauswertung nach Geschlecht – CURE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
Frauen (N=4836)	231 (9,5%)	258 (10,7%)	0,89 [0,74-1,06]	<i>p=0,160</i>
Männer (N=7726)	351 (9,1%)	461 (11,9%)	0,76 [0,66-0,87]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
Frauen (N=4836)	445 (18,4%)	449 (18,6%)	0,99 [0,87-1,13]	<i>p=0,009</i>
Männer (N=7726)	590 (15,4%)	738 (19,0%)	0,79 [0,71-0,88]	
Schwerwiegende Blutungen (fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
Frauen (N=4836)	96 (4,0%)	58 (2,4%)	1,65 [1,20-2,28] ^a	<i>p=0,155</i>
Männer (N=7726)	135 (3,5%)	111 (2,9%)	1,23 [0,96-1,58] ^a	
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

5.3.1.3.2 Altersgruppen

Unterauswertungen für bestimmte Altersgruppen lagen für die beiden primären Endpunkte sowie für schwerwiegende Blutungskomplikationen vor. Es wurden jeweils die Ergebnisse bei Patienten unter 65 Jahren und für Patienten ab 65 Jahre dargestellt. Die Ereignisraten waren für alle Endpunkte und in beiden Behandlungsgruppen in der Altersgruppe unter 65 Jahren erheblich niedriger als in der Altersgruppe ab 65 Jahren. Die Zahl der Patienten in den Altersgruppen war vergleichbar (5996 Patienten vs. 6566 Patienten).

Tabelle 16 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Für die beiden primären Endpunkte war der jeweilige Interaktionstest statistisch signifikant. Bei der anschließenden Betrachtung der Effekte in den Subgruppen zeigte sich für die beiden Endpunkte ein unterschiedliches Bild: der Gruppenunterschied war für den ersten primären Endpunkt statistisch signifikant, für den zweiten nur in der Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren.

Für den Endpunkt „schwerwiegende Blutungskomplikationen“ war der Interaktionstest nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis darauf, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse für jüngere (< 65 Jahre) und ältere (≥ 65

Jahre) Patienten gegeben, für ältere Patienten jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich der Schaden der Kombinationstherapie bei älteren und jüngeren Patienten unterscheidet.

Tabelle 16: Untergruppenauswertung nach Altersgruppen – CURE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
< 65 Jahre (N=5996)	154 (5,2%)	228 (7,6%)	0,67 [0,55-0,83]	<i>p=0,014</i>
≥ 65 Jahre (N=6566)	428 (13,1%)	491 (14,9%)	0,86 [0,76-0,98]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
< 65 Jahre (N=5996)	348 (11,7%)	445 (14,8%)	0,77 [0,67-0,89]	<i>p=0,010</i>
≥ 65 Jahre (N=6566)	687 (21,0%)	742 (22,6%)	0,92 [0,83-1,02]	
Schwerwiegende Blutungen (fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
< 65 Jahre (N=5996)	75 (2,5%)	62 (2,1%)	1,22 [0,88-1,71] ^a	<i>p=0,383</i>
≥ 65 Jahre (N=6566)	156 (4,8%)	107 (3,3%)	1,46 [1,15-1,86] ^a	
a: Eigene Berechnung.				
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

5.3.1.3.3 Begleiterkrankungen und vaskuläre Risikomarker bzw. -faktoren

Im Studienbericht fanden sich für verschiedene Begleiterkrankungen Subgruppenanalysen der Patienten mit oder ohne diese Begleiterkrankungen. Dies schloss unter anderem folgende Erkrankungen ein: Diabetes mellitus, PAVK, bekannte KHK, bekannte ZVK. Für keine dieser Subgruppen und für keinen der berichteten Endpunkte war der jeweilige Interaktionstest statistisch signifikant.

Für den Faktor „Raucher“ zeigte sich hingegen bei beiden primären Endpunkten eine statistisch signifikante Interaktion. Angaben zum Endpunkt „schwerwiegende Blutungskomplikationen“ fanden sich nicht. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der Tabelle 17 dargestellt.

Die Gruppe der Nichtraucher stellte mit 4928 Patienten (39 %) die größte der 3 Gruppen dar. In dieser Gruppe ließ sich kein Effekt der Kombinationstherapie hinsichtlich des Auftretens vaskulärer Ereignisse nachweisen. Die Ergebnisse waren für beide primären Endpunkte konsistent.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis darauf, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere für Raucher (auch ehemalige Raucher) gegeben ist. Es ist nicht belegt, dass die Kombinationstherapie das Risiko vaskulärer Ereignisse bei Nichtrauchern reduziert. Mangels Daten ist unklar, ob der Raucherstatus auch einen Einfluss auf den durch die Kombinationstherapie verursachten Schaden hat.

Tabelle 17: Untergruppenauswertung nach Raucherstatus – CURE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
Raucher (N=2893)	89 (6,1%)	135 (9,4%)	0,63 [0,48-0,83]	
ehemals Raucher (N=4738)	240 (10,3%)	316 (13,1%)	0,77 [0,65-0,91]	<i>p=0,016</i>
Nichtraucher (N=4928)	252 (10,2%)	268 (10,9%)	0,93 [0,79-1,11]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
Raucher (N=2893)	181 (12,4%)	238 (16,6%)	0,72 [0,60-0,88]	
ehemals Raucher (N=4738)	409 (17,9%)	505 (21,0%)	0,82 [0,72-0,93]	<i>p=0,005</i>
Nichtraucher (N=4928)	444 (18,0%)	444 (18,0%)	1,00 [0,87-1,14]	
Schwerwiegende Blutungen (fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
Raucher (N=2893)	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	
ehemals Raucher (N=4738)	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>
Nichtraucher (N=4928)	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

5.3.1.3.4 Begleitinterventionen exklusive ASS

Aufgrund des Studiendesigns der CURE-Studie waren die zu betrachtenden Begleitinterventionen Merkmale, die sich erst im Studienverlauf ergaben. Die Subgruppenbildung wurde daher jeweils auch durch den Therapieeffekt beeinflusst. Die entsprechenden Analysen sind daher nur von eingeschränkter Aussagekraft. Tabelle 18 und Tabelle 19 zeigen die Ergebnisse für Patienten, die im Studienverlauf eine Koronarintervention (PCI oder Bypass-OP) erhalten hatten bzw. nicht erhalten hatten. Aufgrund der allgemeinen Bedeutung der PCI-CURE-Studie wird diese darüber hinaus im Anhang E ausführlich dargestellt.

Tabelle 18: Untergruppenauswertung für Patienten mit oder ohne PCI – CURE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
PCI: Ja (N=2661)	126 (9,6%)	177 (13,2%)	0,71 [0,57-0,90]	p=0,240
PCI: Nein (N=9901)	456 (9,2%)	542 (10,9%)	0,83 [0,74-0,94]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
PCI: Ja (N=2661)	291 (22,1%)	365 (27,1%)	0,79 [0,67-0,92]	p=0,148
PCI: Nein (N=9901)	744 (15,1%)	822 (16,6%)	0,90 [0,81-0,99]	
Schwerwiegende Blutungen (lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
PCI: Ja (N=2661)	46 (3,5%)	41 (3,1%)	1,13 [0,74-1,74] ^a	p=0,329
PCI: Nein (N=9901)	185 (3,7%)	128 (2,6%)	1,44 [1,15-1,81] ^a	
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. PCI: perkutane koronare Intervention. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

Tabelle 19: Untergruppenauswertung für Patienten mit oder ohne Bypass-OP – CURE-Studie

Endpunkt Subgruppe	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
Bypass ^a : Ja (N = 4585)	258 (11,4%)	322 (13,8%)	0,82 [0,69-0,96]	p=0,844
Bypass ^a : Nein (N = 7977)	324 (8,1%)	397 (10,0%)	0,80 [0,69-0,92]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
Bypass ^a : Ja (N = 4585)	517 (22,9%)	611 (26,2%)	0,85 [0,76-0,96]	p=0,686
Bypass ^a : Nein (N = 7977)	518 (12,9%)	576 (14,5%)	0,88 [0,78-0,99]	
Schwerwiegende Blutungen (lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
Bypass: Ja (N = 2081)	97 (9,8%)	80 (7,5%)	1,34 [0,98-1,83] ^b	p=0,475
Bypass: Nein (N = 10.481)	134 (2,6%)	80 (1,7%)	1,54 [1,17-2,04] ^b	
a: Keine separate Auswertung für Bypass-OP, Ergebnisse für koronare Interventionen insgesamt. b: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

Für die Untergruppe der Patienten mit Bypass-OP fanden sich keine Angaben zu den beiden primären Endpunkten. Lediglich eine gemeinsame Auswertung für alle Patienten, die eine Koronarintervention erhalten hatten, wurde präsentiert. Darunter fielen z. B. auch diejenigen Patienten, die eine PCI erhalten hatten. Da sich die Ergebnisse der Auswertung aller Patienten mit Koronarinterventionen von denen mit einer PCI qualitativ kaum unterscheiden (bezogen auf das RR mit zugehörigem 95 %-KI), ist davon auszugehen, dass auch für Patienten mit Bypass-OP ein vergleichbares Ergebnis vorliegt.

Weder für die beiden primären Endpunkte noch für den Endpunkt „schwerwiegende Blutungen“ zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion.

Zusammenfassend ergibt sich damit kein Hinweis darauf, dass sich die Ergebnisse zu Nutzen und Schaden der Kombinationstherapie bei gleichzeitiger Durchführung einer Koronarintervention qualitativ ändern. Die Ergebnisse der PCI-CURE-Studie stützen die Hypothese, dass vaskuläre Ereignisse durch die Vorbehandlung mit einer Kombinationstherapie im Wesentlichen vor einer Koronarintervention und im Intervall bis 30 Tage danach verhindert werden, weniger jedoch im Anschluss daran.

5.3.1.3.5 Unterschiedliche ASS-Dosierungen

Eine der Sekundärpublikationen bezog sich auf die Auswertung der Ergebnisse der CURE-Studie in Abhängigkeit von der Höhe der ASS-Dosis, die die Patienten im Rahmen der Behandlung des AKS erhielten [32]. Die ASS-Dosis musste nach dem Protokoll der CURE-Studie zwischen 75 und 325mg täglich liegen, war in diesem Rahmen aber dem Prüfarzt bzw. den Prüfszentren überlassen. Es wurden für verschiedene ASS-Dosierungen 3 Subgruppen gebildet. Die Dosisintervalle unterschieden sich zwischen der Publikation und den Angaben im Studienbericht nur gering (mittleres Dosisintervall exklusive [Publikation] bzw. inklusive [Studienbericht] 100mg und 200mg), die den Dosisintervallen zugeordnete Anzahl an Patienten dadurch jedoch erheblich. So waren in der Publikation im mittleren Dosisintervall (101mg bis 199mg) 3109 Patienten enthalten, im Studienbericht (100mg bis 200mg) 7428 Patienten. Da die Ergebnisdarstellung im Studienbericht ausführlicher war, wurde auf die dortigen Daten zurückgegriffen. Die Basischarakteristika der Patienten wurden nur global für die Subgruppen in der Publikation berichtet und nicht separat für die Patienten der beiden Therapiearme. Damit war eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patienten und ihrer Risikoprofile nicht möglich.

In Tabelle 20 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 20: Untergruppenauswertung nach ASS-Dosierung – CURE-Studie

Endpunkt ASS-Dosise	Clopidogrel + ASS n (%)	ASS + Placebo n (%)	RR (95%-KI)	p-Wert (Interaktionstest)
1. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult				
< 100 mg (N=1927)	80 (8,5%)	96 (9,7%)	0,86 [0,64-1,16]	<i>p=0,133</i>
100-200 mg (N=7428)	345 (9,2%)	402 (10,9%)	0,84 [0,73-0,97]	
> 200 mg (N=3201)	157 (9,9%)	221 (13,7%)	0,71 [0,58-0,87]	
2. primärer Endpunkt: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insult, refraktäre Ischämie				
< 100 mg (N=1927)	165 (17,5%)	182 (18,5%)	0,94 [0,76-1,16]	<i>p=0,215</i>
100-200 mg (N=7428)	602 (16,1%)	669 (18,1%)	0,88 [0,79-0,98]	
> 200 mg (N=3201)	268 (16,9%)	335 (20,7%)	0,79 [0,67-0,93]	
Schwerwiegende Blutungen (fatale, lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche)				
< 100 mg (N=1927)	24 (2,6%)	20 (2,0%)	1,13 [0,63-2,03] ^a	<i>p=0,529</i>
100-200 mg (N=7428)	130 (3,5%)	84 (2,3%)	1,53 [1,17-2,01] ^a	
> 200 mg (N=3201)	77 (4,9%)	65 (4,0%)	1,21 [0,88-1,67] ^a	
a: eigene Berechnung.				
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.				

Für keinen der beiden primären Endpunkte war der Interaktionstest statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden Blutungskomplikationen zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion. Die Raten an schwerwiegenden Blutungen lagen in jeder Dosis-Kategorie von ASS unter der Kombination Clopidogrel plus ASS höher als unter alleiniger Gabe von ASS. Auffällig war allerdings ein dosisabhängiger Anstieg der Ereignisrate, und zwar in beiden Behandlungsgruppen. Der entsprechende statistische Test („Trend“) war signifikant. Im Durchschnitt muss unabhängig von der ASS-Dosis mit einer absoluten Zunahme schwerwiegender Blutungen unter Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein um etwa 1 % gerechnet werden, entsprechend der im Gesamtkollektiv gefundenen Zunahme (3,7 % gegenüber 2,7 %). Auch hinsichtlich des 1. primären Endpunkts zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der Ereignisrate. Dies lässt darauf schließen, dass auch andere Faktoren als die verwendete ASS-Dosis die Ereignisrate beeinflusst haben könnten. Wie oben beschrieben blieb dies mangels intransparenter Darstellung der Populationen jedoch unklar.

Zusammenfassend gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse oder die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen von der verwendeten ASS-Dosierung abhängig ist. Allerdings fanden sich Hinweise dafür, dass

schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird.

5.3.2 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen – STEMI

In den nachfolgenden Abschnitten 5.3.2.1 und 5.3.2.2 werden die Ergebnisse zum STEMI dargestellt. Die Aufteilung ist dabei wie folgt:

- Abschnitt 5.3.2.1: Gesamtergebnisse der eingeschlossenen Studien
- Abschnitt 5.3.2.2: Subgruppenanalysen

Der Informationspool für Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wurde ganz überwiegend durch die Daten der CLARITY-Studie und der COMMIT-Studie gebildet. Der Beobachtungszeitraum unterschied sich zwischen den eingeschlossenen Studien z. T. deutlich. Dennoch ließen sich die Studien diesbezüglich sinnvoll 2 Kategorien zuordnen:

1. Frühphase der Behandlung (bis Tag 8 nach Infarktereignis) (im Weiteren „früh“ genannt)
2. Gesamte stationäre Behandlung (bis Tag 30 nach Infarktereignis) (im Weiteren „gesamt“ genannt)

Für die Studien CLARITY und COMMIT sowie für die Studie Sulimov 2006 standen für einige der Endpunkte Ergebnisse für beide Kategorien zur Verfügung. Die Studie Sulimov 2006 hatte zwar eine Laufzeit von mehr 30 Tagen (6 Monate), aufgrund der geringen Ereignisrate in der Studie wurden die Gesamtergebnisse dennoch der 2. Kategorie zugeordnet. Die Studie Dogan 2005 wurde aufgrund ihrer Studiendauer grundsätzlich der 1. Kategorie zugeordnet.

Die Darstellung erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten anhand dieser Kategorien.

5.3.2.1 Gesamtergebnisse der STEMI-Studien

Die relevanten Zielgrößen lassen sich im Wesentlichen in 4 Kategorien zusammenfassen:

1. Mortalität
2. Kardiale / vaskuläre Ereignisse
3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Alltagsaktivitäten, berufliche Aktivitäten, Symptome

Zunächst werden die Ergebnisse der Gesamtmortalität und der vaskulär bedingten Mortalität dargestellt.

Danach werden die Ergebnisse zu weiteren relevanten kardialen und vaskulären Endpunkten beschrieben. Verschiedene Aspekte der vaskulär bedingten Morbidität waren

Untersuchungsgegenstand aller 4 eingeschlossenen Studien. Sie waren z. T. Komponenten der primären Endpunkte der Studien oder stellten anderweitige (sekundäre oder sonstige) Endpunkte dar. Darüber hinaus fanden sich zu einzelnen Zielkriterien Angaben im Rahmen der Sicherheitsevaluation, für die bei der CLARITY- und der COMMIT-Studie auch die Studienberichte zur Verfügung standen. In diesem Zusammenhang werden auch die Ergebnisse zu denjenigen primären Endpunkten der Studien CLARITY und COMMIT dargestellt, die im Wesentlichen Aspekte vaskulärer Morbidität beinhalten.

Abschließend folgen die Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere zu Blutungskomplikationen.

Zu den unter 4. genannten Zielgrößen fanden sich keine zusätzlichen Daten.

5.3.2.1.1 Gesamtsterblichkeit

Informationen zur Gesamtsterblichkeit ließen sich für alle 4 eingeschlossenen Studien extrahieren.

In der CLARITY-Studie stellten Todesfälle vor der Kontrollangiografie an Tag 3 bis 8 oder (falls keine Kontrollangiografie durchgeführt) bis zum Tag 8 eine Komponente des primären Endpunktes dar. Diese Ereignisse wurden durch ein unabhängiges Komitee validiert. An Tag 30 wurden in der CLARITY-Studie im Rahmen eines telefonischen Follow-Up Angaben zu Todesfällen erhoben, die dem Studienbericht zu entnehmen waren; ob diese ebenfalls durch das unabhängige Komitee validiert wurden, blieb unklar.

In der COMMIT-Studie stellte die Gesamtsterblichkeit den 2. coprimären Endpunkt dar. Todesfälle wurden während der stationären Behandlung bis maximal zum Tag 28 erfasst und durch ein unabhängiges Komitee teilweise bewertet. Aus dem Studienbericht ließen sich auch Ergebnisse für die Frühphase der Behandlung ermitteln.

In Dogan 2005 waren Todesfälle ein prädefiniertes sekundärer Endpunkt.

In Sulimov 2006 stellten Todesfälle eine Komponente des primären Endpunkts dar. Angaben fanden sich für den gesamten Studienzeitraum sowie für die Frühphase der Behandlung.

Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Gesamtmortalität – STEMI-Studien

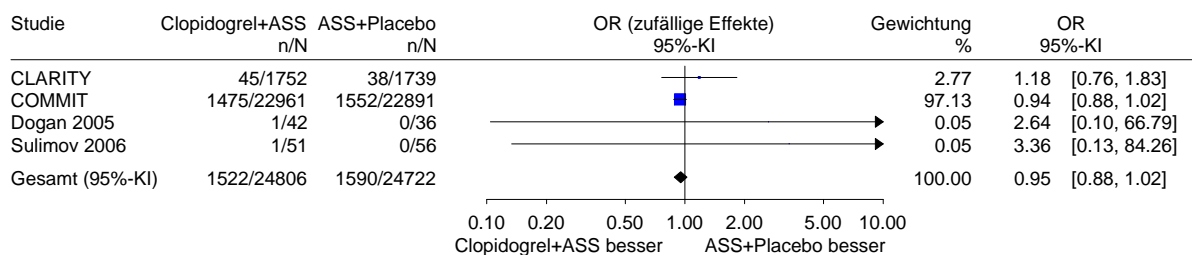
Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	45/1752 (2,6%)	38/1739 (2,2%)	1,17 [0,75-1,82]; p=0,492	Komponente des primären Endpunkts	ja
COMMIT	1475/22.961 (6,4%) ^a	1552/22.891 (6,8%) ^a	0,94 [0,88-1,02]; p=0,125 ^b	Sekundärauswertung eines coprimären Endpunkts	teilweise ^c
Dogan 2005	1/42 (2,3%)	0/36 (0%)	k.A.; p=0,99	sekundärer Endpunkt	nein
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	0/56 (0%)	k.A.	Komponente des primären Endpunkts	nein
gesamt					
CLARITY	80/1752 (4,6%)	79/1739 (4,5%)	1,00 [0,72-1,37]; p=k.A.	Komponente des primären Endpunkts	unklar ^d
COMMIT	1726/22.961 (7,5%)	1845/22.891 (8,1%)	0,93 [0,87-0,99]; p=0,03	Sekundärauswertung eines coprimären Endpunkts	teilweise ^c
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	2/56 (3,6%)	0,54 [0,05-6,14]; p=0,54	Komponente des primären Endpunkts	nein
<p>a: Berechnet aus Abbildung im Studienbericht (Tag 0 bis Tag 7). b: Eigene Berechnung. c: Jeweils 10 schwerwiegende Ereignisse wurden je Zentrum validiert. d: Unklar, ob die mittels telefonischem Follow-Up erhaltenen Angaben zusätzlich validiert wurden.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Zeitraum „früh“

In der CLARITY-Studie traten Todesfälle unter Clopidogrel plus ASS numerisch, aber nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo plus ASS. In der COMMIT-Studie war dies genau umgekehrt, der Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant. In Dogan 2005 und Sulimov 2006 traten kaum Todesfälle auf.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 3).

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Gesamtmortalität - früh
Anzahl an Patienten mit Ereignis



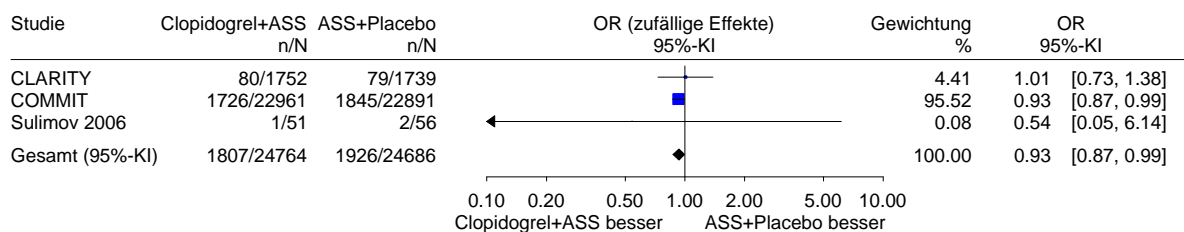
Heterogenität: $Q=1.95$, $df=3$ ($p=0.583$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.36 ($p=0.174$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 3: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien

Zeitraum „gesamt“

In der CLARITY-Studie traten bis Tag 30 Todesfälle in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. In der COMMIT-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. In Sulimov 2006 traten auch über den gesamten Studienzeitraum kaum Todesfälle auf. Abbildung 4 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Gesamtmortalität - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=0.43$, $df=2$ ($p=0.806$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.13 ($p=0.034$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 4: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Betrachtet man die einzelnen Studienergebnisse, so ist der Gruppenunterschied praktisch allein auf die COMMIT-Studie zurückzuführen. In dieser betrug der Gruppenunterschied 0,6 % (7,5 % vs. 8,1 %). Auffällig ist, dass die Ereignisrate insgesamt in der COMMIT-Studie nahezu doppelt so hoch war wie in der CLARITY-Studie, obwohl die Nachbeobachtungszeit mit im Mittel 14,9 Tagen deutlich unterhalb der in der CLARITY-Studie lag (Nachbeobachtung aller Patienten nach 30 Tagen). Es ist möglich, dass diese differenten Ergebnisse durch Unterschiede im Studiensetting und / oder Studiendesign zwischen den beiden Studien bedingt sind. Auch die geringere Power der CLARITY-Studie kommt als Erklärungsmöglichkeit in Betracht.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten eine Reduktion der Gesamtmortalität durch eine Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS während der stationären Behandlung. Dabei sind die Ergebnisse der beiden großen Studien allerdings uneinheitlich. Es ist unklar, ob dies durch Unterschiede im Studiensetting und / oder Studiendesign der beiden Studien bedingt ist. Insgesamt ergeben die Daten einen Hinweis darauf, dass die Kombinationsbehandlung im Vergleich zur ASS-Monotherapie die Gesamtsterblichkeit reduziert.

5.3.2.1.2 Vaskulär bedingte Sterblichkeit

Für 3 der 4 Studien ließen sich Informationen zur kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit extrahieren. Diese Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 22 dargestellt. Zerebrovaskulär bedingte Todesfälle traten kaum auf. Sofern sich Angaben zu solchen Ereignissen fanden, sind diese im Abschnitt 5.3.2.1.8 dargestellt.

In der CLARITY-Studie stellte die kardiovaskuläre Sterblichkeit eine Komponente eines prädefinierten Endpunktes dar (kardiovaskulärer Tod, Re-Infarkt, Insult, erneute Ischämie mit dringlicher Revaskularisation bis Tag 30). Todesfälle wurden während des stationären Aufenthalts validiert; ob dies auch im Rahmen des telefonischen Follow-Up nach 30 Tagen geschah, war den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen. Dem Studienbericht waren auch Daten zur frühen Behandlungsphase zu entnehmen.

Der Publikation zur COMMIT-Studie waren keine Angaben zu kardiovaskulären Todesfällen zu entnehmen. Der Studienbericht zur COMMIT-Studie enthielt zwar eine tabellarische Auflistung der Todesursachen für beide Behandlungsgruppen, allerdings wurde für ca. 15 % der Patienten mehr als eine Todesursache angegeben. Eine valide Auswertung für kardiovaskuläre Todesfälle war daher nicht möglich.

Für die Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 ließen sich die Informationen zu kardiovaskulären Todesfällen den Publikationen indirekt entnehmen, da alle beobachteten Todesfälle kardiovaskulärer Natur waren. Die Todesfälle wurden allerdings nicht von einem unabhängigen Komitee validiert.

Zusammenfassende Bewertung

In allen 3 Studien, zu denen Informationen zu kardiovaskulären Todesfällen vorlagen, waren die aufgetretenen Todesfälle praktisch ausschließlich kardiovaskulärer Natur. Die Ergebnisse dieser Studien entsprachen daher denen zur Gesamtmortalität. Für die größte Studie, die COMMIT-Studie, ließ die tabellarische Auflistung der Todesursachen im Studienbericht erkennen, dass auch hier kardiovaskuläre Todesfälle die weitaus häufigste Todesursache darstellten. In Anbetracht des nur geringen Gruppenunterschieds in der Analyse der Gesamtsterblichkeit und der häufigen Mehrfachnennungen von Todesursachen lässt sich die Zielgröße „kardiovaskuläre Todesfälle“ jedoch nicht abschließend bewerten. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der 3 Studien wurde daher verzichtet.

Tabelle 22: Kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	45/1752 (2,6%)	38/1739 (2,2%)	1,17 [0,75-1,82]; p=0,492	nicht prädefiniert	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	1/42 (2,3%)	0/36 (0%)	k.A.; p=0,99	nicht prädefiniert	nein
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	0/56 (0%)	k.A.	nicht prädefiniert	nein
gesamt					
CLARITY	77/1752 (4,4%)	78/1739 (4,5%)	0,97 [0,70-1,34]; p=0,852	nicht prädefiniert	unklar ^a
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	2/56 (3,6%)	0,54 [0,05-6,14]; p=0,54	nicht prädefiniert	nein
<p>a: Unklar, ob die mittels telefonischem Follow-Up erhaltenen Angaben zusätzlich validiert wurden.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

5.3.2.1.3 Herzinfarkte

Informationen zur Rate an Re-Myokardinfarkten nach dem Index-STEMI waren allen 4 eingeschlossenen Studien zu entnehmen. Eine Unterscheidung in nicht tödliche und tödliche Re-Infarkte wurde dabei nur in der COMMIT-Studie vorgenommen, so dass im Folgenden – falls nichts anderes erwähnt – jeweils die Ergebnisse zu den Re-Myokardinfarkten insgesamt dargestellt werden.

In der CLARITY- und der COMMIT-Studie waren Re-Myokardinfarkte unter anderem eine Komponente eines primären Endpunkts. Soweit sie während des stationären Aufenthalts auftraten, wurden sie in der CLARITY-Studie vollständig, in der COMMIT-Studie zum Teil von einem unabhängigen Komitee validiert. Für die CLARITY-Studie standen Daten zu beiden Behandlungszeiträumen zur Verfügung, für die COMMIT-Studie nur für den gesamten stationären Aufenthalt.

In Dogan 2005 waren Re-Infarkte ein prädefinierter sekundärer Endpunkt, in Sulimov 2006 ebenfalls eine Komponente des primären Endpunktes. In diesen beiden Studien wurden die Re-Infarkte nicht durch ein externes Komitee bewertet.

Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Re-Myokardinfarkte – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	44/1752 (2,5%)	62/1739 (3,6%)	0,70 [0,47-1,04]; p=0,077	Komponente des primären Endpunkts	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	1/42 (2,3%)	1/36 (2,8%)	k.A.; p=0,98	prädefinierter Endpunkt	nein
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	Komponente des primären Endpunkts	nein
gesamt					
CLARITY	72/1752 (4,1%)	102/1739 (5,9%)	0,69 [0,50-0,94]; p=0,018	Komponente des primären Endpunkts	unklar ^a
COMMIT	479/22.961 (2,1%)	553/22.891 (2,4%)	0,86 [0,76-0,92]; p=0,02	Komponente des primären Endpunkts	teilweise ^b
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	„nicht signifikant“	Komponente des primären Endpunkts	nein
<p>a: Unklar, ob die mittels telefonischem Follow-Up erhaltenen Angaben zusätzlich validiert wurden. b: Jeweils 10 schwerwiegende Ereignisse wurden je Zentrum validiert.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Zeitraum „früh“

In der CLARITY-Studie traten Re-Myokardinfarkte in der frühen Behandlungsphase unter Clopidogrel plus ASS numerisch auffällig, aber nicht statistisch signifikant seltener auf als unter Placebo plus ASS. In Dogan 2005 trat jeweils 1 Ereignis in beiden Behandlungsgruppen auf. Für die COMMIT-Studie und Sulimov 2006 lagen keine Daten vor. Abbildung 5 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse. Die Ergebnisse der CLARITY-Studie werden durch die der Studie Dogan 2005 praktisch nicht beeinflusst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

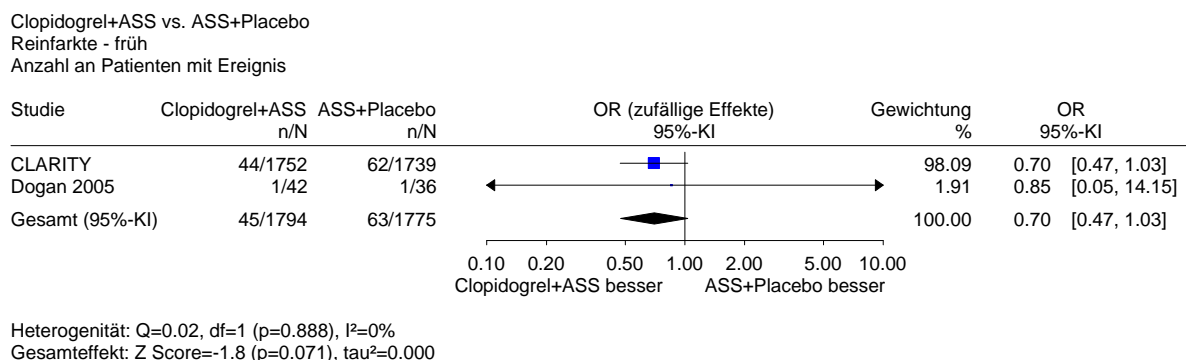
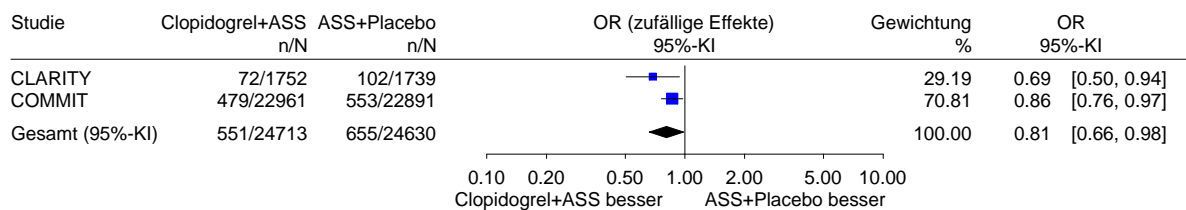


Abbildung 5: Meta-Analyse zu Re-Myokardinfarkten, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien

Zeitraum „gesamt“

Bis Tag 30 nach Index-Ereignis traten in der CLARITY-Studie Re-Infarkte unter Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant seltener auf als unter Placebo plus ASS (4,1 % vs. 5,9 %; $p=0,018$). Gleiches traf für die COMMIT-Studie zu, bei der sowohl der absolute Gruppenunterschied als auch die Ereignisrate insgesamt geringer waren (2,1 % vs. 2,4 %; $p=0,02$). Für die Studie Sulimov 2006 fand sich lediglich die Angabe, dass es keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied gab. Abbildung 6 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Reinfarkte - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=1.74$, $df=1$ ($p=0.187$), $I^2=42.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.11 ($p=0.034$), $\tau^2=0.011$

Abbildung 6: Meta-Analyse zu Re-Myokardinfarkten nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Bei Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Trotz moderater Heterogenität wurde ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet, da sich die Studienergebnisse qualitativ nicht unterscheiden und zudem Effektschätzer plus Konfidenzintervall der COMMIT-Studie nahezu vollständig innerhalb des Konfidenzintervalls der CLARITY-Studie liegen.

Hinsichtlich fataler Re-Infarkte war der Gruppenunterschied in der COMMIT-Studie nicht statistisch signifikant (0,9 % vs. 1,0 %; $p = 0,46$), hinsichtlich nichtfataler Infarkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (1,2 % vs. 1,4 %; $p = 0,01$). Die höhere Re-Infarktrate (und möglicherweise auch die größere Gruppendifferenz) in der CLARITY-Studie könnte dadurch begründet sein, dass in beiden Behandlungsgruppen viele Patienten (ca. 63 %) noch während des initialen stationären Aufenthalts eine koronare Revaskularisation erhielten (Angioplastie etwa 57 %, Bypass etwa 6 %). Eine konkrete Angabe zu postprozeduralen Infarkten fand sich in den Unterlagen nicht. In Anbetracht dessen, dass sich die Ergebnisse der CLARITY-Studie und der COMMIT-Studie qualitativ nicht unterscheiden, scheint die unterschiedliche Ereignisrate für die Gesamtaussage jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Zusammenfassung

Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten, dass durch die Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber einer Behandlung mit ASS die Re-Myokardinfarktrate allein reduziert wird.

5.3.2.1.4 Koronare Revaskularisationen wegen symptomatischer KHK

Informationen zu koronaren Revaskularisationen ließen sich für 2 der 4 Studien verwerten. Für die COMMIT-Studie fanden sich keine Angaben. Die Angaben in Dogan 2005 waren nicht ausreichend transparent.

Für die CLARITY-Studie waren die Angaben in der Hauptpublikation nicht ausreichend transparent. Es fanden sich zwar Angaben zu koronaren Revaskularisationen, die dringlich durchgeführt wurden, sowie Angaben zu Revaskularisationen aufgrund erneut auftretender Myokardischämie, nicht jedoch Angaben zu koronaren Revaskularisationen insgesamt. Zudem stimmten die Angaben in der Hauptpublikation teilweise nicht mit denen im Studienbericht überein. Es wurde daher auf die Angaben im Studienbericht zurückgegriffen. In diesem fanden sich insbesondere Angaben zu koronaren Revaskularisationen insgesamt sowie Angaben zu Revaskularisationen aufgrund erneut auftretender Myokardischämie für beide Behandlungszeiträume „früh“ und „gesamt“.

In der Publikation Dogan 2005 wurde über dringliche koronare Revaskularisationen während des stationären Aufenthalts berichtet und über Revaskularisationen, die nach der Entlassung durchgeführt wurden. Informationen zu Revaskularisationen insgesamt fanden sich nicht. Ebenso blieb unklar, über welchen Zeitraum poststationär diese Revaskularisationen erfasst wurden, ob die Nachbeobachtung vollständig war etc. Die Angaben in Dogan 2005 waren insgesamt nicht ausreichend transparent und konnten daher nicht verwertet werden.

Die Publikation Sulimov 2006 enthielt Informationen zu koronaren Revaskularisationen über den Studienverlauf. Separate Angaben für den initialen stationären Aufenthalt fanden sich nicht. Die Auswertung der Daten zu koronaren Revaskularisationen war in der Studie nicht prädefiniert; eine Evaluation der Indikationsstellung durch ein unabhängiges Komitee fand nicht statt.

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse im Detail dargestellt. Letztlich beruhen die Informationen zu koronaren Revaskularisationen praktisch ausschließlich auf den Angaben in der CLARITY-Studie. Im weiteren Text werden daher nur diese Daten zu Grunde gelegt.

Tabelle 24: Koronare Revaskularisationen – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
früh			
CLARITY			
gesamt	k.A.	k.A.	k.A.
dringlich	k.A.	k.A.	k.A.
elektiv	k.A.	k.A.	k.A.
wegen erneuter Myokardischämie	43/1752 (2,5%)	55/1739 (3,2%)	0,77 [0,51-1,15]; p=0,204
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.
Dogan 2005	k.A.	k.A.	k.A.
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.
gesamt			
CLARITY			
gesamt	1100/1752 (62,8%)	1086/1739 (62,4%)	1,01 [0,88-1,16]; p=0,838 ^a
dringlich	349/1752 (19,9%)	419/1739 (24,1%)	0,78 [0,67-0,92]; p=0,003 ^a
elektiv	749/1752 (42,8%)	665/1739 (38,2%)	1,21 [1,05-1,38]; p=0,007 ^a
wegen erneuter Myokardischämie	61/1752 (3,5%)	79/1739 (4,5%)	0,76 [0,54-1,06]; p=0,109
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	5/56 (8,9%)	0,20 [0,02-1,81]; p=0,153 ^a
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.			

Bei etwa 2 Drittel der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde eine koronare Revaskularisation durchgeführt; etwa 10 % dieser Patienten erhielten laut Studienbericht eine Bypass-OP. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Dabei waren dringliche Revaskularisationen statistisch signifikant häufiger unter ASS allein erforderlich, elektive Interventionen wurden häufiger unter Clopidogrel plus ASS durchgeführt.

Die konkreten Gründe für dringliche Revaskularisationen wurden nicht im Detail dargestellt (z. B. rezidivierende, persistierende Angina pectoris; kardiale Insuffizienz; Rhythmusstörungen etc.). Allerdings fanden sich zumindest Angaben zu koronaren Revaskularisationen, die wegen erneuter Koronarischämien notwendig wurden. Diese stellten offenbar nur eine kleine Teilmenge aller dringlichen koronaren Revaskularisationen dar. Sowohl während der initialen stationären Behandlung als auch über den gesamten Zeitraum zeigte sich bezüglich dieses Endpunkts ein numerisch auffälliger, statistisch nicht

signifikanter Gruppenunterschied. Die „frühen“, klinisch indizierten koronaren Revaskularisationen sind von denjenigen koronaren Revaskularisationen zu trennen, die in der CLARITY-Studie zwar ebenfalls während des stationären Aufenthalts durchgeführt wurden, jedoch elektiv im Anschluss an die zur Endpunkterhebung (TIMI-Fluss) notwendige Angiografie. Zu welchen Anteilen die „frühen“, klinisch indizierten koronaren Revaskularisationen vor oder nach der Angiografie für die Endpunkterhebung (TIMI-Fluss) auftraten, wurde nicht weiter beschrieben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es einen Hinweis darauf, dass dringliche koronare Revaskularisationen unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS seltener notwendig sind, elektive Revaskularisation aber häufiger durchgeführt werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Kombinationsbehandlung zu weniger koronaren Revaskularisationen insgesamt führt.

5.3.2.1.5 Erneute Koronarischämie

Informationen zu erneut auftretenden Koronarischämien (andere als Myokardinfarkte) boten der Studienbericht zur CLARITY-Studie und die Publikationen Dogan 2005 und Sulimov 2006. Dem Bericht und der Publikation zur COMMIT-Studie waren entsprechende Daten nicht zu entnehmen.

Der Studienbericht der CLARITY-Studie enthielt für beide Zeiträume „früh“ und „gesamt“ Angaben zu erneuten Koronarischämien. Beide Endpunkte waren prädefiniert. Entsprechende Ereignisse, die während des initialen stationären Aufenthalts auftraten, wurden vom unabhängigen Endpunktkomitee validiert. Unklar ist, ob eine solche unabhängige Bewertung auch für Ereignisse durchgeführt wurde, die nach der stationären Entlassung bis zum telefonischen Follow-Up am Tag 30 auftraten.

In Dogan 2005 waren erneute Koronarischämien ein prädefinierter sekundärer Endpunkt; sie wurden jedoch nicht durch ein unabhängiges Komitee validiert.

In Sulimov 2006 waren Rezidiv-Stenokardien (zusammen mit Todesfällen, Re-Infarkten und Blutungskomplikationen) eine Komponente des primären Endpunktes. Die Analysen nur für die Rezidiv-Stenokardien waren allerdings nicht prädefiniert. Eine externe, unabhängige Validierung des Endpunkts fand nicht statt. Angaben fanden sich für diesen Endpunkt auch für den Zeitraum Studienbeginn bis Tag 14. Diese wurden dem Zeitraum „früh“ zugeordnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 im Detail dargestellt.

Tabelle 25: Erneute Koronarischämien – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	56/1752 (3,2%)	66/1739 (3,8%)	0,84 [0,58-1,20]; p=0,332	prädefinierter Endpunkt	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	1/42 (2,3%)	1/36 (2,8%)	k.A.; p=0,98	prädefinierter sekundärer Endpunkt	nein
Sulimov 2006	0 (0%)	k.A. (5,4%)	k.A.; p>0,05	nicht prädefiniert	nein
gesamt					
CLARITY	77/1752 (4,4%)	90/1739 (5,2%)	0,84 [0,61-1,15]; p=0,277	prädefinierter Endpunkt	unklar ^a
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Sulimov 2006	k.A. (6%) ^b	k.A. (43%) ^b	0,08 [0,02-0,28]; p<0,001	Komponente des primären Endpunkts	nein
<p>a: Unklar, ob die mittels telefonischem Follow-Up erhaltenen Angaben zusätzlich validiert wurden. b: Aus Abbildung 3 der Publikation abgelesen.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Zeitraum „früh“

Für keine der Studien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In Anbetracht der geringen Ereigniszahlen in den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt wird allein durch die CLARITY-Studie bestimmt. Auch bezüglich der Unterkategorie der schweren erneuten Koronarischämien zeigte sich laut Studienbericht der CLARITY-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (1,6 % vs. 1,7 %; OR 0,93 mit 95 %-KI 0,55–1,56; $p = 0,769$).

Zeitraum „gesamt“

In der CLARITY-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies galt laut Studienbericht auch für die Unterkategorie der schweren erneuten Koronarischämien (1,9 % vs. 2,3 %; OR 0,84 mit 95 %-KI 0,53–1,33; $p = 0,456$).

In der Studie Sulimov 2006 zeigte sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (4 % vs. 42 %, $p < 0,001$). Allerdings wurde die Studie ohne jede Verblindung und Endpunktvalidierung durchgeführt. Bei einem Endpunkt wie rezidivierenden Stenokardien, bei dem subjektive Bewertungselemente eine erhebliche Rolle spielen können, ist ohne Anwendung dieser Verfahren von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Wegen der bereits bei Betrachtung der Einzelergebnisse erkennbaren starken quantitativen Heterogenität war die Durchführung einer Meta-Analyse der beiden Studien nicht sinnvoll. In Anbetracht dessen, dass die CLARITY-Studie zum einen eine wesentlich höhere Fallzahl hatte und zum anderen eine deutlich höhere Studien- und Berichtsqualität und damit ein geringeres Verzerrungspotenzial als die Studie Sulimov 2006 besitzt, stellt die Studie Sulimov 2006 das Ergebnis der CLARITY-Studie nicht in Frage.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis dafür, dass erneute Koronarischämien (andere als Myokardinfarkte) unter einer Therapie mit Clopidogrel plus ASS seltener auftreten als unter Gabe von ASS allein.

5.3.2.1.6 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

Zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen lagen für keine der Studien zusammenfassende Analysen vor. Die einzelnen Ergebnisse werden daher im Folgenden lediglich beschreibend dargestellt.

Therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen waren in der CLARITY-Studie kein prädefinierter Endpunkt. Informationen gab es für einige Arten von Herzrhythmusstörungen

(z. B. anhaltende Kammertachykardie, Asystolie; AV-Block III. Grades), jedoch keine übergreifende Analyse. Für keine der genannten Herzrhythmusstörungen zeigten sich auffällige numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist unklar, ob diese Ereignisse durch das unabhängige Komitee validiert wurden.

In der COMMIT-Studie stellten Kammerflimmern und „other cardiac arrest“ prädefinierte Endpunkte dar, die wie andere Ereignisse auch von dem unabhängigen Komitee teilweise bewertet wurden. Kammerflimmern trat bei 624 Patienten (2,7 %) unter Clopidogrel plus ASS und bei 655 Patienten (2,9 %) unter ASS plus Placebo auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR 0,95 mit 95 %-KI 0,85–1,06; $p = 0,35$). Der Endpunkt „other cardiac arrest“ trat bei 867 (3,8 %) vs. 913 (4,0 %) der Patienten auf; auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (OR 0,94 mit 95 %-KI 0,86–1,04; $p = 0,24$).

Die Publikation Dogan 2005 enthielt keine Angaben zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen.

In der Publikation zur Studie Sulimov 2006 fanden sich lediglich Angaben zu Reperfusionarrhythmien ohne Angaben einer Therapiebedürftigkeit; diese traten bei 37 Patienten (73 %) unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS und 19 Patienten (34 %) unter ASS allein auf ($p = 0,005$).

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die Studien keinen Hinweis dafür, dass therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen unter einer Therapie mit Clopidogrel plus ASS seltener auftreten als unter Gabe von ASS allein.

5.3.2.1.7 Herzinsuffizienz, kardiogener Schock

Informationen zum Endpunkt „Herzinsuffizienz“ sowie zum Auftreten eines kardiogenen Schocks lagen für die CLARITY-Studie und die COMMIT-Studie vor. Die Publikation Dogan 2005 enthielt nur Informationen zur Herzinsuffizienz, die Publikation Sulimov 2006 weder Angaben zum Auftreten oder der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz noch zum Auftreten eines kardiogenen Schocks. Ob es sich jeweils um eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz oder um die Verschlechterung einer vorbekannten Herzinsuffizienz handelte, ging für keine Studie aus den Unterlagen hervor.

In der CLARITY-Studie waren schwerwiegende Herzinsuffizienz und kardiogener Schock prädefinierte Endpunkte. Die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz erfolgte mittels Auskultation (Rasselgeräusche über > 50 % des Lungenfelds) oder radiologischen Nachweises eines Lungenödems. Ob die Diagnosestellungen für die Ereignisse von dem unabhängigen Komitee validiert wurden, ist unklar. Angaben lagen für den Behandlungszeitraum „früh“ sowie für den gesamten Beobachtungszeitraum vor.

In der COMMIT-Studie waren sowohl Herzinsuffizienz als auch kardiogener Schock prädefinierte Endpunkte. Unter Herzinsuffizienz wurden solche Formen erfasst, die dauerhaft behandelt werden mussten (z. B. mit Diuretika oder Digitalis). Herzinsuffizienz und kardiogener Schock wurden wie andere Ereignisse auch teilweise von einem unabhängigen Komitee validiert.

Auch in Dogan 2006 war Herzinsuffizienz ein prädefinierter Endpunkt; die Diagnosestellung der Herzinsuffizienz wurde aber nicht von einem unabhängigen Komitee validiert.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Herzinsuffizienz und kardiogener Schock – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY					
Herzinsuffizienz ^a	51/1752 (2,9%)	46/1739 (2,6%)	1,12 [0,74-1,68]; p=0,602	prädefinierter Endpunkt	unklar
kardiogener Schock	34/1752 (1,9%)	35/1739 (2,0%)	0,97 [0,60-1,56]; p=0,892	prädefinierter Endpunkt	unklar
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005					
Herzinsuffizienz	2/42 (4,7%)	3/36 (8,3%)	k.A.; p=0,65	prädefinierter Endpunkt	nein
kardiogener Schock	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
gesamt					
CLARITY					
Herzinsuffizienz ^a	69/1752 (3,9%)	77/1739 (4,4%)	0,89 [0,63-1,25]; p=0,499	prädefinierter Endpunkt	unklar
kardiogener Schock	41/1752 (2,3%)	43/1739 (2,5%)	0,95 [0,61-1,46]; p=0,802	prädefinierter Endpunkt	unklar
COMMIT					
Herzinsuffizienz	3033/22.961 (13,2%)	3093/22.891 (13,5%)	0,97 [0,92-1,03]; p=0,34	prädefinierter Endpunkt	<i>teilweise^b</i>
kardiogener Schock	983/22.961 (4,3%)	1043/22.891 (4,6%)	0,94 [0,86-1,02]; p=0,15	prädefinierter Endpunkt	<i>teilweise^b</i>
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
<p>a: Schwerwiegende Herzinsuffizienz; Definition siehe Text. b: Jeweils 10 schwerwiegende Ereignisse wurden je Zentrum validiert.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Zeitraum „früh“

Weder für das Auftreten einer Herzinsuffizienz (2,9 % vs. 2,6 %) noch eines kardiogenen Schocks (1,9 % vs. 2,0 %) während des stationären Aufenthalts zeigte sich in der CLARITY-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies galt auch für das Auftreten einer Herzinsuffizienz in der Studie Dogan 2005. Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur Herzinsuffizienz zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (Abbildung 7).

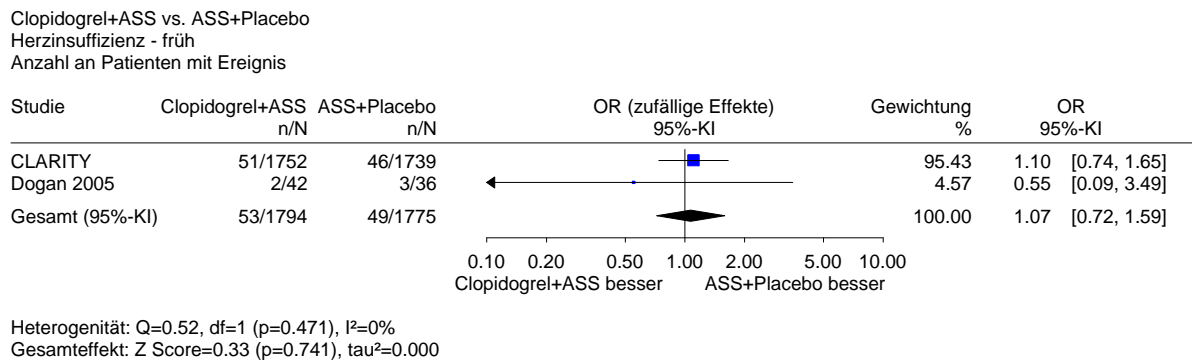
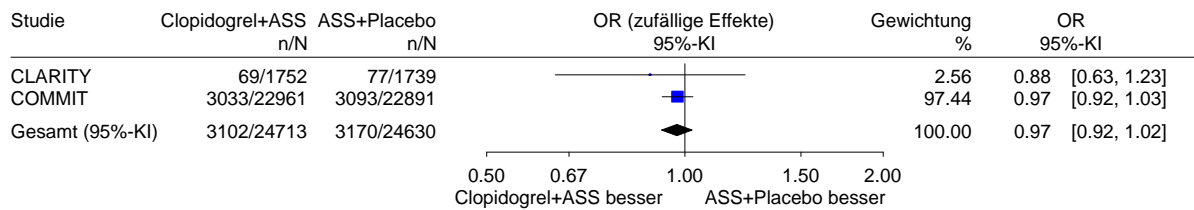


Abbildung 7: Meta-Analyse zur Herzinsuffizienz, Behandlungsphase „früh“ – STEMI-Studien

Zeitraum „gesamt“

Weder in der CLARITY-Studie noch in der COMMIT-Studie zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede für die Endpunkte „Herzinsuffizienz“ und „kardiogener Schock“. Gleiches galt auch jeweils für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse (Abbildung 8 und Abbildung 9). Auffällig war, dass in der COMMIT-Studie insgesamt die Herzinsuffizienzrate deutlich höher war als in der CLARITY-Studie. Dies ist möglicherweise auf die unterschiedliche Endpunktdefinition zurückzuführen (siehe oben). Es ist davon auszugehen, dass in der COMMIT-Studie auch leichtere Fälle einer Herzinsuffizienz (z. B. periphere Ödeme ohne Lungenödem) erfasst wurden.

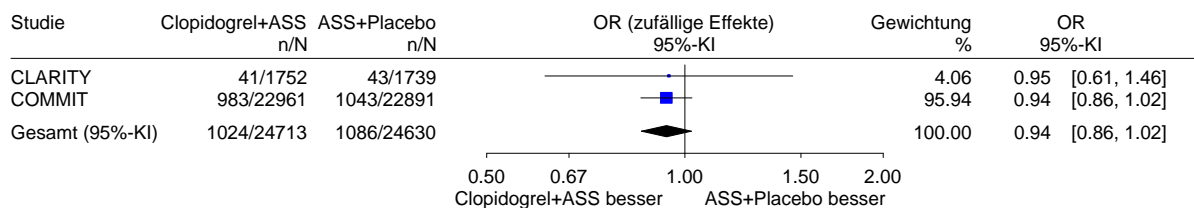
Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Herzinsuffizienz - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=0.31$, $df=1$ ($p=0.575$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=-1.06$ ($p=0.291$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse zur Herzinsuffizienz nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Kardiogener Schock - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.969$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=-1.46$ ($p=0.146$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse zum Endpunkt „kardiogener Schock“ nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis dafür, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS das Risiko für eine Herzinsuffizienz oder für einen kardiogenen Schock gegenüber einer Behandlung mit ASS allein reduziert wird.

5.3.2.1.8 Insulte

Informationen zu Insulten lagen für die Studien CLARITY und COMMIT vor.

In der CLARITY-Studie stellten Insulte einen prädefinierten Sicherheitsendpunkt dar. Erfasst wurden die Gesamtrate zum Zeitpunkt „früh“ und nach 30 Tagen sowie die Rate hämorrhagischer Insulte zum Zeitpunkt „früh“. Bei Auftreten während des initialen stationären Aufenthaltes wurden die Ereignisse von einem unabhängigen Komitee bewertet.

Dies galt auch für zerebrovaskuläre Ereignisse im Rahmen des telefonischen Follow-Up an Tag 30.

In der COMMIT-Studie waren Insulte über den gesamten Beobachtungszeitraum ebenfalls ein prädefinierter Endpunkt. Sie wurden von einem unabhängigen Komitee validiert. Es fand eine Differenzierung hinsichtlich ischämischer und hämorrhagischer Insulte sowie hinsichtlich fataler und nichtfataler Insulte statt. Separate Angaben für den Behandlungszeitraum „früh“ fanden sich nicht.

Die Ergebnisse zur Gesamtrate der Insulte sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Insulte (ischämische und hämorrhagische) – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	10/1733 ^a (0,6%)	21/1719 ^a (1,2%)	0,47 [0,20-1,05]; p=0,048 ^b	prädefinierter Sicherheitsendpunkt	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
gesamt					
CLARITY	16 ^c /1733 (0,9%)	29 ^c /1719 (1,7%)	0,54 [$<0,4-1,05$] ^d ; p=0,052	prädefinierter Sicherheitsendpunkt	ja
COMMIT	217/22.961 (0,9%)	250/22.891 (1,1%)	0,86 [0,72-1,03]; p=0,11	prädefinierter Endpunkt	teilweise ^e
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
<p>a: Angaben für „Safety“-Population der CLARITY-Studie. b: Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert beruht vermutlich auf unterschiedlichen exakten Berechnungsverfahren. Eigene Berechnung mittels asymptotischer Verfahren liefert p = 0,050 mit 95%-KI 0,22–0,999. c: Patientenzahlen errechnet aus %-Angaben unter Berücksichtigung des Odds Ratio. d: Konfidenzintervall geschätzt aus Abbildung der Hauptpublikation der CLARITY-Studie. e: Jeweils 10 schwerwiegende Ereignisse wurden je Zentrum validiert.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

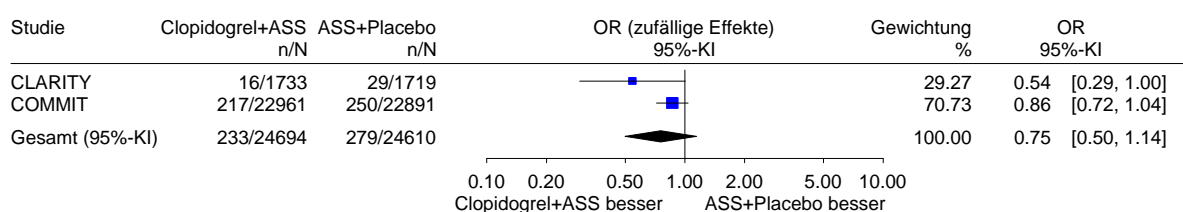
Zeitraum „früh“

Laut Studienbericht trat in der CLARITY-Studie während des stationären Aufenthalts bei 10 (0,6 %) der Patienten unter Clopidogrel plus ASS und bei 21 (1,2 %) der Patienten unter Placebo plus ASS ein Insult auf, davon waren 8 bzw. 12 Insulte hämorrhagischer Natur. Die Angaben zur statistischen Signifikanz waren im Studienbericht zwischen p-Wert und Konfidenzintervall widersprüchlich. Vermutlich beruhen die Werte jeweils auf unterschiedlichen Berechnungsverfahren. Bei eigener Berechnung mittels asymptotischer Verfahren betrug der p-Wert 0,050, das 95 %-KI zum OR 0,22–0,999. Letztlich bleibt unklar, ob formal von statistischer Signifikanz gesprochen werden kann. In Anbetracht dessen, dass 1 Ereignis mehr oder weniger in einer der beiden Behandlungsgruppen das Ergebnis qualitativ ändern kann, ist es aber ohnehin nicht als robust anzusehen.

Zeitraum „gesamt“

Sowohl in der CLARITY-Studie als auch in der COMMIT-Studie zeigte sich ein auffälliger numerischer Unterschied hinsichtlich der Insultrate zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Das Ergebnis war in beiden Studien nicht statistisch signifikant. Für die CLARITY-Studie fand sich für den Zeitraum „gesamt“ keine Unterteilung der Insulte hinsichtlich ihrer Genese. In der COMMIT-Studie zeigten sich für die Unterkategorien der fatalen (0,4 % vs. 0,5 %; $p = 0,19$), nichtfatalen (0,6 % vs. 0,6 %; $p = 0,33$), ischämischen (0,7 % vs. 0,8 %; $p = 0,10$) und hämorrhagischen (0,2 % vs. 0,2 %; $p = 0,90$) Insulte jeweils keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Abbildung 10 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamtrate der Insulte.

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Insulte
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=2.02$, $df=1$ ($p=0.155$), $I^2=50.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.33 ($p=0.182$), $\tau^2=0.054$

Abbildung 10: Meta-Analyse zur Insultrate nach 30 Tagen (Modell mit zufälligen Effekten) – STEMI-Studien

Bei Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei deutlicher statistischer Heterogenität. In Anbetracht dessen, dass das Ergebnis der COMMIT-Studie (Schätzer einschließlich Konfidenzintervall)

nahezu vollständig innerhalb des Konfidenzintervalls der CLARITY-Studie liegt, erscheint es nicht ausgeschlossen, dass im vorliegenden Fall von festen Effekten ausgegangen werden kann. Es wurde daher ergänzend eine Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten berechnet (Abbildung 11). Dieses zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Anbetracht der fehlenden Robustheit des Ergebnisses bei allerdings konsistenter Effektrichtung kann hieraus ein Hinweis, nicht jedoch ein Beleg für einen Effekt der Kombinationsbehandlung auf das Insultrisiko abgeleitet werden.

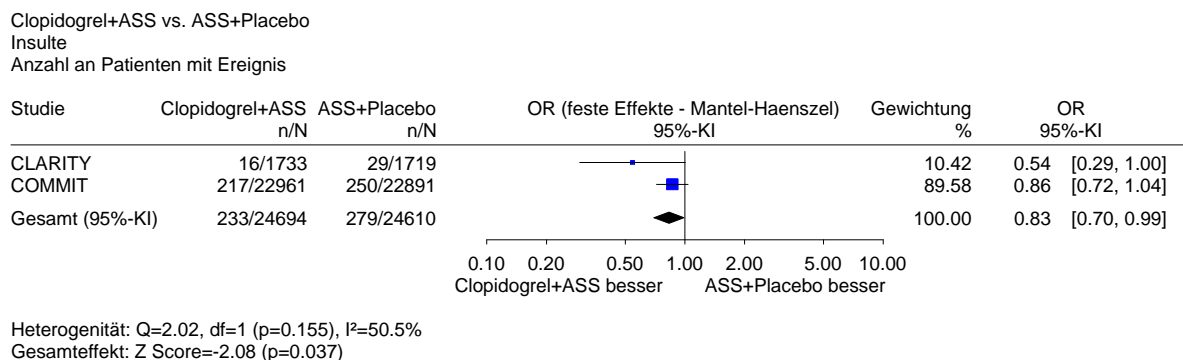


Abbildung 11: Meta-Analyse zur Insultrate nach 30 Tagen (Modell mit festen Effekten) – STEMI-Studien

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis dafür, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS das Insultrisiko gegenüber einer Behandlung mit ASS allein reduziert wird.

5.3.2.1.9 Kombinerter Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“

Der kombinierte Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ stellte den zweiten coprimären Endpunkt der COMMIT-Studie dar. Die einzelnen Komponenten des Endpunktes wurden von dem unabhängigen Endpunktkomitee zumindest teilweise validiert. Die übrigen Studien boten zu diesem Endpunkt keine Informationen.

Ereignisse im Sinne dieses Endpunktes traten in der COMMIT-Studie unter Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant seltener auf als unter Placebo plus ASS (9,2 % vs. 10,1 %; OR 0,91 mit 95 %-KI 0,86–0,97; $p = 0,002$). Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wegen der Definition von 2 primären Endpunkten wurde nicht vorgenommen. Allerdings wäre das Ergebnis für diesen Endpunkt auch dann noch statistisch signifikant, wenn eine (konservative) Absenkung des Signifikanzniveaus nach dem Bonferoni-Verfahren (auf einen Alpha-Fehler von 0,025) vorgenommen würde. Die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten des Endpunktes

waren kongruent zum Gesamtergebnis, d. h. es zeigte sich in allen Komponenten jeweils ein zumindest numerisch auffälliger Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Die weitaus überwiegende Zahl der Ereignisse des kombinierten Endpunkts ist nach den Einzelergebnissen auf Todesfälle zurückzuführen. Gerade bei diesen ist jedoch in Zusammenschau mit den Ergebnissen der CLARITY-Studie die Übertragbarkeit auf die hiesige Behandlungssituation unklar (siehe Abschnitt 5.3.2.1.1). Selbiges gilt damit auch für den kombinierten Endpunkt.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der COMMIT-Studie zwar, dass der kombinierte Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ unter der Gabe von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS günstig beeinflusst wird. Die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die hiesige Behandlungssituation ist jedoch unklar.

5.3.2.1.10 Kombierter Endpunkt „TIMI-Fluss 0-1, Tod oder Re-Infarkt“

Der kombinierte Endpunkt „TIMI-Fluss 0-1 bei Angiografie an Tag 3-8 oder Tod oder Re-Infarkt vor Angiografie“ stellte den primären Endpunkt der CLARITY-Studie dar. Die klinischen Komponenten des Endpunkts wurden von dem unabhängigen Evaluationskomitee validiert, die Angiografiebefunde zentral und verblindet in dem TIMI-Angiografie-Labor. Die übrigen Studien boten zu diesem Endpunkt keine Informationen.

Ereignisse im Sinne dieses kombinierten Endpunktes traten unter der Gabe von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zur Gabe von Placebo plus ASS statistisch signifikant seltener auf (15,0 % vs. 21,7 %; OR 0,64 mit 95 %-KI 0,53–0,76; $p < 0,001$). Sowohl hinsichtlich der klinischen Wertigkeit als auch hinsichtlich des Ergebnisses unterschieden sich die Einzelkomponenten allerdings erheblich. Das Gesamtergebnis beruht insbesondere auf einem Unterschied in der Komponente „TIMI-Fluss 0-1“ (11,7 % vs. 18,4 %), die hinsichtlich ihrer Relevanz zu hinterfragen ist (siehe auch Kapitel 6). Darüber hinaus zeigten sich für die beiden anderen Komponenten „Tod“ und „Re-Infarkt“ jeweils keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, für die Komponente „Tod“ war, wenn überhaupt, ein numerischer Unterschied zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung zu beobachten.

Zusammenfassend wurde damit in der CLARITY-Studie der kombinierte Endpunkt „TIMI-Fluss 0-1 bei Angiografie an Tag 3-8 oder Tod oder Re-Infarkt vor Angiografie“ durch Gabe von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS zwar günstig beeinflusst. Eine Aussage zum Nutzen im Sinne des vorliegenden Berichts lässt sich daraus jedoch nicht ableiten.

5.3.2.1.11 Blutungskomplikationen

In allen 4 eingeschlossenen Studien war die Erfassung von Blutungsraten prädefiniert, in keiner Studie waren Blutungen jedoch primärer Endpunkt. In der CLARITY-Studie und in der COMMIT-Studie stellten Blutungskomplikationen zuvor festgelegte Sicherheitskriterien

dar. In der Studie Dogan 2005 waren Blutungen ein prädefiniertes sekundäres Zielkriterium. In der Studie Sulimov 2006 bildeten Blutungskomplikationen eine Komponente des primären Endpunktes.

Es erscheint sinnvoll und geht konform mit den üblichen Darstellungen in der Literatur. Blutungskomplikationen in fatale, intrakranielle, „major“ und „minor“ Blutungen zu unterscheiden. Auch die Raten von Blutungskomplikationen insgesamt werden dargestellt. Gerade die Definition für „major“ und „minor“ Blutungen war in den hier zu beurteilenden Studien nicht identisch; hierauf wird an den entsprechenden Stellen eingegangen. Sofern Angaben zu validierten und nicht validierten Blutungskomplikationen innerhalb einer Studie verfügbar waren, werden dabei nur die Ergebnisse zu validierten Ereignissen dargestellt.

Fatale Blutungen

Fatale Blutungen waren in allen 4 Studien ein prädefinierter Endpunkt, zum Teil als Komponente eines primären Endpunkts. In der CLARITY-Studie und in der COMMIT-Studie (teilweise) wurden die Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee validiert, in den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 dagegen nicht.

Für die CLARITY-Studie fanden sich nur Angaben zum Behandlungszeitraum „gesamt“. Für den Zeitraum „früh“ verblieben damit nur Ergebnisse aus der Studie Dogan 2005 (0 Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen), weshalb im Folgenden nur die Ergebnisse zum Zeitraum „gesamt“ dargestellt werden. Tabelle 28 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 28: Fatale Blutungen – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
gesamt			
CLARITY	<i>13/1733 (0,8%)</i>	<i>10/1719 (0,6%)</i>	1,29 [0,56-2,95]; p=0,544 ^a
COMMIT	<i>73/22.961 (0,32%)</i>	<i>74/22.891 (0,32%)</i>	0,98 [0,71-1,35] ^a ; p=0,92
Sulimov 2006	<i>0/51 (0%)</i>	<i>0/51 (0%)</i>	-
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten			

Die Rate an fatalen Blutungen war insgesamt gering. In der CLARITY-Studie, bei der als einzige im Rahmen des Studienkonzeptes eine invasive Maßnahme (Kontrollangiografie; ggf. Angioplastie oder koronarer Bypass) vorgesehen war, lag die Inzidenz insgesamt höher als in

der COMMIT-Studie. Allerdings war auch der Beobachtungszeitraum länger. Numerisch war in den 3 Studien die Rate der fatalen Blutungen in den beiden Therapiegruppen vergleichbar; ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in keiner der Studien.

Intrakranielle Blutungen

Zu intrakraniellen Blutungen fanden sich nur für die Studie Dogan 2005 keine Angaben. In den übrigen 3 Studien waren diese Blutungskomplikationen prädefinierte Endpunkte, allerdings wiederum mit unterschiedlichen Arten der Erfassung. In der CLARITY-Studie und in der COMMIT-Studie wurden die Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee validiert, in der Studie Sulimov 2006 dagegen nicht.

Wie in Abschnitt 5.3.2.1.8 bereits erwähnt, zeigten sich in den beiden Studien CLARITY und COMMIT keine Gruppenunterschiede bei insgesamt sehr niedriger Ereignisrate. Auch in der Studie Sulimov 2006 trat nur ein Ereignis auf (unter Clopidogrel plus ASS).

Schwerwiegende („major“) Blutungen

Informationen zu schwerwiegenden Blutungen fanden sich für alle 4 Studien. Ihre Erfassung war ebenfalls in allen 4 Studien prädefiniert. In der CLARITY- und in der COMMIT-Studie waren schwerwiegende Blutungen jeweils der primäre Sicherheitsendpunkt. In Sulimov 2006 waren Blutungskomplikationen eine Komponente des primären Endpunktes. Die Ergebnisse zu schwerwiegenden Blutungen wurden nur in der CLARITY- und in der COMMIT-Studie (teilweise) durch ein unabhängiges Komitee validiert. Dies galt auch für die mittels telefonischem Follow-Up nach 30 Tagen erhobenen Daten in der CLARITY-Studie.

„Major“ Blutungen waren in den Studien unterschiedlich definiert. In der CLARITY-Studie fanden die TIMI-Kriterien Verwendung (intrakranielle Blutungen und Blutungen mit einem relevanten Hämoglobin- oder Hämatokrit-Abfall; siehe auch Abschnitt 5.2.2.1). In der COMMIT-Studie wurden alle zerebralen Blutungen, alle fatalen Blutungen sowie alle nichtzerebralen nichtfatalen transfusionspflichtigen Blutungen als schwerwiegend bezeichnet. In den Publikationen zu den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 wurde der Begriff „major“ Blutungen nicht explizit erwähnt; eine Blutung mit Transfusionsbedarf in Dogan 2005 und ein hämorrhagischer Insult in Sulimov 2006 jeweils in der Clopidogrel-Gruppe wurden für den vorliegenden Bericht als schwerwiegende Blutung gewertet.

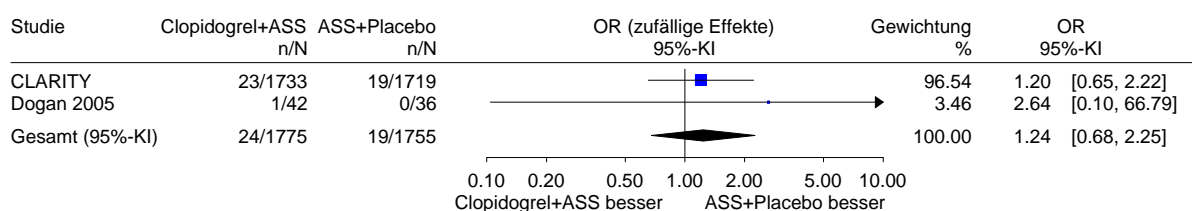
Die Ergebnisse sind Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Schwerwiegende („major“) Blutungen – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	23/1733 (1,3%)	19/1719 (1,1%)	1,20 [0,62-2,35]; p=0,64	primärer Sicherheitsendpunkt	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	1/42 (2,3%)	0/36 (0%)	k.A.	prädefinierter Endpunkt	nein
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
gesamt					
CLARITY	33/1733 (1,9%)	30/1719 (1,7%)	1,09 [0,66-1,80] ^a ; p=0,59	primärer Sicherheitsendpunkt	ja
COMMIT	134/22.961 (0,58%)	125/22.891 (0,55%)	1,07 [0,84-1,36]; p=0,59	primärer Sicherheitsendpunkt	teilweise ^b
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	0/56 (0%)	k.A.	Komponente des primären Endpunkts	nein
<p>a: Eigene Berechnung. b: Jeweils 10 schwerwiegende Ereignisse wurden je Zentrum validiert.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.</p>					

Die Ereignisrate war in allen Studien gering. In der COMMIT-Studie war die Ereignisrate zudem insgesamt deutlich geringer als in der CLARITY-Studie, was vermutlich durch die „strengere“ Definition einer schwerwiegenden Blutung in der COMMIT-Studie bedingt ist. Auch wenn in jeder Studie die Ereignisrate unter der Kombinationsbehandlung jeweils numerisch höher war, so war dieser Unterschied in keinem Fall statistisch signifikant und auch nicht numerisch auffällig. Dies galt auch für die metaanalytischen Zusammenfassungen der Ergebnisse, jeweils für den Zeitraum „früh“ (Abbildung 12) und „gesamt“ (Abbildung 13).

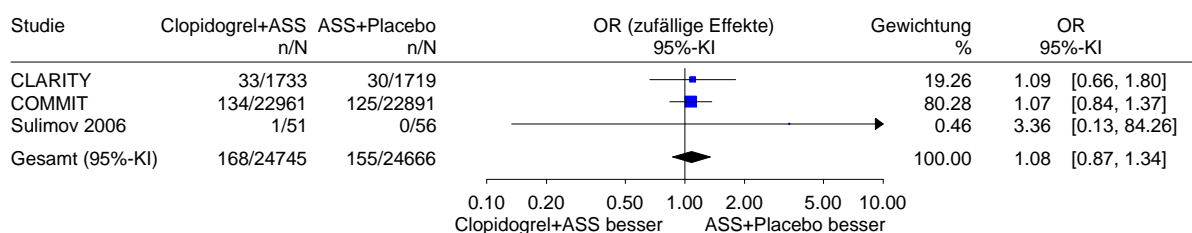
Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Major Blutungen - früh
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=1$ ($p=0.640$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.69 ($p=0.488$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 12: Meta-Analyse zu schwerwiegenden Blutungen, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Major Blutungen - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=0.48$, $df=2$ ($p=0.785$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.68 ($p=0.494$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 13: Meta-Analyse zu schwerwiegenden Blutungen nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Nicht schwerwiegende („minor“) Blutungen

Für alle 4 Studien fanden sich Informationen zu nicht schwerwiegenden („minor“) Blutungen. Sie wurden jeweils im Sinne von prädefinierten Endpunkten erfasst, allerdings in unterschiedlicher Art und Weise. In der CLARITY-Studie wurden Blutungen für beide Zeiträume „früh“ und „gesamt“ validiert. In der COMMIT-Studie wurden nicht schwerwiegende Blutungen offensichtlich nicht validiert, ebenso nicht in den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006.

In der CLARITY-Studie wurden „minor“ Blutungen entsprechend der TIMI-Kriterien definiert (symptomatische, nichtzerebrale Blutungen mit moderater Veränderung des Hämoglobin- oder Hamatokrit-Wertes). In der COMMIT-Studie fanden sich Angaben zu „nichtzerebralen, nicht schwerwiegenden“ Blutungen, die im Folgenden als „minor“ Blutungskomplikationen aufgeführt werden. Aus der Studie Dogan 2005 wurden leichte Blutungen (ohne hämodynamische Beeinträchtigung oder Transfusionsbedarf) als nicht schwerwiegend gewertet, aus der Studie Sulimov 2006 eine Hautblutung in der Clopidogrel-Gruppe.

Die Ergebnisse sind Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Nicht schwerwiegende („minor“) Blutungen – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
früh					
CLARITY	17/1733 (1,0%)	9/1719 (0,5%)	1,88 [0,84-4,23] ^a ; p=0,17	prädefinierter Endpunkt	ja
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Dogan 2005	3/42 (7,1%)	3/36 (8,3%)	k.A.; p=0,99	prädefinierter Endpunkt	nein
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
gesamt					
CLARITY	27/1733 (1,6%)	16/1719 (0,9%)	1,68 [0,90-3,14] ^a ; p=0,12	prädefinierter Endpunkt	ja
COMMIT	831/22.961 (3,6%)	721/22.891 (3,1%)	1,15 [1,04-1,28]; p=0,005	prädefinierter Endpunkt	nein
Sulimov 2006	1/51 (2,0%)	0/56 (0%)	k.A.	Komponente des primären Endpunkts	nein
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.					

In den beiden wesentlichen Studien CLARITY und COMMIT traten nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS häufiger auf. Der Unterschied war in der CLARITY-Studie für beide Zeiträume numerisch auffällig, aber statistisch nicht signifikant; in der COMMIT-Studie war der Unterschied statistisch signifikant. Die metaanalytische Auswertung zeigte für den Zeitraum „früh“ einen auffälligen numerischen Unterschied ohne statistische Signifikanz (Abbildung 14). Für den gesamten Zeitraum war der Unterschied statistisch signifikant bei homogener Studienlage (Abbildung 15).

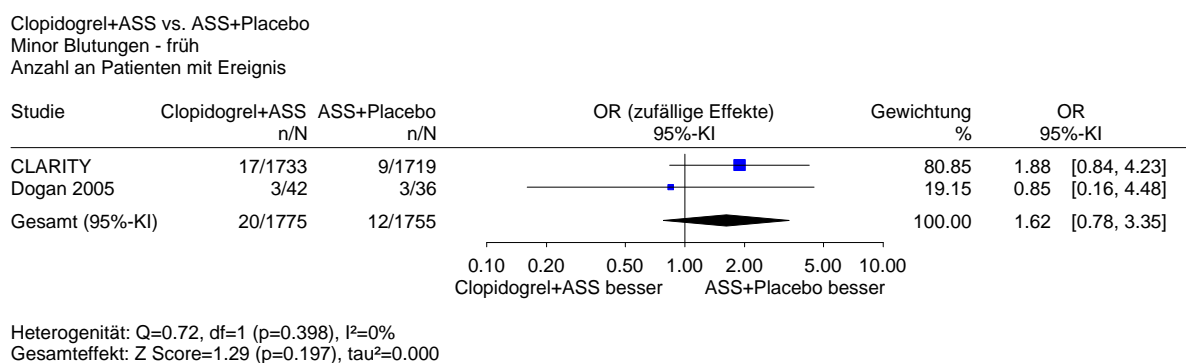


Abbildung 14: Meta-Analyse zu nicht schwerwiegenden Blutungen, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien

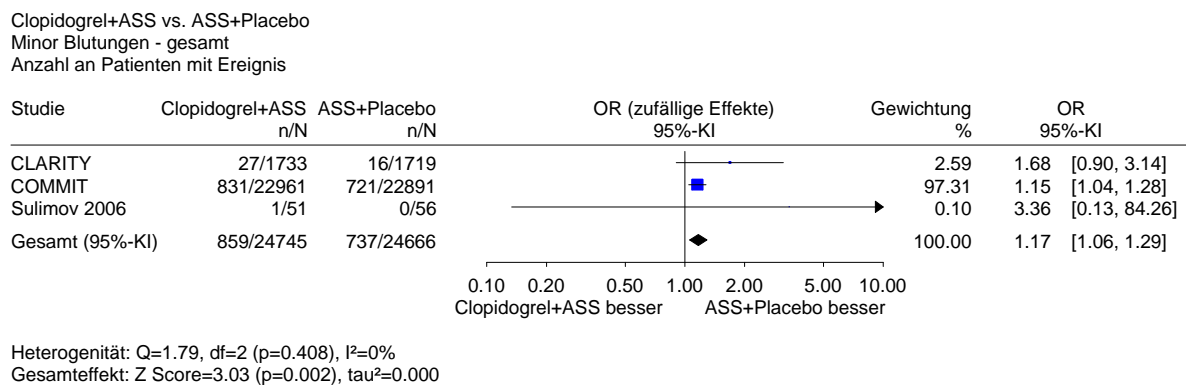


Abbildung 15: Meta-Analyse zu nicht schwerwiegenden Blutungen nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Betrachtet man die einzelnen Studienergebnisse, so ist der Gruppenunterschied beim Zeitraum „gesamt“ praktisch allein auf die COMMIT-Studie zurückzuführen. In dieser betrug der Gruppenunterschied 0,5 % (3,6 % vs. 3,1 %). Die Ereignisrate war in der COMMIT-

Studie insgesamt deutlich höher als in der CLARITY-Studie. Analog zu den Ausführungen zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen ist dies möglicherweise durch die unterschiedlichen Definitionen hinsichtlich des Schweregrades von Blutungskomplikationen bedingt. Dies bedeutet auch, dass unter den nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen der COMMIT-Studie auch solche erfasst wurden, die in der CLARITY-Studie als schwerwiegend bezeichnet wurden. Ob sich bei identischer Definition des Schweregrades die Aussagen hinsichtlich schwerwiegender Blutungskomplikationen ändern würden, ist unklar. Entsprechende Auswertungen lagen für die COMMIT-Studie nicht vor.

Blutungskomplikationen insgesamt

Für 3 der 4 Studien fanden sich Informationen zu Blutungskomplikationen insgesamt (CLARITY, Dogan 2005, Sulimov 2006). Sie setzten sich aus Blutungen unterschiedlichen Schweregrades zusammen. Die Art und Weise der Erfassung sowie Angaben zur Validierung solcher Ereignisse finden sich in den vorhergehenden Abschnitten. Für die COMMIT-Studie lagen nur Angaben für nichtzerebrale Blutungen insgesamt (major und minor) vor. Da die zerebralen Blutungen mit jeweils 0,2 % in beiden Behandlungsgruppen gleich verteilt waren und zudem vergleichsweise selten vorkamen, ist nicht davon auszugehen, dass die Gesamtergebnisse hierdurch relevant verzerrt werden.

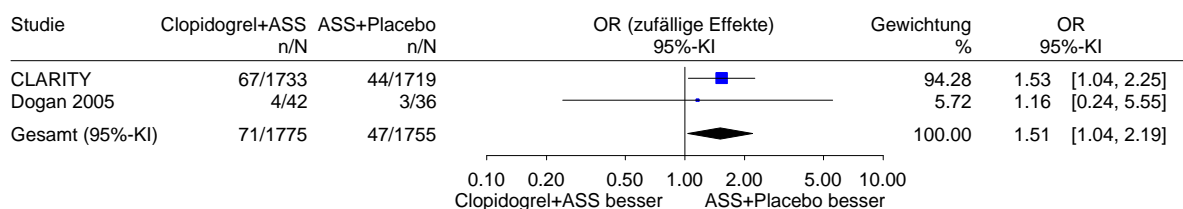
Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Blutungskomplikationen insgesamt – STEMI-Studien

Zeitraum Studie	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
früh			
CLARITY	67/1733 (3,9%)	44/1719 (2,6%)	1,53 [1,04-2,25]; p=0,031 ^a
COMMIT	k.A.	k.A.	k.A.
Dogan 2005	4/42 (9,5%)	3/36 (8,3%)	k.A.; p=0,98
Sulimov 2006	k.A.	k.A.	k.A.
gesamt			
CLARITY	103/1733 (5,9%)	74/1719 (4,3%)	1,40 [1,03-1,91]; p=0,030 ^a
COMMIT	896/22.961 (3,9%)	777/22.891 (3,4%)	1,16 [1,05-1,27]; p=0,004
Sulimov 2006	2/51 (3,9%)	0/51 (0%)	k.A.
a: Eigene Berechnung. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben. kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.			

In den beiden wesentlichen Studien CLARITY und COMMIT traten Blutungskomplikationen insgesamt unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS häufiger auf. Der Unterschied war in beiden Studien statistisch signifikant. Dies galt auch für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse, sowohl für den Zeitraum „früh“ (Abbildung 16) als auch für den Zeitraum „gesamt“ (Abbildung 17).

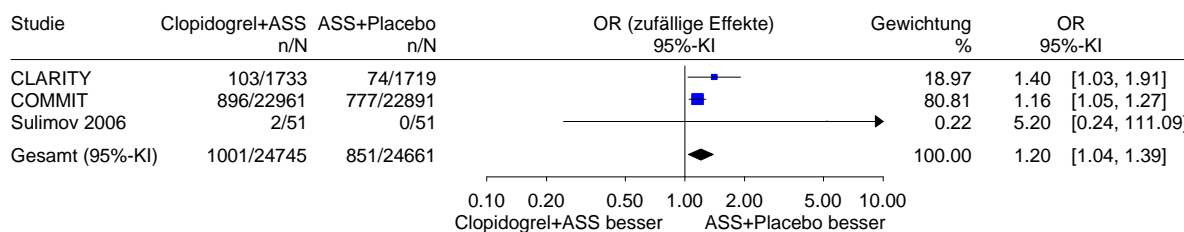
Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Blutungskomplikationen - früh
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: Q=0.11, df=1 (p=0.735), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.14 (p=0.032), tau²=0.000

Abbildung 16: Meta-Analyse zu Blutungskomplikationen insgesamt, Zeitraum „früh“ – STEMI-Studien

Clopidogrel+ASS vs. ASS+Placebo
Blutungskomplikationen - gesamt
Anzahl an Patienten mit Ereignis



Heterogenität: $Q=2.32$, $df=2$ ($p=0.314$), $I^2=13.7\%$
Gesamteffekt: Z Score= 2.51 ($p=0.012$), $\tau^2=0.004$

Abbildung 17: Meta-Analyse zu Blutungskomplikationen insgesamt, Zeitraum: nach 30 Tagen – STEMI-Studien

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend ergab sich aus den vorliegenden Daten der Beleg, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS Blutungskomplikationen häufiger auftreten als unter einer Behandlung mit ASS allein. Dies ist bedingt durch das gehäufte Auftreten nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass fatale, zerebrale oder andere schwerwiegende Blutungskomplikationen häufiger auftreten.

5.3.2.1.12 Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei der Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Clopidogrel plus ASS stehen von der Relevanz und von der zu erwartenden Häufigkeit Blutungskomplikationen ganz im Vordergrund. Daten zu anderen Risikoaspekten wurden in den Studien zwar auch erhoben, überwiegend jedoch nur als ein nachrangiges Ziel im Rahmen der Sicherheitsevaluation.

Zur allgemeinen Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt, zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse sowie zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse herangezogen. Zu den übrigen, im Abschnitt 4.1.3 explizit angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Ergebnisse berücksichtigt, sofern Informationen zur Kategorie „schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ vorlagen. Deren Erfassung im Rahmen der Sicherheitsevaluation kann zum einen als weitgehend valide angesehen werden, zum anderen sind solche Ereignisse als „patientenrelevant“ anzusehen. Berücksichtigt wurden jeweils die Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studien.

Für Dogan 2005 und Sulimov 2006 lagen kaum Angaben zu anderen unerwünschten Ereignissen als Blutungskomplikationen vor. Sie werden deshalb im Weiteren auch nicht mehr aufgeführt.

In der COMMIT-Studie wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse solche Ereignisse registriert, die das Kriterium „schwerwiegend“ erfüllten und die nicht aufgrund der Erkrankung (ischämische Ereignisse) oder der Therapie (Blutungskomplikationen) zu erwarten waren. Solche Ereignisse traten in der COMMIT-Studie nicht auf. Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse fanden sich für die COMMIT-Studie ebenfalls keine Angaben, weder in der Publikation noch im Studienbericht. Somit verblieben aus der COMMIT-Studie lediglich Informationen zur Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Diesbezüglich zeigte sich weder ein statistisch signifikanter noch ein numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (549 [2,4 %] unter Clopidogrel plus ASS vs. 494 [2,2 %] unter ASS plus Placebo; $p = 0,10$ [eigene Berechnung]).

Damit stützen sich die Aussagen zu den weiteren unerwünschten Arzneimittelwirkungen allein auf die CLARITY-Studie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Sonstige unerwünschte Ereignisse – CLARITY-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (1733 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1719 Patienten) n (%)	OR [95% KI]; p-Wert ^a
SUE	431 (24,9%)	452 (26,3%)	0,93 [0,80-1,08]; p=0,338 ^b
Studienabbruch wegen UE	119 (6,9%)	147 (8,6%)	0,79 [0,61-1,01]; p=0,064 ^b
Gesamtrate UE	983 (56,7%)	981 (57,1%)	0,99 [0,86-1,13]; p=0,838 ^b
Blutbildveränderungen			
Neutropenie (SUE)	0 (0%)	0 (0%)	
Thrombozytopenie (SUE)	10 (0,6%)	13 (0,8%)	
Gastrointestinale Beschwerden ^c			
Gesamtrate SUE	7 (0,4%)	10 (0,6%)	
Allergische Reaktionen ^d			
Störwirkungen an der Haut (SUE)	2 (0,1%)	0 (0%)	
Nierenfunktionseinschränkungen ^e			
Gesamtrate SUE	5 (0,3%)	9 (0,5%)	

a: Angabe nur bei auffälligen numerischen Unterschieden und nur für SUE und Studienabbrüche.
b: Eigene Berechnung.
c: Abgabe aller Ereignisse der Organklasse „gastro-intestinal system disorders“.
d: Lediglich Angabe für „Störwirkungen an der Haut“ (Organklasse „skin and appendage disorders“), da Allergien keine eigene Organklasse darstellen und eine gemeinsame Auswertung für Allergien nicht vorlag.
e: Angabe aller Ereignisse der Organklasse „urinary system disorders“.
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. UE: unerwünschtes Ereignis.
kursiv: Angabe laut Studienbericht; Angaben in den Publikationen nicht oder nicht vollständig enthalten.

In keiner der Kategorien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Endpunkts „Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse“, zeigte sich ein auffälliger numerischer Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Unter diesen Studienabbrechern wurden auch solche geführt, die wegen ischämischer Ereignisse oder Blutungskomplikationen die Studie abbrachen. In Anbetracht dessen und aufgrund der Tatsache, dass sich in der COMMIT-Studie, wenn überhaupt, ein numerischer Unterschied zu Ungunsten der Kombinationsbehandlung zeigte, lässt sich aus der CLARITY-Studie kein Hinweis auf einen Unterschied hinsichtlich des Schadenpotenzials der beiden Behandlungsoptionen ableiten.

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise dafür, dass die Kombinationsbehandlung zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen (andere als Blutungskomplikationen) führt als die Behandlung mit ASS allein.

5.3.2.1.13 Hospitalisierungsrate

In den Publikationen zur CLARITY-Studie, zur COMMIT-Studie und zu den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 fanden sich keine Informationen zur Rate an Hospitalisierungen insgesamt, aus vaskulären Gründen oder wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Es fanden sich in den Publikationen auch keine Angaben dazu, ob sich die Länge der stationären Aufenthalte zur Behandlung des Index-STEMI zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen in den Studien unterschied.

5.3.2.1.14 Sonstige Zielkriterien einschließlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

In den Publikationen zur CLARITY-Studie, zur COMMIT-Studie und zu den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 fanden sich keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Therapiezufriedenheit, zur Belastungsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit der Patienten, zur Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit oder zur Fähigkeit der Patienten, die üblichen Alltagsaktivitäten adäquat bewältigen zu können.

Zu einzelnen dieser Zielkriterien (z. B. Belastungsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit, Alltagsaktivitäten) sind den Studien allenfalls indirekte Informationen zu entnehmen: es ergaben sich insgesamt keine Hinweise, dass die Raten der Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Abschnitt 5.3.2.1.7) oder mit rezidivierenden koronaren Ischämien (Abschnitt 5.3.2.1.5) nach dem akuten STEMI unter Clopidogrel plus ASS geringer waren als unter ASS allein.

5.3.2.2 Subgruppenanalysen

Im Folgenden wird dargestellt, welche Aussagen in Hinblick auf die vorab im Berichtsplan definierten Untergruppen (siehe Abschnitt 4.4.5) möglich waren. Besonderes Augenmerk wird dabei solchen Subgruppen gewidmet, die sich durch die Anwendung bestimmter medikamentöser (z. B. Fibrinolytika; Heparin-Therapie) oder anderer Begleitbehandlungen (z. B. PCI) definieren. Zu einzelnen solcher Subgruppen lagen gesondert publizierte Sekundäranalysen der CLARITY-Studie vor [40,42].

Den Studien Dogan 2005 und Sulimov 2006 waren keine Informationen zu Ergebnissen in speziellen Subgruppen zu entnehmen. Sie werden im Weiteren nicht mehr erwähnt.

Für die CLARITY-Studie lagen im Studienbericht Subgruppenanalysen bezüglich des primären kombinierten Endpunkt (TIMI-Fluss 0-1, Tod oder Re-Infarkt) sowie bezüglich des

primären Sicherheitsendpunkts (schwerwiegende Blutungen) vor. Aus den im Abschnitt 5.3.2.1.10 dargestellten Gründen sind die Ergebnisse des primären Endpunkts der CLARITY-Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Davon unabhängig war für keine der berichtsrelevanten Subgruppen (insbesondere Alter, Geschlecht, Begleitbehandlungen, Begleiterkrankungen) der jeweilige Interaktionstest statistisch signifikant. Für den primären Sicherheitsendpunkt fanden sich keine Interaktionstests. Allerdings war die Ereignisrate auch in beiden Behandlungsgruppen gering, so dass für diesen Endpunkt kaum Subgruppeneffekte aufgedeckt werden konnten. Zusammenfassend wird aufgrund der fehlenden Relevanz für den vorliegenden Bericht auf eine Darstellung der Einzelergebnisse verzichtet.

Für die COMMIT-Studie lagen Subgruppenanalysen für den ersten coprimären kombinierten Endpunkt vor (Gesamtmortalität, Re-Infarkt oder Insult). Es fanden sich einige berichtsrelevante Analysen, insbesondere zum Alter, zum Geschlecht, zur Begleitbehandlung (Fibrinolyse ja/nein; Behandlung mit einem Beta-Blocker ja/nein) und zu Begleiterkrankungen (Hypertonie, Myokardinfarkt in der Anamnese). Bei keiner der Analysen war der zugehörige Interaktionstest statistisch signifikant.

Eine statistisch signifikante Interaktion zeigte sich hingegen bezüglich des Faktors „Zeitspanne zwischen Beginn der Infarkt-typischen Symptome und Gabe der Prüfmedikation“. Diesbezüglich erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen: Beginn der Prüfmedikation weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn; Beginn zwischen 6 und weniger als 13 Stunden; Beginn nach mehr als 13 bis (gemäß Einschlusskriterien) maximal 24 Stunden. Die Auswertung dieser Untergruppen war explizit prädefiniert. In Tabelle 33 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 33: Untergruppenauswertung für Zeitspanne zwischen Beginn der Symptome und Therapiebeginn – erster coprimärer Endpunkt der COMMIT-Studie

Zeitspanne	Clopidogrel + ASS n/N (%)	ASS + Placebo n/N (%)	OR [95% KI]; p-Wert^a	p-Wert (Interaktionstest)
<6 h (N=15.452)	709/7745 (9,2%)	830/7707 (10,8%)	0,85 [0,73-0,98]; p: k.A.	
6 - <13 h (N=15.072)	738/7567 (9,8%)	808/7505 (10,8%)	0,92 [0,79-1,05]; p: k.A.	p=0,02
13-24 h (N=15.328)	674/7649 (8,8%)	672/7679 (8,8%)	1,04 [0,91-1,19]; p: k.A.	

a: Abgelesen aus Abbildung 6 der Hauptpublikation.
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. N: Anzahl Patienten. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. h: Stunden.
k.A.: keine Angaben.

Die Zahl der Patienten war in den 3 Kategorien nahezu gleich. Es fand sich in den Unterlagen allerdings kein Hinweis darauf, dass bezüglich der Zeitspanne eine stratifizierte Randomisierung durchgeführt wurde.

Der Effekt hinsichtlich des primären Endpunkts nahm mit zunehmender Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn ab. Lediglich bei einer Latenzzeit von weniger als 6 Stunden war der Gruppenunterschied statistisch signifikant. Für das Zeitintervall 6 bis < 13 Stunden zeigte sich ein numerischer Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Bei einer Latenzzeit von 13 Stunden oder mehr gab es praktisch keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Einschränkend ist zu bemerken, dass eine Analyse für die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts nicht vorlag. Wie im Abschnitt 5.3.2.1.1 dargelegt wurde, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität auf hiesige Behandlungsverhältnisse fraglich. Allerdings ist bis zum Beweis des Gegenteils davon auszugehen, dass die Interaktion für alle Komponenten des primären Endpunkts gegeben ist.

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend gibt es einen Hinweis darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS von der Latenzzeit zwischen Symptomen und Therapiebeginn abhängig ist. Es gibt zudem einen Hinweis darauf, dass bei Therapiebeginn 6 oder mehr Stunden nach Auftreten der Symptome kein Effekt besteht.

Für andere Subgruppen ergaben sich keine Hinweise darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung in ihnen anders ist als in der Gesamtgruppe. Dies gilt insbesondere für das Alter, das Geschlecht und für Begleiterkrankungen.

5.3.2.2.1 Begleitende PCI

Weder in der Studie Dogan 2005 noch in der Studie Sulimov 2006 gehörte eine primäre PCI zur Behandlungsstrategie des akuten STEMI. Die Publikation Sulimov 2006 enthielt auch keine Informationen, ob und wenn ja, wie häufig bei den Patienten im Rahmen der Behandlung des akuten Herzinfarktes dennoch eine dringliche PCI durchgeführt wurde. In der Publikation Dogan 2005 fand sich die Angabe, dass bei je 2 Patienten der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS und Placebo plus ASS eine dringliche PCI notwendig war. Eine separate Analyse des Outcomes dieser Patienten bot die Publikation nicht.

Bei der COMMIT-Studie war eine primär geplante PCI explizites Ausschlusskriterium für die Patienten. Die Publikation und der Bericht zur Studie enthielten keine Informationen darüber, ob und wenn ja, wie häufig bei den Patienten im Rahmen des akuten Infarktes aus klinischer Indikation eine PCI oder andere invasive Therapiemaßnahmen notwendig wurden. Somit bot die COMMIT-Studie keine Informationen zum Nutzen und Schaden von Clopidogrel plus

ASS gegenüber ASS allein in einer Subgruppe von Patienten, die begleitend eine PCI erhielten.

Bei der CLARITY-Studie war als Therapiestrategie für den akuten STEMI eine Thrombolyse vorgesehen. Unter den Ausschlusskriterien wurde eine geplante Angiografie innerhalb der ersten 48 Stunden ohne Vorliegen einer klinischen Indikation angegeben, so dass innerhalb dieser Zeit auch keine PCI – außer bei klinischer Indikation – vorgesehen sein durfte. Im Anschluss an die protokollgemäß innerhalb von 48 bis 192 Stunden nach Beginn der Studienmedikation vorgesehene Angiografie und in Abhängigkeit von deren Befund konnte dann nach Entscheidung der Prüfarzte die Indikation für eine invasive Therapie (PCI oder koronarer Bypass) gestellt werden. Ergebnisse bei Patienten mit aus diesen Gründen durchgeführter PCI (etwa 50 % der Gesamtpopulation; 95 % der Patienten erhielten im Rahmen der PCI einen Stent) wurden in einer gesonderten Publikation veröffentlicht, der PCI-CLARITY-Studie [40]. Die PCI waren keine Begleittherapien im eigentlichen Sinne, sondern stellten eine Mischung aus dringlichen Maßnahmen im Sinne einer Eskalation der Therapie und elektiven Folgemaßnahmen nach der Akutbehandlung der Patienten dar, deren Notwendigkeit sich durch den Krankheitsverlauf ergab. Die Subgruppenbildung wurde jeweils auch durch den Therapieeffekt beeinflusst, weshalb die entsprechenden Analysen nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. Die Ergebnisse für diese Patienten unterschieden sich qualitativ allerdings nicht von denen im Gesamtkollektiv der CLARITY-Studie. In Tabelle 34 sind die entsprechenden Ergebnisse zu den Endpunkten Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutungskomplikationen sowie zum primären Endpunkt der PCI-CLARITY-Studie (Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) dargestellt. Zusammenfassend lagen keine Hinweise dafür vor, dass die Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Kombinationsbehandlung von der Durchführung einer PCI beeinflusst werden.

Tabelle 34: Ergebnisse der PCI-CLARITY-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (933 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (930 Patienten) n (%)	OR [95% KI]; p-Wert
Myokardinfarkt	55 (5,9%)	83 (8,9%)	0,64 [0,44-0,92]; p: k.A.
Schlaganfall	4 (0,4%)	12 (1,3%)	0,32 [0,10-1,01]; p: k.A.
Blutungskomplikationen	18 (2,0%)	17 (1,9%)	k.A.; p > 0,99
Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	70 (7,5%)	112 (12,0%)	0,59 [0,43-0,81]; p = 0,001
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.			

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken, Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel, Studienregistern, öffentlich zugänglichen Informationsquellen internationaler Zulassungsbehörden sowie mittels Anfragen an die pharmazeutische Industrie wurden insgesamt 7 randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert, in denen der Effekt einer Behandlung mit Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein beim akuten Koronarsyndrom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele untersucht wurde. Zu 2 Studien lagen keine ausreichenden Informationen vor, so dass sie nicht in die Nutzenbewertung eingingen (siehe Abschnitt 5.4.1). Von den verbleibenden 5 Studien betraf eine das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS), also die instabile Angina pectoris und den NSTEMI. Die übrigen 4 Studien hatten Patienten mit STEMI zum Untersuchungsgegenstand. Für alle 5 bei der Bewertung berücksichtigten Studien waren ausführliche Informationen öffentlich verfügbar. Für 3 der Studien die CURE-, CLARITY- und COMMIT-Studie, wurden zudem die Studienberichte durch die Firma Sanofi-Aventis bereitgestellt.

5.4.1 Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-AKS)

Zum NSTEMI-AKS wurden insgesamt 3 potenziell relevante Studien identifiziert, von denen eine, die CURE-Studie, in die Nutzenbewertung einging. Zwei der Studien wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die verfügbaren Informationen hierfür nicht ausreichend waren. Dies betraf die CREDO-Studie und die Studie Vavuranakis 2006. In die CREDO-Studie wurden nur teilweise Patienten mit AKS eingeschlossen. Da der Studienbericht von der Firma Sanofi-Aventis nicht bereitgestellt wurde, lagen relevante Informationen für die berichtsrelevante Patientengruppe nicht vor. Weil aber zum einen deutlich weniger Patienten mit (wie auch immer definiertem) AKS in die CREDO-Studie eingeschlossen wurden als in die CURE-Studie (ca. 1400 Patienten vs. ca. 12.500 Patienten), und sich zum anderen die Ergebnisse der CREDO-Studie und der CURE-Studie qualitativ nicht wesentlich unterschieden (siehe auch Anhang D, Darstellung der CREDO-Studie), erscheint es unwahrscheinlich, dass die CREDO-Studie das Fazit des vorliegenden Berichts wesentlich beeinflusst. Die Studie Vavuranakis 2006 konnte nicht berücksichtigt werden, da die Publikation unzureichend transparent war. Aufgrund ihrer Größe und ihres Untersuchungsziels ist die Studie von geringer Bedeutung, weshalb auf klärende Autorenanfragen verzichtet wurde. Es ist nicht zu erwarten, dass die Studie Vavuranakis 2006 die vorliegende Bewertung beeinflusst.

Die CURE-Studie war damit die einzige Studie, die in die Bewertung des AKS ohne ST-Strecken-Hebung eingeschlossen wurde. Zur CURE-Studie lagen neben der Originalpublikation eine Designpublikation sowie 6 Publikationen zu Sekundäranalysen vor. Zudem wurde von der Firma Sanofi-Aventis der Studienbericht zur Verfügung gestellt.

In die CURE-Studie wurden mehr als 12.500 Patienten eingeschlossen. Sie wies bezüglich der Durchführung keine gravierenden methodischen Mängel auf, die eine Interpretation der Ergebnisse relevant beeinträchtigte.

Folgende Ergebnisse wurden aus der Bewertung der CURE-Studie abgeleitet:

- Es gibt keine Belege dafür, dass die Kombination aus Clopidogrel plus ASS gegenüber der alleinigen Gabe von ASS die kardiovaskuläre **Mortalität** oder die Gesamtmortalität beeinflusst. Es gibt einen Beleg dafür, dass die Kombinationstherapie über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten zur Reduktion eines kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen, mit oder ohne Einbezug refraktärer Ischämien, führt. Hinsichtlich der Einzelkomponenten der primären Endpunkte gibt es nur für die **Herzinfarktrate**, insbesondere die Rate der ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte, den Beleg einer Risikoreduktion durch die Kombinationsbehandlung. Ein Vergleich des Absolutwerts der Reduktion der Myokardinfarktrate (1,5 %) mit der absoluten Reduktion der kombinierten primären Endpunkte von CURE (2,1 % bzw. 2,3 %) veranschaulicht, dass hierin der wesentliche, in den coprimären Endpunkten dargestellte **Therapieeffekt auf vaskuläre Ereignisse** liegt. Es gibt keinen Beleg dafür, dass auch die **Schlaganfallrate** unter der Kombinationstherapie reduziert wird.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass **koronare Ischämien jeglichen Schweregrades** (einschließlich pektanginöser Beschwerden) sowie die **Herzinsuffizienzrate** durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert werden, nicht jedoch im Anschluss daran.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass **koronare Revaskularisationen** durch eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS während des initialen stationären Aufenthalts verringert werden, nicht jedoch im Anschluss daran. Über die gesamte Beobachtungszeit war die Rate mechanischer koronarer Revaskularisationen in beiden Behandlungsgruppen weitgehend identisch, was darauf hinweist, dass diese unter der Kombination nur später nötig werden.
- Es gibt einen Beleg dafür, dass **Blutungskomplikationen** unter Clopidogrel plus ASS häufiger auftreten als unter ASS allein. Dies gilt sowohl für schwerwiegende Blutungskomplikationen (Major-Blutungen) als auch für solche, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen (Minor-Blutungen). Es gibt keinen Beleg dafür, dass auch lebensbedrohliche Blutungen oder fatale Blutungskomplikationen unter der Kombinationstherapie häufiger sind. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse treten unter der Kombinationstherapie insgesamt häufiger auf. Dies ist insbesondere durch das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen bedingt. Es liegt kein Hinweis dafür vor, dass unter der

Kombinationsbehandlung **andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** als Blutungskomplikationen häufiger auftreten.

- Die verfügbaren Quellen enthielten **zu einigen relevanten Zielgrößen keine verwertbaren Informationen**. Dies galt insbesondere für das erneute Auftreten eines AKS, die Rate therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen, transitorisch ischämische Attacken, Revaskularisationen wegen einer symptomatischen ZVK, die Rate von Hospitalisierungen insgesamt, die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Therapiezufriedenheit, die Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit, die Belastbarkeit sowie die Bewältigung der Alltagsaktivitäten und den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Bezüglich dieser Zielgrößen bleibt der Stellenwert der Kombinationsbehandlung daher unklar.
- Aus den Analysen über den **Zeitverlauf** lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere auf die Frühphase der Behandlung (bis Tag 90) zurückzuführen ist. In der Frühphase der Behandlung überwiegt zudem die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen deutlich. In der Spätphase (ab Tag 90) war die Veränderung der Risikodifferenz bezüglich Blutungskomplikationen (rein numerisch betrachtet) hingegen größer als die Änderung der Risikodifferenz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.
- Die optimale Zeitdauer für eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer optimierten Nutzen-Schaden-Bilanz ist allerdings unklar, da valide, auf diese Fragestellung ausgerichtete Studien fehlen.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse für **Frauen und Männer** gegeben ist, für Frauen jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich der Schaden der Kombinationstherapie bei Frauen und Männern unterscheidet.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse für **jüngere (< 65 Jahre) und ältere (≥ 65 Jahre) Patienten** gegeben ist, für ältere Patienten jedoch weniger stark ausgeprägt ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich der Schaden der Kombinationstherapie bei älteren und jüngeren Patienten unterscheidet.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse insbesondere für **Raucher** (auch ehemalige Raucher) gegeben ist. Es ist nicht belegt, dass die Kombinationstherapie das Risiko vaskulärer Ereignisse bei Nichtrauchern reduziert. Mangels Daten ist unklar, ob der Raucherstatus auch einen Einfluss auf den durch die Kombinationstherapie verursachten Schaden hat.

- Es gibt keinen Hinweis dafür, dass sich die Ergebnisse zu **Nutzen und Schaden der Kombinationstherapie bei Durchführung einer sekundären (frühelektiven) Koronarintervention** qualitativ ändern. Studien zur Kombinationstherapie bei **Patienten mit primärer PCI** liegen hingegen nicht vor. Die Ergebnisse der PCI-CURE-Studie stützen die Hypothese, dass vaskuläre Ereignisse durch die Vorbehandlung mit einer Kombinationstherapie im Wesentlichen vor einer Koronarintervention und im Intervall bis 30 Tage danach verhindert werden, weniger jedoch im Anschluss daran.
- Es gibt keinen Hinweis dafür, dass die Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse oder die Risikozunahme hinsichtlich Blutungskomplikationen von der **verwendeten ASS-Dosierung** abhängig ist. Allerdings fanden sich Hinweise dafür, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird.

5.4.2 Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

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

In der CLARITY-Studie und in der COMMIT-Studie wurden Behandlungsstrategien für den STEMI verfolgt, die eine primäre interventionelle Therapie mittels (PCI mit oder ohne Stent-Einlage) ausschlossen. Während in der CLARITY-Studie als Primärbehandlung des STEMI eine Thrombolyse vorgegeben war, die auch 99,7 % der Patienten erhielten, war eine geplante thrombolytische Behandlung in der COMMIT-Studie gemäß Protokoll keine Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie und wurde insgesamt auch nur bei 55 % der Patienten durchgeführt. Die vorliegende Untergruppenauswertung zum primären Endpunkt der COMMIT-Studie ergab jedoch hinsichtlich des Faktors „Thrombolyse“ keinen Hinweis auf Interaktion. In der CLARITY-Studie wurden bis zum Tag 30 nach Studienbeginn allerdings bei etwa 2 Drittel der Patienten eine Koronarintervention durchgeführt. Für die COMMIT-Studie fanden sich hierzu keine Angaben. Ebenfalls im Unterschied zur COMMIT-Studie litten alle Patienten der CLARITY-Studie an einem STEMI, während in der COMMIT-Studie der Verdacht auf einen akuten Infarkt das Einschlusskriterium war. Dennoch lag bei der weitaus überwiegenden Zahl der Patienten ein STEMI vor (ca. 87 %), so dass dies für den vorliegenden Bericht von untergeordneter Relevanz ist. Clopidogrel wurde in der CLARITY-Studie nach anfänglicher „loading dose“ über bis zu 8 Tage, in der COMMIT-Studie ohne

„loading dose“ über bis zu 28 Tage gegeben. In beiden Fällen war die Gabe der Studienmedikation (Clopidogrel plus ASS vs. ASS plus Placebo) auf den stationären Aufenthalt im Rahmen des Index-Ereignisses beschränkt.

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

Nachfolgend ist dargestellt, welche Schlussfolgerungen sich aus den bewerteten Studien ableiten lassen. Dabei ist grundsätzlich anzumerken, dass sich der Begriff „Kombinationsbehandlung“ aufgrund der Anlage der berücksichtigten Studien auf den Zeitraum der stationären Behandlung im Rahmen des Index-Ereignisses bezieht. Die bewerteten Studien beantworten nicht die Frage, ob eine darüber hinaus gehende Kombinationsbehandlung mehr Nutzen als Schaden hat oder umgekehrt.

- Es gibt einen Beleg dafür, dass durch die Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS die **Re-Myokardinfarktrate** gegenüber einer Behandlung mit ASS allein reduziert wird. Die Daten erbringen zudem den Hinweis, dass dringliche **koronare Revaskularisationen** unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS seltener notwendig sind, elektive Revaskularisationen aber häufiger durchgeführt werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Kombinationsbehandlung zu weniger koronaren Revaskularisationen insgesamt führt. Auch ergaben sich keine Hinweis dafür, dass erneute **Koronarischämien** (andere als Myokardinfarkte) unter einer Therapie mit Clopidogrel plus ASS seltener auftreten als unter Gabe von ASS allein.
- Bezüglich der **Gesamtmortalität** zeigen die Daten einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich zwar ein Effekt, die Ergebnisse waren zwischen den beiden Studien jedoch uneinheitlich. Es ist unklar, ob dies durch Unterschiede im Studiensetting und / oder Studiendesign der beiden Studien bedingt ist. Auch für den kombinierten Endpunkt „Tod, Re-Infarkt oder Insult“ gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen. Da die aufgetretenen Todesfälle praktisch ausschließlich kardiovaskulärer Natur waren, gilt dies zudem auch für die **kardiovaskuläre Mortalität**.
- Es gibt einen Hinweis dafür, dass unter der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS das **Insultrisiko** (Gesamtrate aus ischämischen und hämorrhagischen Insulten) reduziert wird. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass durch die Kombinationsbehandlung therapiebedürftige **Herzrhythmusstörungen**, das Risiko für eine **Herzinsuffizienz** oder das Risiko für einen **kardiogenen Schock** reduziert wird.
- Die vorliegenden Daten belegen, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS **Blutungskomplikationen** häufiger auftreten als unter einer

Behandlung mit ASS allein. Dies ist allerdings bedingt durch das gehäufte Auftreten nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass fatale, zerebrale oder andere schwerwiegende Blutungskomplikationen häufiger auftreten. Es ergaben sich keine Hinweise dafür, dass die Kombinationsbehandlung zu mehr **sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen** (andere als Blutungskomplikationen) führt als die Behandlung mit ASS allein.

- Es gibt einen Hinweis darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS von der **Latenzzeit zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Therapiebeginn** abhängig ist. Es gibt zudem einen Hinweis darauf, dass bei Therapiebeginn 6 oder mehr Stunden nach dem Auftreten der Symptome kein Effekt besteht oder aber der Effekt geringer ausgeprägt ist.
- Die verfügbaren Quellen enthielten **zu einigen relevanten Zielgrößen keine verwertbaren Informationen**. Dies war hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit, der Belastungsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit der Patienten, der Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie der Fähigkeit der Patienten, die üblichen Alltagaktivitäten adäquat bewältigen zu können, der Fall. Auch die Frage der Notwendigkeit (erneuter) Hospitalisierungen wurde in den Studien nicht adressiert. Für die genannten Parameter bleibt die Datenlage damit unklar.
- Für andere **Subgruppen** ergaben sich keine Hinweise darauf, dass der Effekt der Kombinationsbehandlung in ihnen anders ist als in der Gesamtgruppe. Dies gilt insbesondere für das Alter, das Geschlecht und für Begleiterkrankungen.
- Es gibt keine Hinweise dafür, dass sich die Effekte der Kombinationsbehandlung in der Untergruppe der **Patienten mit einer sekundären (frühelektiven) PCI** qualitativ von denen der Gesamtgruppe unterscheiden. Studien mit **Patienten, bei denen primär eine PCI durchgeführt wurde**, liegen nicht vor.

6 Diskussion

In dem vorliegenden Bericht wurde die Fragestellung adressiert, ob die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom einen höheren Nutzen und/oder Schaden hat als die Thrombozytenaggregation mit ASS allein. Neben der Kombinationsbehandlung mit ASS im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms ist die Behandlung mit Clopidogrel auch in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen zugelassen. Die Nutzenbewertung der Monotherapie wurde abschließend im Bericht A04-01A durchgeführt und veröffentlicht [48].

Die Bewertung der Kombinationsbehandlung wurde analog der Zulassung von Clopidogrel für 2 Fragestellungen getrennt vorgenommen:

- Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung; hierunter fallen die instabile Angina pectoris und Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte
- Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

Auch die Diskussion der Ergebnisse wird nachfolgend für diese beiden Indikationen getrennt vorgenommen (Abschnitte 6.1 und 6.2). Dabei werden die in den Stellungnahmen zum Vorbericht vorgebrachten Argumente aufgegriffen. Abschließend werden weitere Punkte, die in der Anhörung zum Vorbericht aufgeworfen wurden, diskutiert (Abschnitt 6.3).

6.1 Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

Für diese Indikation ergab die Informationssuche drei potenziell relevante Studien. Lediglich eine der Studien wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen (CURE-Studie). Zu den beiden anderen Studien (CREDO-Studie und Vavuranakis 2006) waren die öffentlich zugänglichen Publikationen nicht ausreichend für den Studieneinschluss. Die vorläufigen Schlussfolgerungen in diesem Vorbericht beruhen damit ausschließlich auf den Ergebnissen der CURE-Studie.

Von Bedeutung ist bei der Interpretation der Studienergebnisse, dass die beteiligten Zentren der CURE-Studie als Therapiestrategie kein primär invasives Vorgehen verfolgen durften, die Patienten also – zumindest nach den für die Zeit der Studiendurchführung gültigen Standards – zu Beginn keine Indikation für eine primäre Revaskularisation durch PCI oder Bypass aufwiesen. Nach heute gültigen Leitlinienempfehlungen sollten Patienten mit AKS im Sinne einer instabilen Angina oder eines NSTEMI unter anderem dann einer frühen oder gar dringlichen invasiven Therapie zugeführt werden, wenn sich die Koronarischemie unter konservativen Maßnahmen als refraktär erweist oder wenn bei den Patienten Zeichen einer hämodynamischen oder elektrischen Instabilität vorliegen [9,49]. Auf solche primär invasiv behandelte Patienten sind somit die Ergebnisse der CURE-Studie zunächst nicht ohne weiteres übertragbar. Die Publikationen zur CURE-Studie boten keine Informationen, wie

viele Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, weil sie primär schon einer invasiven Therapie zugeführt werden mussten.

Die CURE-Studie wies hinsichtlich ihrer biometrischen Qualität nur leichte Mängel auf, so dass ihre Ergebnisse grundsätzlich als valide anzusehen sind. Diskussionsbedürftig ist allerdings die Grundkonzeption der Studie, da Nutzen und Schaden von Clopidogrel über eine Zeitdauer von im Mittel 9 Monaten geprüft wurde, obwohl es sich beim AKS um ein akut auftretendes koronares Krankheitsereignis handelt, dessen Ätiopathogenese und therapeutische Prinzipien sich klar von denen einer chronischen KHK unterscheiden.

6.1.1 Nutzen und Schaden

Die CURE-Studie zeigte hinsichtlich beider coprimären Endpunkte „kardiovaskulärer Tod, nichtfataler Infarkt oder Insult“ sowie „kardiovaskulärer Tod, nichtfataler Infarkt, Insult oder refraktäre Ischämie“ einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Die Ereignisraten wurden um 2,1 % bzw. 2,3 % gesenkt.

Auf der Schadensseite stand diesen positiven Effekten insbesondere eine Zunahme schwerer Blutungen gegenüber. Die Definition schwerer Blutungen schloss auch die Transfusion von mehr als 2 Bluteinheiten ein; den größten Anteil an schweren Blutungen machten letztere aus. Hinweise für eine Zunahme lebensbedrohlicher Blutungen zeigten sich nicht.

Rein numerisch überwog die Rate der verhinderten vaskulären Ereignisse die der verursachten schweren Blutungskomplikationen. Aufgrund der absoluten Risikoreduktion von 2,1 % (bezogen auf den ersten primären Endpunkt, Tabelle 10) und der absoluten Risikozunahme von 1,0 % (bezogen auf schwere Blutungskomplikationen, Tabelle 12) stellt sich bei der individuellen Therapieentscheidung dennoch die Frage nach dem Netto-Nutzen.

Die grundsätzliche Einschätzung zur Nutzenbewertung von Clopidogrel beim AKS ohne ST-Strecken-Hebung wird im Fazit von mehreren aktuellen systematischen Übersichten oder HTA-Berichten geteilt [50,51]. In diese Bewertungen ging ebenfalls nur die CURE-Studie ein, die CREDO-Studie blieb ebenfalls unberücksichtigt. Unklar ist allerdings, ob dies im Falle des für NICE erstellten HTA-Berichts in Kenntnis des Studienberichts der CREDO-Studie geschah, der für die IQWiG-Bewertung von der Firma Sanofi-Aventis nicht zur Verfügung gestellt wurde (siehe Abschnitt 6.1.6). Die Kombinationsbehandlung wird auf Basis des HTA-Berichts seit 2004 von NICE empfohlen [52] und hat Eingang in die wesentlichen nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie dieser Erkrankung gefunden [6,8,9,49]. Unterschiedlich fallen in den Leitlinien jedoch die Empfehlungen hinsichtlich der Therapiedauer und der Qualität der zu Grunde liegenden Evidenz aus. In den Leitlinien der American Heart Association (AHA) aus 2007 wird ein Behandlungszeitraum von 30 Tagen als mit der höchsten Evidenzklasse belegt (A), für eine darüber hinaus gehende Behandlung wird Evidenzlevel B angegeben. Eine solche Differenzierung wird beispielsweise in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) aus demselben Jahr nicht

vorgenommen, obwohl im Wesentlichen die gleiche Evidenz (insbesondere die CURE-Studie) zu Grunde gelegt wird. Eine Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden im Zeitverlauf erscheint für die Beurteilung der optimalen Therapiedauer daher sinnvoll.

6.1.2 Analyse der Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie

In einigen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde kritisiert, dass die Einzelkomponenten der primären Endpunkte der CURE-Studie analysiert wurden. Darüber hinaus wurden die aus diesen Analysen abgeleiteten Schlussfolgerungen kritisiert.

Da beide primären Endpunkte der CURE-Studie Kombinationsendpunkte waren, sind die Ergebnisse nicht ohne Weiteres zu interpretieren [53,54]. Die Analyse der Einzelkomponenten ergab nur für die Myokardinfarktrate einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (RR 0,77; 95 %-KI 0,67–0,89). Bezüglich der Insultrate und der Rate kardiovaskulärer Todesfälle war die Effektrichtung zwar identisch (zugunsten der Kombinationsbehandlung), der jeweilige Effektschätzer lässt aber jeweils einen geringeren Effekt hinsichtlich dieser Zielgrößen möglich erscheinen (RR 0,86 bzw. 0,93). Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass die Kombinationstherapie keinen Effekt auf die Insultrate und / oder die kardiovaskuläre Mortalität hat. Refraktäre koronare Ischämien wurden nur während des initialen stationären Aufenthalts durch Clopidogrel reduziert, nicht aber in der anschließenden Zeit bis zum Studienende.

Da die CURE-Studie primär auf den Nachweis eines Unterschieds hinsichtlich der Kombinationsendpunkte ausgelegt war, wird den Stellungnahmen insofern Rechnung getragen, dass die diesbezüglichen Ergebnisse auch in der Ergebniszusammenfassung und im Fazit des Berichts dargestellt werden.

6.1.3 Klassifizierung der Blutungskomplikationen in der CURE-Studie

In einer der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde erwähnt, dass andere Kriterien für die Feststellung einer Blutungskomplikation qualitativ zu anderen Ergebnissen führen. Insbesondere wurde dabei auf die Klassifizierungen nach TIMI und nach GUSTO verwiesen, deren Ergebnisse auch in der Publikation Fox 2004 dargestellt werden [31].

Die im vorliegenden Bericht dargestellte Klassifizierung der Blutungskomplikationen entspricht der, die für die CURE-Studie prädefiniert wurde. Die als „schwerwiegend“ bezeichneten Blutungskomplikationen können dabei in jedem Fall als patientenrelevant angesehen werden. Für diese zeigt sich, wie bereits erwähnt, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombinationsbehandlung. Es wird nicht bestritten, dass andere Klassifikationen, wie die erwähnten Post-hoc-Analysen nach TIMI und GUSTO, zu anderen Ergebnissen führen können. Die Ergebnisse dieser Klassifikationen entsprechen qualitativ beispielsweise denen der in der CURE-Studie vorab definierten lebensbedrohlichen Blutungen: Auch für diese zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Dies stellt die Aussagen bezüglich der schwerwiegenden Blutungskomplikationen jedoch nicht infrage. Zusammenfassend ergab sich daher für den Bericht kein Änderungsbedarf.

6.1.4 Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden im Zeitverlauf

Für die ASS-Monotherapie liegen sowohl für die Behandlung im Rahmen eines AKS als auch für die sich anschließende Langzeitbehandlung einer chronischen KHK ausreichend Nutzenbelege vor [13]. Die Frage der Nutzen-Schaden-Bilanz einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Zeitverlauf wird hingegen kontrovers diskutiert. In der systematischen Übersicht der Cochrane Collaboration wird diese Frage nur am Rande thematisiert [50]. Im HTA-Bericht zur NICE-Empfehlung wird auf die Frage ausführlicher eingegangen und darauf hingewiesen, dass die relativen Risikoreduktionen für den ersten primären Endpunkt der CURE-Studie (kardiovaskuläre Todesfälle, Infarkte oder Insulte) in den Zeitintervallen 3-6 Monate, 6-9 Monate bzw. 9-12 Monate nur 4 %, 6 % bzw. 14 % betragen und bei weiten Konfidenzintervallen jeweils nicht statistisch signifikant waren [51]. Die Quellen für diese auf die Zeitintervalle bezogenen relativen Risikoreduktionen werden in dem HTA-Bericht nicht genannt; sie entsprechen aber den Angaben im Studienbericht der CURE-Studie. In den Publikationen zur CURE-Studie fehlen entsprechende Ergebnisse für diese Zeitintervalle.

Im vorliegenden Bericht wurde der kontrovers diskutierte Frage von Nutzen und Schaden im Zeitverlauf intensiver nachgegangen. Aus den von Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Unterlagen ergab sich, dass rein numerisch der Nutzen hinsichtlich vaskulärer Ereignisse nahezu vollständig bereits nach 90 Tagen gegeben war, während die Rate der schwerwiegenden Blutungskomplikationen auch nach diesem Zeitpunkt noch relevant zunahm. Rein numerisch zeigte die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden ein Optimum nach 90 Tagen. Allerdings besitzen diese Analysen explorativen Charakter. Sie lassen keine beweisende Aussage über die optimale Therapiedauer zu. Insbesondere kann mit dieser Gegenüberstellung nicht die Frage adressiert werden, ob durch Absetzen der Clopidogrel-Therapie das Risiko für vaskuläre Ereignisse kurzfristig ansteigt und sich allein dadurch für die Kombinationstherapie eine positive Nutzen-Schaden-Bilanz auch über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten hinaus ergibt. Andererseits bot die CURE-Studie selbst aber auch keinerlei Belege dafür, dass nach einem AKS ohne STEMI die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS über 9 bis 12 Monate notwendig ist und in der Bilanz gegenüber der Behandlung über nur 3 Monate einen Vorteil bietet: vom Konzept her war sie nicht darauf angelegt, die optimale oder minimal notwendige Dauer der Gabe von Clopidogrel zu ermitteln. Letztlich erscheint dann aber die Grundkonzeption der CURE-Studie kritikwürdig, da Clopidogrel über eine Zeitdauer bis zu 12 Monate geprüft wird, obwohl es sich beim AKS um ein akut auftretendes koronares Krankheitsereignis handelt, bei dem sich Ätiopathogenese und wesentliche therapeutische Prinzipien klar von denen bei einer chronischen KHK unterscheiden [55]. Zumindest eine prädefinierte Analyse der Nutzen- und Schadenseffekte

nach beispielsweise 3 Monaten wäre von großem Interesse und notwendig gewesen. Auch in den deutschen Fachinformationen zu den beiden Präparaten mit dem Wirkstoff Clopidogrel findet sich der Hinweis, dass sich der Nutzen über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus nicht weiter verstärkt, wohingegen das Blutungsrisiko persistiert. Die CURE-Studie trennt somit von der Anlage nicht ausreichend zwischen der akuten Therapie des AKS und einer längerfristigen Behandlung bei chronischer KHK. Vorteile der Kombinationsbehandlung bei der Therapie der chronischen KHK können durch die CURE-Studie nicht belegt werden. Erschwerend kommt bei der Interpretation der Ergebnisse der CURE-Studie hinzu, dass eine Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und ASS zwar im Rahmen eines AKS, nicht jedoch bei chronischer KHK zugelassen ist. Der Übergang von der Akutbehandlung des AKS hin zu einer Behandlung einer chronischen KHK ist jedoch fließend. Die häufig zitierte Subgruppenanalyse zur CHARISMA-Studie [23], die für Patienten mit früherem Myokardinfarkt unter Clopidogrel plus ASS eine Reduktion von vaskulären Ereignissen im Vergleich zur Monotherapie mit ASS beschreibt [56], kann, ungeachtet fehlender Zulassung für diese Indikation, nicht als Beleg für den Nutzen einer Kombinationsbehandlung bei chronischer KHK dienen. Es handelt sich um die Analyse einer Subsubgruppe, die zudem post-hoc definiert wurde.

Aus Untersuchungen in anderen Patientenkollektiven (chronische Atherosklerose; zerebrovaskuläre Erkrankung) ist die Zunahme von schweren Blutungskomplikationen unter der Kombination von Clopidogrel plus ASS gegenüber einer TAH-Monotherapie allein bekannt [22,23]. Speziell in der MATCH-Studie nahm die Rate intrakranieller Blutungen innerhalb der Beobachtungszeit von 18 Monaten stetig und kontinuierlich zu. Diesbezüglich sind die Befunde der CURE-Studie und der MATCH-Studie somit vergleichbar. Über die Blutungsrate im Zeitverlauf sind den Publikationen der CHARISMA-Studie, zumindest für das Gesamtkollektiv, keine Informationen zu entnehmen. Die Analysen für die oben erwähnte Subsubgruppe der Patienten mit früherem Myokardinfarkt in der CHARISMA-Studie deuten darauf hin, dass sowohl Nutzen- als auch Schadenaspekte zu Beginn der Kombinationsbehandlung am stärksten ausgeprägt sind [56].

Eine Klärung der optimalen oder minimal notwendigen Dauer der Gabe von Clopidogrel beim AKS ohne STEMI könnte mit Hilfe einer Studie erreicht werden, in der die Patienten nach z. B. dreimonatiger Therapie mit Clopidogrel plus ASS zur Fortführung der Kombinationsbehandlung oder einer Behandlung mit ASS (plus Placebo) randomisiert zugeordnet werden. Dieser Ansicht stimmten die Hersteller von Clopidogrel in ihren Stellungnahmen zum Vorbericht zu. Eine solche Untersuchung liegt dennoch bisher nicht vor und ist nach dem Stand der Recherchen auch nicht geplant oder in Durchführung.

In einigen der Stellungnahmen zum Vorbericht sowie in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen wurde zunächst begrüßt, dass die Analysen über den Zeitverlauf im vorliegenden Bericht explorativ dargestellt wurden. Dennoch wurden einzelne Punkte der Analyse kritisiert. So wird nach Ansicht der Stellungnehmenden bei der separaten Analyse

einzelner Zeitabschnitte nicht ausreichend berücksichtigt, dass sich in der Akutphase des AKS höhere Ereignisraten zeigen und das Risiko über den Zeitverlauf abnimmt [57-61]. Zudem müsse bei der Interpretation der Kaplan-Meier-Analysen beachtet werden, dass es sich um Erstereignisse handle und Folgeereignisse bei dieser Analyse keine Berücksichtigung fänden, was zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts führen könne. Schließlich ist nach Ansicht der Stellungnehmenden auf Basis der CURE-Studie der Nutzen über 12 Monate belegt, was dem Fazit des Vorberichts nicht zu entnehmen sei.

Zum ersten Punkt ist zu sagen, dass gerade die Analyse der einzelnen Zeitabschnitte Hinweise darauf geben kann, ob sich der Nutzen in der Akutsituation (mit höherem Ereignisrisiko) von dem in der nachfolgenden Phase der klinischen Stabilisierung (mit geringerem Ereignisrisiko) unterscheidet. Diesem Argument der Stellungnehmenden kann daher nicht gefolgt werden. Zur Frage der Berücksichtigung von Folgeereignissen ist anzumerken, dass dieses Argument auch für Blutungskomplikationen gilt und damit das Ergebnis der explorativen Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden nicht infrage stellt. Dem dritten oben erwähnten Punkt stimmt das IQWiG zu. Da die Aussage im Fazit des Vorberichts (Nutzenbeleg „über einen Behandlungszeitraum von im Mittel 9 Monaten [Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate]“) jedoch ggf. missverständlich sein kann, wurde sie entsprechend angepasst (Nutzenbeleg „über einen Behandlungszeitraum bis zu 12 Monaten [Beobachtungsdauer 3 bis 12 Monate]“).

6.1.5 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren in der CURE-Studie

Die Subgruppenanalysen ergaben Hinweise darauf, dass für spezielle Patientengruppen unterschiedliche Aussagen zum Nutzen oder Schaden getroffen werden müssen. Dies betrifft Frauen, ältere Patienten (ab 65 Jahre) und Nichtraucher. Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert. Ebenso werden die Analysen zum Einfluss der von den Prüfarzten eingesetzten ASS-Dosis und sekundär eingesetzter, invasiver Begleit- bzw. Folgeinterventionen wie einer PCI oder eines koronaren Bypasses diskutiert.

6.1.5.1 Geschlecht und Alter

In der CURE-Studie zeigte sich für das Merkmal „Geschlecht“ eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des zweiten primären Endpunkts. Die Analyse innerhalb der Subgruppe der Frauen zeigte dann praktisch keinen Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen (18,4 % Ereignisse unter Clopidogrel plus ASS vs. 18,6 % unter ASS plus Placebo). Für den ersten primären Endpunkt zeigte sich eine solche statistisch signifikante Interaktion nicht, allerdings war auch hier rein numerisch die absolute Risikoreduktion mit 1,2 % deutlich geringer als bei Männern (2,8 %) und der Unterschied innerhalb der Subgruppe zudem nicht statistisch signifikant. Letzteres ist aber aufgrund nicht nachgewiesener Interaktion kein Nachweis für einen fehlenden Effekt. Für die Myokardinfarktrate, auf die sich im Wesentlichen der Nutzen der Kombinationsbehandlung bezieht, fanden sich Untergruppenanalysen nicht, so dass letztlich unklar bleibt, ob der Nutzen bei Frauen nur geringer ausgeprägt ist oder ob sich aus der CURE-Studie grundsätzlich kein Nutznachweis

für Frauen ableiten lässt. Hinsichtlich der schwerwiegenden Blutungskomplikationen zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion. Aber auch hier fiel das Ergebnis rein numerisch für Frauen ungünstiger aus (absolute Risikozunahme 1,6 % gegenüber 0,6 % bei Männern). Rein numerisch überwiegt bei Frauen damit sogar die Rate schwerer Blutungskomplikationen die der verhinderten vaskulären Ereignisse. Umgekehrt ergibt sich aus diesen Analysen aber auch die Frage, ob bei Männern nicht von einer besseren Bilanz von Nutzen und Schaden als in der Gesamtanalyse auszugehen ist. Hier wären aufgrund der nachgewiesenen Interaktion weitere Studien sinnvoll, die geschlechtsspezifisch Nutzen und Schaden der Kombinationstherapie prüfen.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) boten die Analysen einen Anhalt dafür, dass der Nutzen in dieser Patientengruppe geringer ausgeprägt ist. Für die beiden primären Endpunkte zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion, wobei für den ersten primären Endpunkt auch innerhalb der Subgruppe der älteren Patienten noch ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie nachweisbar war. Für Blutungskomplikationen zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion. Auch hier fiel das Ergebnis rein numerisch aber für die älteren Patienten ungünstiger aus (absolute Risikoreduktion 1,5 % vs. 0,4 % bei jüngeren). In der Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden ergibt sich bei älteren Patienten damit möglicherweise ein ausgeglichenes Bild. Auch hier stellt sich umgekehrt die Frage, ob bei jüngeren Patienten nicht von einer deutlich besseren Bilanz von Nutzen und Schaden auszugehen ist. Mangels entsprechend auf diese Fragestellung ausgerichteter Studien fehlt aber auch hierfür der Beleg.

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht wurde diese Interpretation der Subgruppenanalysen zum Geschlecht und zum Alter kritisiert. Es wurde darauf hingewiesen, dass für das Merkmal „Geschlecht“ bezüglich des ersten coprimären Endpunkts der CURE-Studie keine signifikante Interaktion vorliegt. Zudem wurde argumentiert, dass auch ein signifikanter Interaktionstest nicht herangezogen werden kann, um ein mögliches Fehlen des Effektes zu konstatieren, da sowohl für das Alter als auch für das Geschlecht die Subgruppenergebnisse in dieselbe Richtung weisen.

Diese Ansicht wird vom IQWiG nicht geteilt. Der signifikante Interaktionstest zeigt, dass nicht von einem identischen Effekt in den Subgruppen ausgegangen werden kann. Dies gilt im Falle des Geschlechts für den zweiten coprimären Endpunkt, im Falle des Alters für beide primären Endpunkte. Daraus folgt für diese Konstellationen, dass der Effekt im Vergleich zum Effekt in der Gesamtgruppe entweder geringer ausgeprägt oder qualitativ unterschiedlich ist. Im Gegensatz zu der im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung geäußerten Meinung ist für die diesbezügliche Beurteilung die Lage des Effektschätzers allein nicht geeignet, sondern es sind dann die formalen Signifikanzkriterien anzulegen. Aus diesen ergibt sich in beiden Fällen (Frauen und ältere Patienten), dass für einen der beiden coprimären Endpunkte kein Nachweis eines Vorteils für die Kombinationsbehandlung vorliegt. Da für den anderen coprimären Endpunkt jeweils das Gesamtergebnis durch die Subgruppenanalysen nicht in

Frage gestellt wird, erscheint es sinnvoll, dies als Hinweis auf einen geringer ausgeprägten Effekt zu werten, während von dem vollständigen Fehlen eines Effekts vermutlich nicht ausgegangen werden kann. Entsprechend wurde das Fazit des Berichts formuliert. Insgesamt ergab sich aus den Stellungnahmen daher kein Änderungsbedarf hinsichtlich der Interpretation der Subgruppenanalysen zum Alter und Geschlecht.

6.1.5.2 Raucherstatus

Für Nichtraucher ergaben die Analysen, dass sich aus der CURE-Studie kein Nutznachweis für solche Patienten ableiten lässt. Ob dies durch Unterschiede in der zugrunde liegenden Erkrankung bedingt ist, bleibt unklar. Leider lagen für den Endpunkt „schwerwiegende Blutungskomplikationen“ keine entsprechenden Untergruppenanalysen vor und wurden im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht von den Studienverantwortlichen auch nicht vorgelegt. In Anbetracht des eindeutigen Ergebnisses bezüglich beider primärer Endpunkte kann jedoch nicht von einer positiven Nutzen-Schaden-Bilanz bei Nichtrauchern ausgegangen werden.

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht wurde diese Interpretation der Subgruppenanalyse zum Raucherstatus kritisiert. Es wurde insbesondere argumentiert, dass aufgrund dreier Merkmalsausprägungen für die Interpretation nicht nur der globale Interaktionstest heranzuziehen ist, sondern auch paarweise Interaktionstests erforderlich sind. Eine Referenz auf Literaturstellen, die diese Forderung stützen könnte, wurde dabei nicht genannt. Darüber hinaus wurde das Fehlen einer pathophysiologischen Rationale als Verletzung einer Regel der Subgruppenanalytik kritisiert [62].

Zunächst ist anzumerken, dass auch im Studienbericht der CURE-Studie keine paarweisen Interaktionstests dargestellt und zur Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden. Dessen ungeachtet teilt das IQWiG die Ansicht nicht, dass paarweise Interaktionstests grundsätzlich notwendig sind. Der globale Interaktionstest über alle drei Gruppen zeigt auf, dass bzgl. beider primärer Endpunkte unterschiedliche Effekte zumindest zwischen 2 der 3 Gruppen vorliegen. Dies bedeutet, dass das Treffen einer gemeinsamen Aussage für alle 3 Subgruppen nicht angezeigt ist. Die Interaktion beruht im vorliegenden Fall vornehmlich auf den unterschiedlichen Effekten zwischen Rauchern und Nichtrauchern, der Effekt der Exraucher liegt für beide Endpunkte dazwischen. Für den ersten coprimären Endpunkt ist zunächst nicht klar ersichtlich, ob Exraucher mit Rauchern oder Nichtrauchern zusammengefasst werden sollten. Die paarweisen Interaktionstests Exraucher und Raucher (p -Wert Interaktion mittels Heterogenitätstest, hilfsweise auf Basis der aggregierten Daten selbst durchgeführt: 0,245) beziehungsweise Exraucher und Nichtraucher ($p = 0,128$) liefern keinen klaren Hinweis darauf, dass sich der Effekt bei Exrauchern von dem bei den beiden anderen Gruppen unterscheidet. Dies kann in der erniedrigten Power bei Beschränkung auf 2 Subgruppen begründet sein, oder auch darin, dass der Effekt der Exraucher ungefähr mittig zwischen den Effekten der Raucher und der Nichtraucher liegt. Das bedeutet, dass die

Forderung paarweiser Interaktionstests im Anschluss an eine statistisch signifikante Interaktion für alle 3 Gruppen hier zu einem Paradox führt. Zum einen liegt ein Nachweis vor, dass eine gemeinsame Aussage für die 3 Gruppen nicht sinnvoll ist, zum anderen, dass sich zwar Raucher von Nichtrauchern unterscheiden, ein Unterschied zwischen Rauchern und Exrauchern sowie Exrauchern und Nichtrauchern jedoch nicht belegt ist. Daher hält das IQWiG hier das Vorgehen, die 3 Subgruppen separat zu betrachten, unverändert für sinnvoll. Bezogen auf den zweiten coprimären Endpunkt ist die Situation klarer: Die paarweisen Interaktionstests zeigen auf, dass sich der Effekt bei Nichtrauchern sowohl von dem bei Rauchern ($p = 0,010$), als auch von dem bei Exrauchern ($p = 0,043$) unterscheidet, wohingegen der Vergleich Raucher vs. Exraucher keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte liefert ($p = 0,354$). In diesem Fall hätten die Effekte bei Rauchern und Exrauchern metaanalytisch zusammengefasst werden können. Da allerdings schon für beide Subgruppen separat ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, liefert das Poolen dieser beiden Subgruppen für den vorliegenden Bericht keine relevante Zusatzinformation.

Das Argument, dass es keine pathophysiologische Grundlage für die Annahme unterschiedlicher Effekte zwischen Rauchern und Nichtrauchern gibt, kann nicht geteilt werden. Beispielfhaft sei hier nur die Übersicht von Hjerdahl 2001 erwähnt [63].

Zusammenfassend ergab sich auch unter Berücksichtigung der (nur im Falle des 2. coprimären Endpunkts zu sinnvollen Aussagen führenden) paarweisen Interaktionstests keine Änderung hinsichtlich der Ergebnisinterpretation und damit kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.1.5.3 ASS-Dosis

In der CURE-Studie ergaben sich keine Hinweise darauf, dass der Nutzen von Clopidogrel plus ASS von der eingesetzten ASS-Dosis, die die Prüfarzte in einem Bereich von 75mg bis 325mg pro Tag selbst festlegen konnten, abhängig war. Dieser Befund steht im Einklang mit den letzten Ergebnissen der Antithrombotic Trialists` Collaboration [13] und einer aktuelleren systematischen Übersicht [17] zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von ASS bei der Prävention von Gefäßereignissen, die oberhalb einer Tagesdosis von 75mg bis 81mg keinen Nutzenzuwachs ermitteln konnte. Dagegen zeigten sich in der CURE-Studie klare Hinweise darauf, dass auch in diesen niedrigen Dosierungsbereichen die Rate an Blutungen von der ASS-Dosis abhängig ist. Das Ergebnis wird ebenfalls durch systematische Übersichten der letzten Jahre gestützt [17,18]. Da Clopidogrel andererseits die Blutungskomplikationen bei allen ASS-Dosierungen in vergleichbarem Maße zu vermehren scheint, erscheint es sinnvoll, dass ASS sowohl in der Monotherapie als auch im Rahmen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel in einer möglichst niedrigen Dosis (75mg bis 100mg täglich) eingesetzt wird.

Nach Ansicht einiger Stellungnehmender wurde der Einfluss der ASS-Dosis auf die Rate schwerwiegender Blutungen im Vorbericht nicht ausreichend berücksichtigt. Das Blutungsrisiko aus der CURE-Studie sei in der IQWiG-Bewertung eher überschätzt worden,

da in Deutschland ASS i. d. R. in einer Dosierung von maximal 100mg eingesetzt werde. Diese Ansicht teilt das IQWiG nicht. Zwar ist es richtig, dass ASS in Deutschland zumeist in einer Dosierung von 100mg eingesetzt wird und dass die Rate der Blutungskomplikationen von der ASS-Dosis abhängt. Hinsichtlich der für den vorliegenden Bericht primär relevanten Frage, ob durch die Kombinationsbehandlung bei vergleichbarer ASS-Dosis zusätzliche Blutungskomplikationen verursacht werden, zeigt sich jedoch keine Dosisabhängigkeit. Rein numerisch liegt der Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung und der ASS-Monotherapie bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen im interessierenden Dosisbereich mit 1,2 % sogar leicht oberhalb der Rate in der CURE-Studie insgesamt (Tabelle 20). Für den Bericht ergab sich daher kein Änderungsbedarf.

6.1.5.4 Begleit- und Folgeinterventionen (PCI, koronarer Bypass)

Ein besonderes Problem bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit PCI und koronarem Bypass [31,33] ergab sich dadurch, dass das Kriterium für die Subgruppenbildung (Durchführung einer PCI bzw. eines Bypass) eine Postrandomisierungsvariable darstellte. Es muss zunächst davon ausgegangen werden, dass das Eintreten dieses Kriteriums in den beiden Behandlungsgruppen von der Vorbehandlung bis zu diesem Zeitpunkt abhängig gewesen ist. Da die Vorbehandlung jedoch in beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich war und Hinweise bestehen, dass Clopidogrel plus ASS schon innerhalb der ersten 10 Behandlungstage effektiver war als ASS allein, kann nicht per se davon ausgegangen werden, dass die prognostischen Faktoren der Patienten, für die die Indikation einer PCI bzw. eines Bypass gestellt wurde, zwischen den beiden Behandlungsgruppen zufällig verteilt waren wie für das Gesamtkollektiv der randomisierten Studie. Ob, in welcher Weise und in welchem Ausmaß die unterschiedliche Vorbehandlung bis zur PCI bzw. bis zum Bypass zur Folge hatte, dass die prognostischen Faktoren zwischen beiden Behandlungsgruppen in den Subgruppen tatsächlich differierten, bleibt letztlich unklar. Zumindest war die Zahl der Patienten mit PCI bzw. Bypass in beiden Behandlungsgruppen in etwa vergleichbar, und zudem bestanden bei den prognostischen Faktoren, die mit den Basisdaten der Patienten erfasst wurden, zwischen den Behandlungsgruppen keine auffälligen Imbalancen. Adjustierungen der Ergebnisse mittels eines Propensity-Scores veränderten die Befunde in der PCI-CURE-Studie nicht. Allerdings ergaben sich Hinweise darauf, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der PCI nicht im Mittel in vergleichbarem Krankheitsstadium befanden, da mehr Patienten in der Kombinationsgruppe bereits während des stationären Aufenthalts einer PCI zugeführt wurden. Insofern liegt der Verdacht nahe, dass sich die Patientengruppen hinsichtlich relevanter Faktoren unterschieden, die durch die Basischarakteristika nicht erfasst wurden, und die deshalb auch nicht in die Adjustierung einfließen konnten.

Auch in der PCI-CURE-Studie zeigte sich für ein frühes Zeitintervall eine Reduktion vaskulärer Ereignisse. Diese Reduktion war, analog zur Gesamtstudie, insbesondere auf die Reduktion der Myokardinfarktrate zurückzuführen. Da in beiden Gruppen mehr als 80 % der

Patienten mit PCI einen Stent und danach für 2-4 Wochen ein Thienopyridin erhielten, erfasste diese Analyse vor allem den Effekt der Vorbehandlung mit Clopidogrel plus ASS. Auch zeigte sich, analog zur Gesamtstudie, dass Clopidogrel bereits in der Frühphase und damit auch schon während der Vorbehandlung vor PCI vaskuläre Ereignisse verminderte. Ein weiterer Nutzenparameter (kardiovaskuläre Todesfälle, Infarkte oder refraktäre Ischämien) sollte gemäß Protokoll für ein Zeitintervall von Monat 3 nach der PCI bis zum Studienende bestimmt werden. Dieser Parameter wurde jedoch nicht berichtet. In den Publikationen fanden sich zudem keine Analysen für irgendeinen Nutzenparameter für das Zeitintervall von 30 Tage nach PCI bis zum Studienende. Es ergaben sich aber aus den Daten keinerlei Hinweise darauf, dass kardiovaskuläre Todesfälle, Infarkte oder koronare Revaskularisationen oder ein Komposit aus kardiovaskulären Todesfällen und Infarkten in der Zeit von 30 Tage nach PCI bis zum Studienende durch Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein verhindert werden.

Bei allen Limitationen der PCI-CURE-Studie weisen die Daten darauf hin, dass bei Patienten, die im Rahmen des AKS ohne STEMI sekundär mit einer PCI versorgt werden, die Vorbehandlung mit Clopidogrel plus ASS bis zur PCI (in Kombination mit der routinemäßigen Nachbehandlung bis zu 4 Wochen nach der PCI) einen Nutzen hat analog zum Gesamtergebnis der CURE-Studie. Für eine Weiterbehandlung mit der Kombination nach Tag 30 gegenüber ASS allein ergeben die Daten allerdings keinen Nutzenbeleg. Dies gilt nur für den Fall der Verwendung konventioneller unbeschichteter Stents, da Medikamenten-freisetzende Stents im Rahmen der CURE-Studie nicht zum Einsatz kamen. Über die notwendige oder optimale Therapiedauer mit Clopidogrel plus ASS bei letzteren lässt die PCI-CURE-Studie keinerlei Aussagen zu.

Andere Reviews oder HTA-Berichte zur Kombination von Clopidogrel plus ASS beim AKS ohne STEMI gehen auf die Frage der Therapiedauer für Patienten mit sekundärer PCI nicht ein [50,51]. Eriksson kommt auf Grund ähnlicher explorativer Analysen wie im vorliegenden Bericht ebenfalls zum Schluss, dass der Nutzen einer Weiterbehandlung über 30 Tage nach PCI hinaus durch die PCI-CURE-Studie nicht zu belegen ist [64]. Die CREDO-Studie, die in Leitlinien neben der PCI-CURE-Studie häufig als Beleg für den Nutzen einer Langzeitgabe von Clopidogrel über 9-12 Monate bei Patienten mit PCI im Rahmen eines AKS ohne STEMI angegeben wird [6,9,49], kann aus den ausführlich geschilderten Gründen für diese Fragestellung nicht herangezogen werden. Bei elektiver PCI mit unbeschichteten Stents im Rahmen einer chronischen KHK wurde in einer kleineren randomisierten Studie kein Vorteil einer sechsmonatigen gegenüber einer einmonatigen Gabe von Clopidogrel plus ASS beobachtet [65]. Eine weitere Studie zu dieser Fragestellung ist die RACS-Studie, in die ein Mischkollektiv von Patienten mit stabiler Angina pectoris oder AKS eingeschlossen wurde [66]. Diese in Argentinien durchgeführte, offene Studie wurde nach Einschluss von gut 1000 Patienten vorzeitig abgebrochen. In dieser Studie zeigten sich auffällige numerische und z.T. auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings nur innerhalb des zweiten Studienzeitraums (Tag 30 bis Tag 180); eine gemeinsame Auswertung

über den gesamten Studienzeitraum fehlt in der Publikation. Ca. 10 % der ursprünglich randomisierten Patienten wurden dabei nicht mehr berücksichtigt, was bei einem maximalen absoluten Gruppenunterschied von 3,3 % (Endpunkt „major cardiac adverse events“) die Ergebnissicherheit erheblich in Frage stellt.

Zusammenfassend fehlen aussagekräftige Studien, die die Frage nach dem Nutzen und Schaden einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein nach (elektiver oder nicht elektiver) PCI beantworten. Allerdings ist die Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS in einer elektiven Situation bei Patienten ohne AKS auch nicht zugelassen.

6.1.6 Weitere Studien (CREDO und CHARISMA)

In den vorliegenden Bericht gingen wichtige bislang unveröffentlichte Informationen zur CURE-Studie ein, insbesondere zum Zeitverlauf der Ergebnisse und zu Subgruppenanalysen. Dies wurde durch die vollständige Bereitstellung des Studienberichts durch die Firma Sanofi-Aventis ermöglicht. Nicht bereitgestellt trotz mehrfacher Nachfrage wurde von der Firma Sanofi-Aventis allerdings der Studienbericht der CREDO-Studie.

Der Nichteinschluss der CREDO-Studie in die vorliegende Nutzenbewertung wurde in einigen Stellungnahmen kritisiert. Insbesondere wurde kritisiert, dass nicht nach „pragmatischen Lösungen“ gesucht worden sei.

Diese Kritik kann nicht geteilt werden. Die Gründe für den Nichteinschluss, einschließlich der Korrespondenz mit der Firma Sanofi-Aventis, sind in Abschnitt 5.1.6.1.2 ausführlich dargelegt. Es wäre ohne Zweifel eine pragmatische Lösung gewesen, wenn die Firma Sanofi-Aventis den Studienbericht der CREDO-Studie, so wie die anderen Studienberichte auch, zur Verfügung gestellt hätte. Zwar erscheint es aus den im Abschnitt 5.4.1 genannten Gründen unwahrscheinlich, dass durch die CREDO-Studie das Fazit des vorliegenden Berichts relevant beeinflusst wird. Mit Blick auf das Ziel, eine bestmögliche Versorgungsqualität der Patienten zu erreichen, ist allerdings grundsätzlich die Offenlegung aller Studiendaten und damit auch die der CREDO-Studie zu fordern.

Auch wurde kritisiert, dass die CHARISMA-Studie bzw. die Subgruppe der Patienten nach Myokardinfarkt nicht in die Bewertung eingeschlossen wurde [56]. Nach Ansicht der Stellungnehmenden liefert diese Analyse wichtige Daten zur Abnahme der Blutungskomplikationen im zeitlichen Verlauf. Insbesondere zeige die Analyse schon nach 60 Tagen einen deutlichen Abfall der Blutungskomplikationen unter Clopidogrel.

Die CHARISMA-Studie wurde bei einem Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko außerhalb einer Akutsituation durchgeführt. Hierfür hat Clopidogrel in der Kombinationstherapie mit ASS keine Zulassung. Davon unabhängig sind die Ergebnisse der zitierten Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie aus verschiedenen Gründen nicht

verlässlich. Von der post hoc definierten Subgruppe der Patienten nach Myokardinfarkt wurden ohne Angabe von Gründen nur gut 70 % in der Analyse berücksichtigt. Obwohl dabei die Definition des Myokardinfarkts als „CAPRIE-like“ angegeben wurde, wurden in großem Umfang Patienten eingeschlossen, die dem in der CAPRIE-Studie angegebenen Einschlusskriterium nicht genügten: Im Median lag der Myokardinfarkt 23,5 Monate zurück, während in die CAPRIE-Studie nur Patienten mit einem höchstens 35 Tage zurückliegenden Infarkt eingeschlossen wurden [20]. Darüber hinaus wurden Blutungen nicht für diese Subgruppe, sondern nur für alle Patienten in der CHARISMA-Studie ausgewertet. Insgesamt erscheint daher weder die Einbeziehung der CHARISMA-Studie insgesamt noch die der zitierten Subgruppenanalyse bei Patienten mit Myokardinfarkt in die vorliegende Nutzenbewertung sinnvoll.

6.2 Clopidogrel bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

Die systematische Recherche erbrachte zu dieser Indikation 4 für den Bericht relevante Studien (CLARITY, COMMIT, Dogan 2005 und Sulimov 2006). Alle Studien wurden in die Bewertung eingeschlossen. Hinweise auf zusätzliche relevante, unpublizierte Studien ergaben sich nicht.

Die beiden monozentrisch durchgeführten Studien Dogan 2005 (Türkei) und Sulimov 2006 (Russland) wiesen methodisch grobe Mängel auf. Sie trugen davon unabhängig aufgrund ihrer Patientenzahl nur unwesentlich zum Informationspool bei. Maßgeblich waren die CLARITY-Studie und die COMMIT-Studie. Zu beiden Studien stellte die Firma Sanofi-Aventis den jeweiligen Studienbericht bereit. Sowohl die Ergebnisse dieser beiden Studien zu Nutzen und Schaden von Clopidogrel beim STEMI sind zu diskutieren wie auch die Frage, inwieweit sie auf die Situation in Deutschland einschließlich der zugelassenen Indikation für Clopidogrel übertragbar sind. Letzteres war auch ein wesentlicher Diskussionspunkt in den Stellungnahmen zum Vorbericht.

6.2.1 Nutzen und Schaden

In beiden Studien zeigte sich konsistent, dass durch die Kombinationsbehandlung das Risiko für einen Re-Myokardinfarkt reduziert wird. Uneinheitlich hingegen waren die Ergebnisse zur Gesamtmortalität.

Eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit zeigte sich in der COMMIT-Studie, nicht jedoch in der CLARITY-Studie. In letzterer gab es nicht einmal einen numerischen Unterschied zu Gunsten der Kombinationsbehandlung. Das Ausmaß der Mortalitätsreduktion war in der COMMIT-Studie mit absolut 0,6 % zwar gering, aber sicher von klinischer Relevanz, zumal die geringere Sterblichkeit durch eine vergleichsweise einfache Maßnahme wie der zeitlich auf die stationäre Behandlung begrenzten oralen Gabe von Clopidogrel erreichbar war, ohne dass damit eine Zunahme schwerwiegender Blutungskomplikationen in Kauf genommen werden musste. Es bleibt spekulativ, ob die Mortalitätsreduktion mit einer „loading-dose“

Clopidogrel genauso oder sogar deutlicher ausgefallen wäre (in der COMMIT-Studie wurde von Anfang an mit der Erhaltungsdosis behandelt). Die Ergebnisse randomisierter Studien mit Clopidogrel in anderen Indikationsgebieten, in denen ebenfalls ein schneller Wirkeintritt der Substanz angestrebt wird, ergeben immerhin Hinweise, dass eine „loading-dose“ die Behandlungserfolge gegenüber dem Beginn der Therapie mit der Erhaltungsdosis verbessern kann [67,68].

Wie erwähnt blieb die Sterblichkeit in der mit 3491 eingeschlossenen STEMI-Patienten ebenfalls vergleichsweise großen CLARITY-Studie unbeeinflusst (und war während der stationären Liegezeit numerisch unter Clopidogrel plus ASS sogar höher als unter ASS allein). Grund könnte allein schon eine zu geringe Power der Studie für diesen Endpunkt sein. Andererseits unterschied sich aber die CLARITY-Studie in ihrer Konzeption grundsätzlich von der COMMIT-Studie. Vor allem erhielten die Patienten eine intensivere Begleittherapie (z. B. Thrombolyse bei allen Patienten vs. gut 50 % in der COMMIT-Studie, sekundäre koronare Revaskularisation bei über 60 %). Möglicherweise war deshalb die Mortalität in der Kontrollgruppe der COMMIT-Studie trotz nur etwa halb so langer Beobachtungsdauer fast doppelt so hoch wie die in der CLARITY-Studie (8,1 % vs. 4,5 %). Es könnte somit sein, dass eine Mortalitätsreduktion in der CLARITY-Studie nicht nur wegen der zu geringen Power für diesen Endpunkt nicht nachweisbar war, sondern auch, weil eine weitere Verbesserung der Gesamtsterblichkeit durch Clopidogrel auf Grund der intensiveren Begleitbehandlung in der Tat nicht erreicht werden kann.

Wegen der konzeptionellen Heterogenität der Studien ist die metaanalytische Auswertung der einzelnen Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Sofern bei einzelnen Endpunkten die Ergebnisse der beiden großen Studien COMMIT und CLARITY kongruent waren, wurden die Ergebnisse aber als hinreichend robust angesehen. Dies war, wie oben beschrieben, beispielsweise bei der Reduktion der Re-Myokardinfarktrate der Fall. Auch hinsichtlich der Reduktion der Insultrate war die Effektrichtung in beiden Studien konsistent, der Effekt insgesamt allerdings gering (absolute Risikoreduktion ca. 0,2 %).

Erneute Koronarschämien nach dem Index-Infarkt wurden in der COMMIT-Studie nicht erfasst. In der CLARITY-Studie boten sich keine Hinweise, dass die zusätzliche Gabe von Clopidogrel in den ersten Wochen nach akutem Infarkt die Rate erneuter Koronarschämien oder die Rate koronarer Revaskularisationen wegen erneuter Ischämie vermindert. Allerdings wurden in der CLARITY-Studie während des stationären Aufenthalts wegen des Index-Infarktes unter Clopidogrel seltener koronare Revaskularisationen durchgeführt. Dabei handelte es sich sowohl um koronare Revaskularisationen, die klinisch dringlich vor der studienbedingten Kontrollangiografie nach frühestens 48 Stunden notwendig wurden, als auch um solche, für die die Indikation im Anschluss an die Kontrollangiografie gestellt wurde. Da in vergleichbarem Maße wie koronare Revaskularisationen während des stationären Aufenthalts frühe, innerhalb von 48 Stunden nach dem Index-Infarkt klinisch indizierte Angiografien unter Clopidogrel seltener waren, dürfte die Reduktion der koronaren

Revaskularisationen unter Clopidogrel eher Ausdruck einer günstigen Beeinflussung der Primärsymptomatik des Index-Infarktes sein. Belege für eine Reduktion von *rezidivierenden* koronaren Ischämien nach dem Index-Infarkt durch Clopidogrel waren nicht erkennbar.

Auf der Schadensseite standen von der klinischen Bedeutung die Blutungskomplikationen ganz im Vordergrund. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass fatale oder intrakranielle Blutungen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftraten. Klinisch relevante („major“) Blutungen traten in allen Studien unter zusätzlicher Gabe von Clopidogrel zwar nicht statistisch signifikant, aber numerisch häufiger auf als in der Kontrollgruppe. In Anbetracht dessen, dass in die COMMIT-Studie über 45.000 Patienten eingeschlossen wurden und sich selbst dort kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ist nicht davon auszugehen, dass im Rahmen der Akutbehandlung eines STEMI durch die Kombinationsbehandlung eine klinisch relevante Zunahme schwerwiegender Blutungskomplikationen verursacht wird. Sogenannte „minor“ Blutungen traten hingegen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auf. Sie stellen aufgrund ihrer geringeren klinischen Relevanz den durch die Reduktion der Myokardinfarktrate erzielten Nutzen der Kombinationsbehandlung aber nicht in Frage.

Zu allen Ergebnissen muss betont werden, dass sie sich ausschließlich auf eine Kombinationsbehandlung im Rahmen der stationären Behandlung beziehen. Über eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS im Anschluss an den stationären Aufenthalt können die Studien keine Aussage liefern. Überdies ist, wie schon erwähnt, eine solche Behandlung bei chronischer KHK nicht zugelassen.

6.2.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Zur Therapie des akuten Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung wird in Deutschland und Europa primär eine interventionelle Rekanalisation durch eine PCI empfohlen, soweit diese innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn und innerhalb von 90 Minuten nach dem medizinischen Erstkontakt durch ein erfahrenes Behandlungsteam durchgeführt werden kann. Ist eine PCI unter diesen Bedingungen nicht möglich, ist innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn eine Thrombolyse Therapie der Wahl. Falls diese erst mehr als 4 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden kann, werden Fibrin-spezifische Mittel empfohlen. Im Intervall von 12 bis 24 Stunden nach Symptombeginn wird eine Thrombolyse als optional angesehen und soll dann Patienten mit persistierenden ischämischen Beschwerden vorbehalten bleiben [7,11,69].

Clopidogrel ist beim STEMI in Kombination mit ASS für Patienten zugelassen, die medizinisch behandelt werden und „für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt“ [70,71]. Demgegenüber ist im Berichtsplan der vorliegenden Untersuchung das Teilziel für Patienten mit AKS und STEMI bewusst weiter gefasst und allgemein als Nutzenbewertung von Clopidogrel zusätzlich zu ASS bei Patienten mit STEMI formuliert, d.h. ohne Einschränkung auf medizinisch behandelte Patienten, für die eine thrombolytische Therapie

in Frage kommt. Grund für die weitere Formulierung des Ziels im Berichtsplan ist der Umstand, dass der Begriff des „Infragekommens einer Thrombolyse“ als Einschlusskriterium für die zu betrachtende Patientenpopulation nur schwer zu operationalisieren ist. Konkreter lässt sich dagegen definieren, wann eine Thrombolyse beim STEMI grundsätzlich *nicht* infrage kommt: dies ist der Fall, wenn sie nicht indiziert ist oder wenn sie kontraindiziert ist. Indiziert ist eine Thrombolyse nach Leitlinien-Empfehlungen bei allen Patienten mit STEMI oder akutem Infarkt mit Schenkelblock im EKG, bei denen sie innerhalb von 12(-24) Stunden durchgeführt werden kann, eine primäre Angioplastie unter adäquaten Bedingungen aber nicht möglich ist (s.o.). Eine Lyse kommt somit innerhalb von 12(-24) Stunden grundsätzlich (z. B. als Alternative) auch für Patienten infrage, die mit einer primären Angioplastie behandelt werden könnten. Kontraindiziert ist sie vor allem bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter einer Thrombolyse (z. B. bekannte hämorrhagische Diathese; Aortendissektion; größeres Trauma oder größere Operation, zerebrale Blutung oder Ischämie, ZNS-Läsionen oder gastrointestinale Blutungen in der jüngeren Anamnese) [11]. Diese beispielhaft genannten Kontraindikationen sind in der Regel erst an den Ausschlusskriterien von potenziell relevanten Studien zur zusätzlichen Gabe von Clopidogrel beim akuten Myokardinfarkt zu erkennen. Sie zeigen daneben eine breite Überlappung zu den Kontraindikationen von Clopidogrel selbst. Aus diesen Überlegungen wurden für die Zielpopulation des Berichtes zur Nutzenbewertung von Clopidogrel beim STEMI keine weiteren Einschränkungen als das Vorliegen eines akuten STEMI festgelegt. Letztlich ist dieses Vorgehen auch mit weitergehenden Formulierungen in der Fachinformation von Clopidogrel kongruent. Dort wird die Möglichkeit der Kombinationsbehandlung im Falle eines STEMI explizit auch für Patienten eröffnet, bei denen doch keine Thrombolyse durchgeführt wird („Die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis ... begonnen werden und dann ... in Kombination mit ASS sowie mit oder ohne Thrombolytika fortgesetzt werden.“ [71]).

Randomisierte Studien, die zur Frage des Nutzens der Kombinationsbehandlung bei Patienten mit STEMI und primärer Angioplastie-Behandlung hätten herangezogen werden können, wurden im Rahmen der Recherche nicht identifiziert. Die vorliegende Nutzenbewertung für Clopidogrel beim STEMI bezieht sich deshalb im engeren Sinne auf Patienten mit akutem STEMI, die keiner primären PCI zugeführt werden oder nicht werden können, für die aber im Sinne der obigen Darstellungen eine Thrombolyse in Frage kommt.

Die CLARITY-Studie wurde in Amerika, Australien, Europa und Südafrika durchgeführt. Sie schloss 3491 Patienten mit STEMI innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn ein, die keine primäre PCI erhalten sollten, bei denen aber eine Thrombolyse mit Fibrin-spezifischen oder Fibrin-unspezifischen Mitteln geplant war (und in mehr als 99 % auch durchgeführt wurde). Die Patientenpopulation der Studie gehörte somit zur Zielpopulation des Berichtes und bildete das gemäß Zulassungstext wahrscheinlich intendierte Anwendungsgebiet für Clopidogrel beim STEMI zuverlässig ab. Die Studienkonzeption ist aber diskussionswürdig. Der Aufbau der Studie war insofern aus Praxissicht artifiziell, als für alle Patienten nach 3-8

Tagen eine Angiografie (zur Erhebung des Endpunktes) vorgesehen war. Nach einer Thrombolyse wird beim akuten STEMI in der Praxis und gemäß Leitlinienempfehlungen [7,11,69] nicht routinemäßig eine Angiografie empfohlen, sondern nur bei persistierenden oder erneuten Ischämiezeichen. Da den Prüfarzten freistand, auf Grund der Befunde, die sich bei der protokollgemäß 3-8 Tage nach Randomisierung durchgeführten Angiografie ergaben, auch invasive Revaskularisationsmaßnahmen einzuleiten (und überwiegend elektiv auch 57 % der Patienten eine PCI und 6 % einen Bypass erhielten), wurde der weitere Behandlungsablauf durch die studienbedingte Maßnahme bei mehr als der Hälfte der Patienten beeinflusst und gegenüber einem Routinevorgehen verändert. Da sich in der PCI-CLARITY-Studie gewisse Hinweise ergaben, dass klinische Endpunkte in der Subgruppe der Patienten mit PCI wenn überhaupt, dann eher günstiger durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel beeinflusst wurden als im Gesamtkollektiv der CLARITY-Studie, kann zumindest spekuliert werden, dass die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv der CLARITY-Studie den Effekt der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel im Vergleich zu einer routinemäßigen Versorgung der Patienten ohne systematische Angiografie eher überschätzen.

Die COMMIT-Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt und schloss mit knapp 46.000 Patienten über zehnmal mehr Patienten ein als die CLARITY-Studie. Sie war pragmatisch konzipiert und wies vom Design und von der Durchführung keine größeren Mängel auf. Allerdings fanden sich einige Besonderheiten, die hinsichtlich der Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Zielpopulation des Berichtes, die hiesige Situation und auf die Zulassung für Clopidogrel hinterfragt werden müssen:

1. Die Einschlusskriterien für die Patienten waren großzügig gehalten und erlaubten einen Studieneinschluss schon bei Infarktverdacht und nicht nur bei nachgewiesenem STEMI.
2. Die Patienten konnten bis 24 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen werden.
3. Nur ein Teil der Patienten wurde thrombolysiert und zudem mit einem Mittel, das in Deutschland für die Infarktlyse nicht zugelassen ist.
4. Die Studie wurde ausschließlich an chinesischen Patienten durchgeführt.

Ad 1): Die Patienten konnten mit Verdacht auf einen akuten Infarkt eingeschlossen werden, wobei diese Einschätzung und auch die Nutzen-Schaden-Abwägung für den Einschluss der Patienten in die Studie ganz wesentlich in die Entscheidung des einzelnen Prüfarztes fiel. Tatsächlich wurde der Infarkt aber bei knapp 96 % der Patienten bestätigt, wobei knapp 87 % einen STEMI aufwiesen und gut 6 % einen Infarkt mit Schenkelblockbild. Ein Infarkt mit Schenkelblockbild kann definitionsgemäß nicht als STEMI bezeichnet werden, ist aber wie ein solcher zu behandeln [7,11,69]. Das Studienkollektiv schien aus dieser Sicht somit hinreichend die Zielpopulation der Patienten mit STEMI abzubilden. Zudem ergab der Heterogenitätstest für den ersten primären Endpunkt der Studie für den Nutzen der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel keine Hinweise für differenzielle Ergebnisse in

Abhängigkeit von den EKG-Befunden bei Aufnahme in die Studie. Zwar waren der Publikation und dem Bericht der COMMIT-Studie keine Angaben zu Schadensaspekten und speziell zu Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von den initialen EKG-Befunden zu entnehmen. Da im Gesamtkollektiv die Rate klinisch relevanter Blutungen unter zusätzlicher Gabe von Clopidogrel nicht zunahm und die Patienten mit STEMI den weitaus größten Anteil des Gesamtkollektivs stellten, ist es jedoch wahrscheinlich, dass das Schadensrisiko bei Patienten mit STEMI mit dem des Gesamtkollektivs vergleichbar ist.

Ad 2): Die Patienten konnten bis 24 Stunden nach Symptombeginn in die Studie eingeschlossen werden. Dieses Zeitfenster ist größer als das für eine Thrombolyse hierzulande gemäß aktueller Leitlinien [7,11,69] für den Regelfall empfohlene von 12 Stunden. Es kann deshalb hinterfragt werden, ob alle Patienten der COMMIT-Studie gemäß hiesiger Empfehlungen für eine Thrombolyse infrage gekommen wären. Tatsächlich wurden 33 % der Patienten in die COMMIT-Studie in weniger als 6 Stunden, 33 % in 6 bis weniger als 13 Stunden und 33 % in 13-24 Stunden eingeschlossen. Bei der entsprechenden prädefinierten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass der Einfluss von Clopidogrel zusätzlich zu ASS auf den primären kombinierten Endpunkt abhängig von der Zeit zwischen Symptombeginn und Randomisierung war: die Risikoreduktion durch zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu ASS war nur innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn statistisch signifikant (9,2 % vs. 10,8 %), innerhalb der zweiten 6 Stunden nur noch numerisch geringer (9,8 % vs. 10,8 %) und anschließend nicht mehr zu verzeichnen (8,8 % vs. 8,8 %); der Heterogenitätstest war mit $p = 0,02$ statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Hinweis dafür, dass die Ergebnisse für den Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Clopidogrel von der Zeit seit Beginn der Symptome abhängig sind. Die Ergebnisse zum Nutzen von Clopidogrel in der Gesamtpopulation der COMMIT-Studie können also nicht ohne Weiteres auf ein solches Patientenkollektiv übertragen werden, das nach hiesigen Empfehlungen (i.d.R. innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn) für eine Thrombolyse infrage kommt. Allerdings würden die Ergebnisse zum Nutzen aller mit einer Thrombolyse behandelten Patienten der COMMIT-Studie eher zu einer *Unterschätzung* des Nutzens für die innerhalb von 12 Stunden mit einer Thrombolyse versorgten Patienten führen. Ob sich das Blutungsrisiko bei den Patienten mit einem frühen Therapiebeginn von dem der Patienten mit einem späten Therapiebeginn unterschied, und insbesondere, ob die Effekte der Kombinationstherapie auf das Blutungsrisiko zwischen diesen Gruppen unterschiedlich waren, lässt sich nicht beantworten. Angaben zur Abhängigkeit von Schadenswirkungen unter Clopidogrel von der Zeit seit Symptombeginn waren der Publikation und dem Bericht zur COMMIT-Studie nicht zu entnehmen.

Ad 3): Für die Patienten der COMMIT-Studie war eine thrombolytische Therapie des akuten Infarktes gemäß Protokoll nicht planmäßig vorgesehen. Insgesamt wurden 54 % der Patienten lysiert, überwiegend mit Urokinase. Hierzu ist anzumerken, dass ein Heterogenitätstest für eine prädefinierte Subgruppenanalyse der Patienten mit und ohne Thrombolyse nicht statistisch signifikant war ($p = 0,4$). Für die Schadensaspekte fehlten zwar separate, detaillierte Ergebnisse für die Subgruppen mit und ohne Thrombolyse. Allerdings fand sich

die Angabe, dass in der Subgruppe der Patienten mit Thrombolyse die Rate relevanter Blutungen unter Clopidogrel nicht statistisch signifikant zunahm (0,65 % vs. 0,63 %). Qualitativ unterschied sich das Ergebnis nicht von dem in der Gesamtgruppe der Patienten (0,58 % vs. 0,55 %). Hinweise für eine – theoretisch und pharmakodynamisch denkbare – stärkere Zunahme von relevanten Blutungen unter Clopidogrel im Patientenkollektiv mit einer Thrombolyse fanden sich somit nicht. Wie oben erwähnt, wurde die Thrombolyse insbesondere mit Urokinase durchgeführt. Urokinase ist in Deutschland zur Thrombolyse beim akuten Infarkt nicht zugelassen. Der Nutzen von Urokinase zur systemischen Thrombolyse beim akuten Infarkt ist vergleichsweise schlecht untersucht und unzureichend belegt. Nach schon älteren Ergebnissen der Fibrinolytic Therapy Trialists-Gruppe [72] senken Fibrinolytika gegenüber Placebo oder keine Thrombolyse die 35-Tagesmortalität beim akuten Infarkt relativ um knapp 20 %. In diese systematische Übersicht randomisierter Studien gingen die Daten von gut 58.000 Patienten ein; überwiegend wurde Streptokinase oder Alteplase und nur in einer Studie Urokinase eingesetzt [73]. Letztere ist mit 2201 Patienten die größte Studie, die je mit Urokinase beim akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurde; die Krankenhausmortalität wurde gegenüber einer Kontrolle ohne Thrombolyse nicht statistisch signifikant gesenkt (8,0 % vs. 8,3 %). Demgegenüber wurde die mortalitätssenkende Wirkung von Streptokinase und Alteplase [72], von Reteplase [74,75] und von Tenecteplase [76] beim akuten Myokardinfarkt gezeigt. Entsprechend werden diese Thrombolytika in Deutschland und Europa in Leitlinien empfohlen [7,11]. Zwar wurde die Thrombolyse in beiden Gruppen der COMMIT-Studie mit Urokinase durchgeführt. Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, dass hierdurch der Effekt nicht relevant modifiziert wurde. Es ist durchaus denkbar, dass in einer Behandlungssituation, in der ein nachgewiesenermaßen mortalitätssenkendes Thrombolytikum eingesetzt wird, eine weitere Mortalitätssenkung durch eine zusätzliche Therapie (in diesem Fall Clopidogrel) nicht mehr zu erreichen ist. Umgekehrt ist aber auch denkbar, dass im Fall einer effektiven Lyse die Thrombozytenaggregationshemmung noch besser vaskuläre Folgeereignisse verhindern kann. Letztlich bleibt unklar, ob, und wenn ja, in welche Richtung die Effekte der COMMIT-Studie durch die Verwendung von Urokinase modifiziert wurden.

Ad 4): Die Verträglichkeit und auch die Wirksamkeit von Arzneimitteln kann in Abhängigkeit von der Ethnizität der Patienten Unterschiede aufweisen, die in der Regel auf einen veränderten Metabolismus zurückzuführen sind. Enzympolymorphismen im Cytochrom P450-System sind hierfür weitaus am häufigsten verantwortlich. Clopidogrel ist ein Prodrug, das im Körper zunächst aktiviert werden muss. Diese Aktivierung – nicht die anschließende Inaktivierung und Ausscheidung – ist vor allem von den Cytochrom P450-Isoenzymen 2B6 und 3A4 abhängig, in geringem Maße aber auch von den Isoenzymen 1A1, 1A2 und 2C19. Unter diesen sind nur für das Isoenzym 2C19 in relevanter Häufigkeit Polymorphismen bekannt, die bei Homozygotie („poor metabolizer“), aber auch bei Heterozygotie („intermediate metabolizer“) eine geringere Enzymaktivität bedingen. In homo- und heterozygoter Form zusammen kommt dieser Polymorphismus bei der asiatischen Bevölkerung in etwa 20-30 % vor und damit etwa siebenmal häufiger als bei Kaukasiern [77].

Im Falle von Clopidogrel könnte ein solcher Polymorphismus des Isoenzymens 2C19 theoretisch eine verzögerte und/oder geringere Aktivierung bedingen mit einer folglich verminderten pharmakologischen Aktivität. Da das Isoenzymen 2C19 aber nur eine sehr untergeordnete Rolle bei der Aktivierung von Clopidogrel spielt, ist nicht davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Asiaten anders zu beurteilen ist als bei Kaukasiern. Im ungünstigsten Fall wäre rein theoretisch in der COMMIT-Studie eine geringfügige Effektunterschätzung für Clopidogrel hinsichtlich des Nutzens, aber auch des Schadens, möglich. In der Literatur finden sich allerdings keine entsprechenden Berichte.

Diese hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der COMMIT-Studie aufgeworfenen Fragen waren auch Gegenstand mehrerer Stellungnahmen zum Vorbericht. Dabei wurde zunächst auf Registerdaten aus Deutschland hingewiesen, die zeigten, dass die Behandlung des STEMI in vielen Fällen nicht leitlinienkonform sei [57-59,78]. Leitlinien können nach Ansicht der Stellungnehmenden daher nicht als Maß für die hiesige Behandlungssituation herangezogen werden. Darüber hinaus wurde von mehreren Stellungnehmenden die Ansicht vertreten, dass aufgrund des randomisierten Designs der COMMIT-Studie eine Effektmodifikation durch die Verwendung von Urokinase, wenn überhaupt, nur von untergeordneter Bedeutung ist. Schließlich wurde kritisiert, dass die Tatsache, dass die COMMIT-Studie in China durchgeführt wurde, im Zusammenhang mit der Übertragbarkeit überhaupt thematisiert wurde.

Im vorliegenden Bericht wurde von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen, sofern es nicht Anhaltspunkte gab, die dagegen sprachen. Da die Ergebnisse der beiden großen Studien CLARITY und COMMIT hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtmortalität“ uneinheitlich waren, wurde die Frage der Übertragbarkeit als eine der Erklärungsmöglichkeiten für die unterschiedlichen Studienergebnisse diskutiert.

Die Tatsache, dass auf Basis der genannten Registerdaten davon auszugehen ist, dass die Behandlung des STEMI häufig nicht leitliniengerecht ist, ist für die Bewertung der Gesamtsterblichkeit ohne wesentliche Relevanz, da letztlich in beiden Studien mehr oder weniger stark von der in den Registern dokumentierten Behandlung abgewichen wurde und die dadurch entstehende Effektmodifikation nicht eindeutig zu beschreiben ist.

Die in den Stellungnahmen geäußerte Ansicht, dass die Randomisierung vor einer Effektmodifikation durch Urokinase schützt, wird vom IQWiG nicht geteilt. Hier wurden offensichtlich die Konzepte „Confounding“ und „Effektmodifikation“ vermengt. Letztlich bleibt aber in der Tat unklar, ob die Verwendung von Urokinase tatsächlich den Effekt in der COMMIT-Studie zugunsten der Kombinationstherapie modifiziert hat.

Die Frage, ob die Durchführung der COMMIT-Studie in China zu einer Effektmodifikation im Vergleich zu einer hiesigen Behandlungssituation führte, ist insbesondere auf 2 Ebenen zu diskutieren: zum einen bezüglich der Population selbst (z. B. Unterschiede im Metabolismus), zum anderen hinsichtlich einer ggf. unterschiedlichen (Begleit)-Behandlung. Dass diese

Punkte im Vorbericht diskutiert wurden, bedeutet nicht zwangsläufig, dass von einer fehlenden Übertragbarkeit ausgegangen wird. Bezüglich des Metabolismus wurde im Gegenteil bereits im Vorbericht darauf hingewiesen, dass sich keine Anhaltspunkte dafür ergeben, dass dieser Punkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der COMMIT-Studie zwingend infrage stellt. Bezüglich der Frage der (Begleit-)Behandlung wird auf die detaillierte Diskussion der Unterpunkte 1 bis 3 in diesem Abschnitt verwiesen.

In der Gesamtschau gibt es zwar keinen zwingenden Beleg dafür, dass die Ergebnisse der COMMIT-Studie nicht auf die hiesige Behandlungssituation übertragbar sind, es gibt aber einige Anhaltspunkte dafür, dass dies zumindest angezweifelt werden muss. Insbesondere die im Vergleich zur CLARITY-Studie erheblich höhere Mortalitätsrate in der COMMIT-Studie gibt hierzu Anlass. Auch für die CLARITY-Studie stellt sich aufgrund der artifiziellen Situation hinsichtlich der regelhaften Durchführung einer Koronarangiografie nach Thrombolyse (mit häufig konsekutiver Revaskularisation) die Frage der Übertragbarkeit, wenn auch aus anderen Gründen. Insgesamt erscheint es daher für die vorliegende Bewertung sinnvoll, nur dann von Belegen für einen Nutzen oder Schaden auszugehen, wenn die Ergebnisse der beiden Studien konsistent waren, wie es beispielsweise bei der Re-Myokardinfarkttrate der Fall war. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ist dies nicht der Fall, weshalb im Vorbericht die Datenlage als „unklar“ bewertet wurde. Aufgrund der Anhörung zum Vorbericht wurde das Fazit des Berichts allerdings dahin gehend geändert, dass ein Hinweis auf einen entsprechenden Nutzen der Kombinationstherapie festgestellt wird: Letztlich ist in der Tat unklar, ob die o. g. Designaspekte der COMMIT-Studie zu einer Effektmodifikation hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit geführt haben und ob dies nicht auch für die CLARITY-Studie gilt. Allein die stark unterschiedliche Präzision der Effektschätzungen könnte aber die divergenten Ergebnisse der Studien erklären. Aufgrund des Fehlens eines Effekts in der CLARITY-Studie kann aber trotz eines signifikanten Ergebnisses in der metaanalytischen Zusammenfassung und unter Berücksichtigung der Besonderheiten der COMMIT-Studie nicht von einem Beleg für einen entsprechenden Nutzen ausgegangen werden.

6.2.3 Therapiedauer

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht wurde kritisiert, dass sich die Aussagen zum Nutzen der Kombinationstherapie beim STEMI auf den initialen stationären Aufenthalt beschränken. Nach Aussage der Stellungnehmenden ist die Dauer des stationären Aufenthalts von vielen Faktoren und nicht nur von der Thrombozytenaggregationshemmung abhängig [79,80] und daher unscharf. Zudem steht eine solche Beschränkung nach Ansicht einiger Stellungnahmen im Gegensatz zur erteilten Zulassung [70,71].

Es ist richtig, dass die Dauer der stationären Behandlung nicht allein von der Art der Thrombozytenaggregationshemmung abhängig ist. Dies gilt allerdings nicht nur für die reale Behandlungssituation, sondern auch für die Studien CLARITY und COMMIT. Beide Studien

waren darauf ausgelegt, die Effekte der Kombinationsbehandlung während des initialen stationären Aufenthalts zu untersuchen. Entsprechend unterschied sich die Beobachtungsdauer zwischen den einzelnen Patienten.

In den Fachinformationen zu Clopidogrel wird in der Tat beschrieben, dass „die Kombinationstherapie (...) für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden“ sollte. Dies mag allerdings an unterschiedlichen Bewertungskriterien liegen, denn an gleicher Stelle heißt es auch: „Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht.“ Diese Aussage lässt eine Empfehlung von „mindestens“ 4 Wochen unter Nutzenaspekten zumindest fraglich erscheinen.

Insgesamt ergab sich aus den Anmerkungen zur Therapiedauer beim STEMI kein Änderungsbedarf.

6.3 Weitere Diskussionspunkte in der Anhörung zum Vorbericht

Neben den oben diskutierten indikationsspezifischen Argumenten wurden indikationsübergreifende Diskussionspunkte im Rahmen der Anhörung vorgebracht. Diese werden im Folgenden diskutiert, sofern sie berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen adressieren.

6.3.1 Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden verschiedene systematische Übersichten identifiziert, die zur Identifikation potenziell relevanter Primärstudien herangezogen wurden. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eine weitere systematische Übersicht genannt, die erst nach der letzten Literaturrecherche publiziert wurde [27]. Diese enthielt keinen Hinweis auf eine weitere relevante Studie. Alle systematischen Übersichten sind in Anhang C des vorliegenden Berichts aufgelistet. Die in den Stellungnahmen zum Vorbericht ebenfalls erwähnten Kosten-Nutzen-Bewertungen [81,82] wurden nicht aufgelistet, da eine Kosten-Nutzen-Bewertung nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts war.

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht wurde bemängelt, dass die Ergebnisse anderer systematischer Übersichten nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang kritisiert, dass im Gegensatz zu anderen Übersichten die CREDO-Studie und die CHARISMA-Studie nicht in die Bewertung einbezogen wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde auf Basis von Primärstudien durchgeführt. Dabei gingen umfangreiche, bislang unpublizierte Informationen zu den Studien in die Bewertung ein. Dies allein ist ein wesentlicher Unterschied und Vorteil gegenüber den meisten anderen publizierten Meta-Analysen. In der Analyse von Bowry 2008 fanden sich darüber hinaus

wesentliche Fehler, die die Analyse ungeachtet der Nichtberücksichtigung des Zulassungsstatus wertlos machen. So wurde beispielsweise für die CLARITY-Studie entgegen der Angaben in der Publikation und im Studienbericht eine Überlegenheit der Kombinationstherapie bezüglich der Gesamtmortalität beschrieben [27].

Einigen publizierten systematischen Übersichten lagen zum Teil indikationsübergreifende Fragestellungen zugrunde, ohne dass dabei der Zulassungsstatus von Clopidogrel beachtet wurde [27,50,83]. Dies führte zum Einschluss weiterer Studien. In Helton 2007 wurden z. B. die CURE-, die CREDO-, die CLARITY-, die COMMIT- und die CHARISMA-Studie berücksichtigt [83]. Es wurden gemeinsame metaanalytische Auswertungen der 5 Studien über alle Indikationen und nicht getrennt oder im Sinne einer Subgruppe für Patienten mit STEMI vorgenommen. Für eine indikationsspezifische Bewertung des Nutzens von Clopidogrel sind derartige Daten nicht hilfreich; eine Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund des vorliegenden Berichts erübrigt sich daher.

Der speziell auf die Bewertung des NSTEMI-AKS (Teil 1 der Fragestellung des vorliegenden Berichts) ausgerichtete, für das NICE erstellte HTA-Bericht hingegen bezog allein die CURE-Studie in die Bewertung ein [51]. Auch in diesem HTA-Bericht wurde, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung auch, die CREDO-Studie nicht berücksichtigt.

Publizierte systematische Übersichten zum Nutzen der Kombinationstherapie speziell beim STEMI wurden nicht identifiziert. Eine der beiden in den Stellungnahmen erwähnten Kosten-Nutzen-Analysen war auf die Indikation STEMI ausgerichtet. Die CHARISMA-Studie wurde in dieser unter Beteiligung der Firmen Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb durchgeführten Analyse nicht berücksichtigt.

Im Berichtsplan wurde vorab festgelegt, dass Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten unter bestimmten Voraussetzungen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4.3.2). Solche Analysen wurden nicht identifiziert und auch im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht nicht vorgelegt.

Zusammenfassend lassen sich Unterschiede hinsichtlich des Studieneinschlusses zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und anderen publizierten systematischen Übersichten in der Regel durch die Fragestellung erklären. Durch die Einbeziehung bislang unpublizierter Informationen beruht die vorliegende Bewertung darüber hinaus auf einer gegenüber anderen Übersichten valideren Datenbasis. Es ergab sich daher aufgrund der Stellungnahmen zum Thema „andere systematische Übersichten“ kein Änderungsbedarf des Berichts.

6.3.2 Empfehlungen in Leitlinien

In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Aussagen der vorliegenden Nutzenbewertung den nach Ansicht der Stellungnehmenden einschlägigen evidenzbasierten Leitlinien widersprechen. Hierzu wurden aktuelle Leitlinien der Europäischen Gesellschaft

für Kardiologie (ESC) zitiert [49,84]. Insbesondere wird nach den Angaben der Stellungnehmenden in diesen Leitlinien eine Therapiedauer von 12 Monaten einheitlich für die Behandlung des NSTEMI und STEMI empfohlen.

Die zitierte Leitlinie zum NSTEMI wurde bereits in Abschnitt 6.1.1 aufgegriffen [49]. Dabei wurde auch darauf hingewiesen, dass die Aussagen von denen anderer Leitlinien trotz vergleichbarer Datenbasis zum Teil erheblich abweichen. Die zum Zeitpunkt der Anhörung noch nicht publizierte Leitlinie zum STEMI wurde zwischenzeitlich veröffentlicht [85]. Entgegen den Angaben in den Stellungnahmen gibt es jedoch keine einheitliche Empfehlung für NSTEMI und STEMI. Während für NSTEMI auf Basis der CURE-Studie eine Therapiedauer von 12 Monaten empfohlen wird (Level I, Empfehlungsgrad A), gibt es eine studienbasierte Empfehlung bei STEMI nur für die Akutphase (Level I-A). Für eine 12-Monats-Therapie gibt es auch nach der Leitlinie der ESC keinen Beleg durch entsprechende Studien (Level IIc-C). Darüber hinaus stellen die in den Stellungnahmen genannten Leitlinien eine selektive Auswahl dar. So gibt beispielsweise die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nochmals deutlich abweichende Empfehlungen trotz vergleichbarer Datengrundlage (z. B. Therapiedauer 3 Monate beim NSTEMI) [86].

Zusammenfassend führten die genannten Stellungnahmen nicht zu einer Änderung des Berichts.

6.3.3 Bewertung von Clopidogrel nach Stentanlage

In einigen Stellungnahmen wurde bemängelt, dass keine explizite Bewertung der Clopidogreltherapie nach PCI durchgeführt worden sei. Damit bildet der Bericht nach Ansicht der Stellungnehmenden nur einen Ausschnitt der therapeutischen Anwendung der Kombinationstherapie ab: Leitlinien empfehlen für Patienten mit STEMI eine primäre PCI innerhalb der ersten 2 Stunden [7].

Dieser Punkt wurde bereits ausführlich in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan diskutiert [87]. Zusammenfassend dargestellt ist es nicht richtig, dass die Bewertung einer Kombinationstherapie nach primärer PCI in dem vorliegenden Bericht nicht durchgeführt wurde. Die Bewertung wurde allerdings auf den zugelassenen Bereich beschränkt. Clopidogrel ist in Kombination mit ASS nicht außerhalb eines akuten Koronarsyndroms zugelassen, insbesondere nicht für die Prophylaxe einer Stentthrombose nach elektiver PCI [70,71]. Die Studien, die innerhalb der Zulassung durchgeführt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass sich die Aussagen zum Nutzen für Patienten, die sekundär mit einer PCI behandelt wurden, unterscheiden. Die eingeschlossenen Studien haben jedoch Patienten ausgeschlossen, die primär mit einer PCI behandelt wurden. Da die primäre PCI eine relevante Therapieoption im deutschen Versorgungskontext darstellt, wurde dies in der Zusammenfassung und im Fazit entsprechend ergänzt.

In diesem Zusammenhang wurde auch auf indirekte Evidenz hingewiesen. Nach Ansicht einiger Stellungnehmenden liegt Evidenz dafür vor, dass die Kombinationstherapie von Ticlopidin plus ASS im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS die Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Stentanlage reduziert [88,89]. Andere Evidenz zeigt nach Ansicht der Stellungnehmenden, dass Clopidogrel gegenüber Ticlopidin in der Wirksamkeit vergleichbar, jedoch besser verträglich ist [90-96]. Die Stellungnehmenden bemängeln daher die Aussage im Vorbericht, dass „aussagekräftige Studien zur Frage der Clopidogrelgabe nach (elektiver oder nichtelektiver) PCI (...) aus der Literatur nicht bekannt“ sind.

Die vorgelegten Studien Hall 1996 [88] und Leon 1998 [89] zur Kombinationsbehandlung Ticlopidin plus ASS sind im Kontext des vorliegenden Berichts nicht relevant. In Hall 1996 wurde keine Kombinationsbehandlung untersucht, sondern eine Ticlopidinmonotherapie mit einer Kurzzeitgabe (5 Tage) von ASS. In Leon 1998 wurden Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt ausgeschlossen. Zwar wurden auch Patienten mit einer instabilen Angina pectoris eingeschlossen, allerdings ist unklar, wie viele dies waren: Der in einer Stellungnahme genannte Anteil von ca. 60 % erfüllt nicht zwingend die Kriterien für eine instabile Angina pectoris. Eine separate Analyse für Patienten mit NSTEMI-AKS findet sich aber ohnehin für diese Patientengruppe nicht. Beide Studien klären daher nicht die Frage nach dem Nutzen und Schaden der Kombinationsbehandlung mit Ticlopidin und ASS im Vergleich zu ASS allein. Folglich führt auch die weiterhin zitierte Evidenz zum Vergleich Ticlopidin plus ASS vs. Clopidogrel plus ASS nicht zu einer Änderung der Aussagen des Berichts. Es ist allerdings richtig, dass der oben zitierte Satz zum Fehlen aussagekräftiger Studien zwar auf den Kontext des Berichts, nicht aber allgemein (zum Beispiel nicht auf den Vergleich Clopidogrel plus ASS vs. Ticlopidin plus ASS) zutrifft. Entsprechend wurde diese Aussage in der Diskussion des Abschlussberichts präzisiert.

6.3.4 Trennung der Bewertung von NSTEMI-AKS und STEMI

In einigen Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Bewertung für das NSTEMI-AKS und den STEMI getrennt vorgenommen wurde. Dies entspricht nach Ansicht der Stellungnehmenden zum einen nicht dem Berichtsplan, zum anderen gebe es fließende Übergänge zwischen den Krankheitsbildern [9,97-99]. Die Argumentation wurde unterstützt durch die Feststellung, dass die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für den Einsatz von Clopidogrel einheitlich seien [49,84]. Nach Ansicht der Stellungnehmenden sind Langzeitstudien bei STEMI daher nicht mehr zu vertreten.

Der angesprochene Punkt wurde bereits in der Anhörung zum Berichtsplan im Zusammenhang mit der Diskussion um relevante Studientypen ausführlich diskutiert [87]. Die Fachinformationen von Clopidogrel enthalten zu NSTEMI-AKS und STEMI unterschiedliche Aussagen [70,71]. Die Behandlungspfade unterscheiden sich ebenfalls zwischen den Krankheitsbildern, was sich auch in separaten Leitlinien widerspiegelt [49,84]. Auf Unterschiede bezüglich der Empfehlungen in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für

Kardiologie und auf andere Aussagen in anderen Leitlinien wurde bereits im Abschnitt 6.3.2 hingewiesen.

Zwar wurde im Berichtsplan nicht explizit auf die getrennte Auswertung der Krankheitsbilder verwiesen, die 2 Entitäten des AKS wurden jedoch separat sowohl in der Fragestellung als auch in der Beschreibung der einzuschließenden Population bewertet. Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts, beispielsweise zu schwerwiegenden Blutungen, zeigen überdies, dass nicht von einem identischen Nutzen und / oder Schaden der Kombinationsbehandlung bei NSTEMI-AKS bzw. STEMI ausgegangen werden kann und eine getrennte Auswertung sinnvoll ist. Insgesamt ergab sich daher kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.3.5 Bewertung des Schadens

In einigen Stellungnahmen wurde die Bewertung des Schadens als nicht sachgerecht kritisiert. Zum einen wird die Nomenklatur als international nicht gebräuchlich angesehen. Zum anderen wurde auf Evidenz aus anderen Meta-Analysen, die andere Studien einbezogen haben, sowie auf die CHARISMA-Studie hingewiesen. Schließlich wurde für die Bewertung des Schadenpotenzials die Berücksichtigung der gesamten Evidenz analog den Aussagen in den Allgemeinen Methoden des IQWiG gefordert [100].

Dem Argument, dass die Nomenklatur international nicht gebräuchlich ist, kann nicht gefolgt werden. So beinhaltet beispielsweise das häufig verwendete Maß NNH (number needed to harm) explizit den Begriff „Schaden“. Aussagen in anderen Meta-Analysen sowie die CHARISMA-Studie wurden in den vorherigen Abschnitten dieser Diskussion adressiert.

Schließlich ist die Aussage zu den Allgemeinen Methoden des IQWiG nicht richtig. Quellen verschiedener Evidenzstufen werden im Rahmen der Vorabrecherche zur Identifikation relevanter Nebenwirkungen im Kontext der jeweiligen Fragestellung herangezogen; die Bewertung erfolgt dann auf Basis der Studien, die in die Nutzenbewertung einfließen [100].

Insgesamt führten die Stellungnahmen nicht zu einer Änderung des vorliegenden Berichts.

6.3.6 Validität des Surrogats „TIMI-Fluss“

In einer Stellungnahmen wurde die Validität des Surrogats „TIMI-Fluss“ für die Krankenhaussterblichkeit nach STEMI postuliert [101]. Unterstützend wurden retrospektive und prospektive Studien zitiert [102-104]. Insbesondere wurde auch auf eine gepoolte Analyse hingewiesen, nach der ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit zwischen Patienten mit TIMI-Fluss 2 und TIMI-Fluss 0 / 1 besteht [105].

Der TIMI-Fluss (TIMI-Fluss 0 / 1) war Bestandteil eines kombinierten Endpunkts der CLARITY-Studie. Der angiografische Befund kann nach Ansicht der europäischen Zulassungsbehörde allerdings nicht als valides Surrogat für klinische Endpunkte angesehen werden [47]. Gegen die Annahme der Validität des TIMI-Flusses als Surrogat für die

Krankenhaussterblichkeit spricht überdies die CLARITY-Studie selber. In dieser zeigte sich zwar ein Vorteil für Clopidogrel hinsichtlich des TIMI-Flusses, ohne dass sich jedoch ein Hinweis auf eine Beeinflussung der Krankenhaussterblichkeit ergab. Davon unabhängig wurde die Literatur zur Validität des TIMI-Flusses in der Stellungnahme selektiv zitiert. So zeigt eine gepoolte Analyse, in der neben der in der Stellungnahme zitierten Analyse noch weitere Studien berücksichtigt wurden (insgesamt etwa 4-fache Patientenzahl), keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit für Patienten mit TIMI-Fluss 2 bzw. TIMI-Fluss 0 / 1 [106].

Da der TIMI-Fluss kein valides Surrogat darstellt, wurde anhand des kombinierten Endpunkts der CLARITY-Studie, der den TIMI-Fluss enthielt, keine Schlussfolgerung zum Nutzen der Kombinationsbehandlung gezogen.

Zusammenfassend ergab sich aufgrund der Stellungnahme zum TIMI-Fluss kein Änderungsbedarf.

6.3.7 Definition der Einschlussgrenze für Patienten

In mehreren Stellungnahmen wurde die Festlegung der Einschlussgrenze für Patienten kritisiert. Es wurden auch solche Studien eingeschlossen, die nicht vollständig, aber zum weitaus überwiegenden Teil (> 80 %) bei Patienten mit NSTEMI-AKS bzw. STEMI durchgeführt wurden. Die festgelegte Grenze von 80 % ist nach Ansicht der Stellungnehmenden willkürlich und nicht ausreichend begründet. Es wurde kritisiert, dass durch diese Grenze die COMMIT-Studie nicht für die Fragestellung NSTEMI-AKS berücksichtigt werde, obwohl etwa 3000 Patienten dieser Gruppe zuzurechnen seien.

Die Berücksichtigung von Studien, bei denen ein bestimmter Anteil Patienten die Einschlusskriterien eines Berichts nicht erfüllt, erscheint allein schon deshalb sinnvoll, weil ansonsten jede Protokollverletzung beim Patienteneinschluss zu einem Studienausschluss führen kann. Dabei erscheint es ebenfalls sinnvoll, die Grenze so zu wählen, dass in der Regel eine relevante Effektmodifikation durch den Einschluss anderer Patienten ausgeschlossen werden kann. Dies begründet die Festlegung der Grenze auf 80 %.

Für die Bewertung des NSTEMI-AKS wurden 2 Studien identifiziert, die aufgrund des genannten Einschlusskriteriums nicht berücksichtigt wurden. Dies waren die Studien COMMIT und CREDO. Für beide Studien wurden entsprechende Subgruppenanalysen bei der Firma Sanofi-Aventis angefragt. Für keine der Studien wurden von Sanofi-Aventis entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt, weshalb eine Bewertung der Ergebnisse bei Patienten mit NSTEMI-AKS nicht möglich war. Die COMMIT-Studie wird auch in den Fachinformationen allein im Kontext des STEMI diskutiert [70,71]. Für die CREDO-Studie wurde die Übermittlung des Studienberichts verweigert. Es ist deshalb unklar, ob sich die interessierende Gruppe überhaupt aufgrund des Studiendesigns abgrenzen lässt. Wie oben

beschrieben, wurde die CREDO-Studie auch im HTA-Bericht für das NICE nicht berücksichtigt [51]. Der Ausschluss der beiden Studien erscheint insgesamt berechtigt.

Für die Bewertung des STEMI wurde keine Studie identifiziert, die aufgrund des genannten Einschlusskriteriums nicht berücksichtigt wurde. Allerdings wurden in die COMMIT-Studie nicht ausschließlich Patienten mit STEMI eingeschlossen. Die COMMIT-Studie war jedoch auch die Grundlage der Zulassungserweiterung für STEMI und wird in den Fachinformationen in diesem Zusammenhang explizit adressiert. Ihr Einschluss erscheint also sachgerecht.

Zusammenfassend ergab sich durch die Stellungnahmen kein Änderungsbedarf.

6.3.8 Subgruppenanalysen allgemein

In einigen Stellungnahmen wurde das Vorgehen bezüglich Subgruppenanalysen allgemein kritisiert. Dabei wurde auf das Problem des multiplen Testens verwiesen. Auch eine möglicherweise unzureichende Power in den einzelnen Subgruppen wurde in den Stellungnahmen adressiert. Darüber hinaus wurde kritisiert, dass für einige der im Berichtsplan aufgeführten Subgruppenanalysen keine Ergebnisse im Bericht dargestellt worden seien. Auch liegen nach Ansicht der Stellungnehmenden für einige der Subgruppen keine pathophysiologischen Begründungen vor. Insgesamt seien konfirmatorische Aussagen aus den Subgruppenanalysen nicht ableitbar.

Das Problem des multiplen Testens betrifft systematische Übersichten generell und ist kein Spezifikum von Subgruppenanalysen in solchen Übersichten [107]. Gerade systematische Übersichten, die eine Entscheidungshilfe für Versorgungsentscheidungen bieten sollen, beantworten in der Regel eine Vielzahl von Fragestellungen. Dazu gehören auch Analysen in speziellen Populationen oder in speziellen Behandlungssituationen. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse zu den interessierenden (Unter-)Fragestellungen dargestellt. Dies erscheint für eine informierte Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses sachgerecht. Das Problem möglicherweise unzureichender Power in den Subgruppen wird im vorliegenden Bericht dadurch adressiert, dass Aussagen zu Subgruppen nur dann getroffen wurden, wenn eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des interessierenden Merkmals nachgewiesen wurde. Aus diesem Grund finden sich auch nicht für alle im Berichtsplan genannten Subgruppen Ergebnistabellen, sondern nur für solche, für die eine statistisch signifikante Interaktion nachgewiesen wurde. Im Berichtsplan wurden Analysen für solche Merkmale geplant, für die eine Effektmodifikation als möglich angesehen wurde. Eine pathophysiologische Begründung ist dabei eine mögliche Rationale. Daneben kann z. B. auch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation aus anderen Studien eine Begründung für die Relevanz einer Subgruppenanalyse sein, ohne dass der pathophysiologische Zusammenhang abschließend geklärt ist, oder es kann sich um ein Merkmal (z. B. Versorgungsstruktur) handeln, bei dem die Pathophysiologie kein Erklärungsmodell für eine Effektmodifikation

sein kann. Insofern ist die generelle Forderung nach einer pathophysiologischen Rationalen nicht sachgerecht.

Es ist durchaus nachvollziehbar, wenn in den Stellungnahmen hinterfragt wird, ob die Subgruppenanalysen confirmatorisch zu sehen sind. Dies ist allerdings ein Problem systematischer Übersichten generell und nicht nur der in ihnen durchgeführten Subgruppenanalysen. Erneut muss in diesem Zusammenhang auf die Vielzahl interessierender Fragen im Entscheidungskontext verwiesen werden. Letztlich ist es die Aufgabe der Entscheidungsträger, eine Erstattungsentscheidung auf Basis der Ergebnisse des Berichts vorzunehmen.

Ein Änderungsbedarf ergab sich durch die vorgebrachten Argumente für den Bericht nicht.

6.3.9 Registerdaten

In einigen Stellungnahmen wurde auf Registerdaten hingewiesen und gefordert, dass diese bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Insbesondere wurde auf das deutsche ACOS-Register hingewiesen [57-59]. Dabei wurde auf einen möglichen Selektionsbias in randomisierten Studien durch Ausschluss von Hochrisikopatienten verwiesen [60].

Die Diskussion über die Validität der Registerdaten, auch unter Berücksichtigung der Analyse von Steg 2007 zum potenziellen Selektionsbias randomisierter kontrollierter Studien, wurde ausführlich im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan geführt [87]. Die Behauptung der Stellungnehmenden, dass die Daten aus dem ACOS-Register den einheitlichen Nutzen einer Kombinationstherapie für die Dauer von 12 Monaten untermauern, ist nach Ansicht des Instituts nicht richtig. Zum einen widersprechen die ACOS-Daten zum Teil denen der CURE-Studie: Patienten ohne PCI profitieren nach den ACOS-Daten nicht von einer Kombinationstherapie (kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Monotherapie) [57]. Zum anderen widersprechen sie auch zum Teil den Daten der COMMIT-Studie: Patienten ohne Reperfusion profitieren nach den ACOS-Daten nicht von einer Kombinationstherapie (kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Monotherapie) [58]. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten hingegen unter der Kombinationstherapie häufiger auf, was in der COMMIT-Studie nicht beobachtet wurde [58,59]. Es bleibt aufgrund der Anlage der Daten (nicht randomisierter Vergleich) unklar, ob dies wahre Effekte der Kombinationstherapie sind oder ob es sich um Artefakte z. B. durch einen Selektionsbias handelt. Wie bereits in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan dargestellt, sind wesentliche potenzielle Einflussfaktoren bei der Analyse nicht berücksichtigt worden (z. B. Behandlungskompetenz) [87].

Zusammenfassend sind die genannten Registerdaten nicht geeignet, das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung infrage zu stellen. Ein Änderungsbedarf für den Bericht ergab sich daher durch die Stellungnahmen nicht.

7 Fazit

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

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

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

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

Es gibt keinen Hinweis dafür, dass die Nutzen- und Schadeneffekte der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur ASS-Monotherapie von der verwendeten ASS-

Dosierung abhängig sind. Allerdings fanden sich Hinweise dafür, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen mit steigender ASS-Dosis insgesamt zunehmen, und zwar unabhängig davon, ob ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel gegeben wird.

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

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung

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

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

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

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

Da zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer ASS-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach dem Krankenhausaufenthalt keine Studien vorliegen, gibt es keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Aufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat als die Behandlung mit ASS allein.

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

8 Eingeschlossene Studien

A. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

CURE

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, Halon DA, Zhao F, Peters RJ et al. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005; 150(6): 1177-1184.

Sanofi-Synthelabo. CURE – Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (OASIS-4). A Phase III randomized, double-blind, parallel group clinical trial of clopidogrel versus placebo in patients with an acute coronary syndrome (unstable angina or myocardial infarction without ST segment evaluation): study EFC3307; clinical study report [unveröffentlicht]. 2001.

B. Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt***CLARITY***

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.

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.

Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *Am Heart J* 2005; 149(2): 227-233.

Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3846-3854.

Sanofi-Synthelabo / Bristol-Myers Squibb. CLARITY-TIMI 28 – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction – 28. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing clopidogrel plus acetylsalicylic acid (ASA) versus ASA alone in patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) treated with fibrinolytic therapy: study EFC5133; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

COMMIT

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497): 1607-1621.

Second Chinese Cardiac Study 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.

Sanofi-Aventis. A randomized trial of clopidogrel plus aspirin (ASA) versus ASA alone, and of metoprolol vs. placebo, among patients with suspected acute myocardial infarction (MI) (COMMIT/CCS-2): study EFC7018; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Dogan 2005

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.

Sulimov 2006

Sulimov VA, Malova EV, Syrkin AL, Giliarov M, Novikova NA. Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation [Russisch]. *Kardiologiia* 2006; 46(7): 26-32.

9 Literatur

1. 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.
2. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 92(7): 1710-1719.
3. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG): in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DPGR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-521.
4. 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]. 2002 [Zugriff am 07.2005]. URL: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>.
5. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1477-1483.
6. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(1): 72-90.
7. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 2: akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 324-341.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Am J Cardiol* 2002; 40(7): 1366-1374.
9. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Am J Cardiol* 2007; 50(7): e1-e157.

10. Peters RJ, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 2007; 334(7606): 1265-1269.
11. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 28-66.
12. Group I-C. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Am J Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.
13. 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.
14. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80(941): 155-164.
15. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
16. Thomson Micromedex. Aspirin [Online]. In: Drugdex. 31.05.2005 [Zugriff am 31.05.2005]. URL: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
17. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(18): 2018-2024.
18. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95(10): 1218-1222.
19. Thomson Micromedex. Clopidogrel [Online]. In: Drugdex. 31.05.2005 [Zugriff am 31.05.2005]. URL: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-1717.

24. 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.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
26. European Medicines Agency. Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [Online]. 19.10.2000 [Zugriff am 20.08.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099den.pdf>.
27. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101(7): 960-966.
28. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, Halon DA, Zhao F, Peters RJ et al. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary

syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005; 150(6): 1177-1184.

36. 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.

37. Brener SJ, Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention reduces ischemic events without affecting the need for repeat revascularization: insights from the CREDO trial. *J Invasive Cardiol* 2007; 19(7): 287-290.

38. Vavuranakis M, Latsios G, Aggelis D, Bosinakou I, Karambelas I, Tousoulis D et al. Randomized comparison of the effects of ASA plus clopidogrel versus ASA alone on early platelet activation in acute coronary syndromes with elevated high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand levels. *Clin Ther* 2006; 28(6): 860-871.

39. 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.

40. 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.

41. Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *Am Heart J* 2005; 149(2): 227-233.

42. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3846-3854.

43. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497): 1607-1621.

44. Second Chinese Cardiac Study 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.

45. 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.

46. Sulimov VA, Malova EV, Syrkin AL, Giliarov M, Novikova NA. Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation [Russisch]. *Kardiologiya* 2006; 46(7): 26-32.
47. European Medicines Agency. Points to consider on the clinical development of fibrinolytical medicinal products in the treatment of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) [Online]. 26.06.2003 [Zugriff am 20.05.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/096701en.pdf>.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [Online]. 30.06.2006 [Zugriff am 14.06.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
49. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
50. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005158.
51. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(40): iii-141.
52. National Institute for Clinical Excellence. Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. London: NICE; 2004. (NICE Technology Appraisal; Band 80). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA080fullguidance.pdf>.
53. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289(19): 2554-2559.
54. Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334(7597): 786.
55. Kelm M, Strauer BE. Das akute Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris; Herzinfarkt. *Internist (Berl)* 2005; 46(3): 265-274.
56. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(19): 1982-1988.
57. Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, Junger C, Bauer T, Koth O et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008; 10(1): 43-48.

58. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O et al. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 2006; 27(22): 2661-2666.
59. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Bauer T, Heer T, Koeth O et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 155-160.
60. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr. et al. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 68-73.
61. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1409-1417.
62. Rothwell PM. Treating individuals 2: subgroup analysis in randomised controlled trials; importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365(9454): 176-186.
63. Hjemdahl P. Smoking, nicotine and thrombotic risk: a role for platelet dependent thrombin generation? *Eur Heart J* 2001; 22(1): 16-18.
64. Eriksson P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the "Emperor's New Clothes" revisited. *Eur Heart J* 2004; 25(9): 720-722.
65. 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.
66. Bernardi V, Szarfer J, Summay G, Mendiz O, Sarmiento R, Alemparte MR et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 349-352.
67. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111(16): 2099-2106.
68. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100(8): 1199-1206.
69. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): E1-E211.

70. Iscover [Fachinformation]. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA; 2008.
71. Plavix [Fachinformation]. Frankfurt am Main: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH; 2008.
72. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343(8893): 311-322.
73. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68(6): 585-592.
74. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(16): 1118-1123.
75. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346(8971): 329-336.
76. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9180): 716-722.
77. Thallinger C, Joukhadar C. Cytochrom-P450 medierte Arzneimittelinteraktionen mit Antibiotika. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(17-18): 508-514.
78. Tebbe U, Messer C, Stammwitz E, The GS, Dietl J, Bischoff KO et al. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: erste Ergebnisse des SAMI-Registers. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(30): 1559-1566.
79. Schindler-Lang BK. Versorgung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom: ein Kooperationsmodell von zwei kardiologischen Praxen und einem Krankenhaus der medizinischen Schwerpunktversorgung [Dissertation]. München: Medizinische Klinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar; 2007.
80. Bruckenberger E. Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie: 17. Bericht Sektorenübergreifende Gesundheitsberichterstattung zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland; mit vergleichenden Daten aus Österreich und der Schweiz; Auszug [Online]. 29.09.2005 [Zugriff am 16.01.2009]. URL: http://www.herzbericht.de/pdf/hzb17_04auszug.pdf.
81. Berg J, Lindgren P, Spiesser J, Parry D, Jonsson B. Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1184-1202.
82. Bruggenjürgen B, Lindgren P, Ehlken B, Rupprecht HJ, Willich SN. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *Eur J Health Econ* 2006.

83. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(4): 289-297.
84. Van de Werf F. Highlights of the New ESC STEMI Guidelines [Online]. In: ESC Congress 2008: 30.08.- 3.09.2008; München, Deutschland. 01.09.2008. [Zugriff: 16.01.2009]. URL: <http://spo.escardio.org/CongressPresentations/ESC2008/2412/2412.pdf>.
85. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.
86. SIGN. Acute coronary syndromes. 2007. (SIGN Guideline 93).
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A04-01B [Online]. 13.03.2008 [Zugriff am 31.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf.
88. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93(2): 215-222.
89. 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.
90. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6): 624-629.
91. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101(6): 590-593.
92. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104(5): 539-543.
93. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000; 140(3): 483-491.

94. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99(18): 2364-2366.
95. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000; 140(3): 354-358.
96. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *Am J Cardiol* 2002; 39(1): 9-14.
97. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-874.
98. Hamm CW. Acute coronary syndromes: the diagnostic role of troponins. *Thromb Res* 2001; 103 (Suppl 1): S63-S69.
99. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83(3): 361-366.
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 08.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
101. Zeymer U, Schröder R, Neuhaus KL. Patency, Perfusion und Prognose beim akuten Herzinfarkt. *Herz* 1999; 24(6): 421-429.
102. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Lee KL, Ohman EM et al. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow "patency" (outcome in the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 1995; 75(14): 871-876.
103. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr., White HD, Rutsch WR, Vahanian A et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91(7): 1923-1928.
104. Vogt A, Von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(6): 1391-1395.
105. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammad A, Beatt KJ. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134(1): 62-68.
106. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78(1): 1-8.

107. Bender R, Bunce C, Clarke M, Gates S, Lange S, Pace NL et al. Attention should be given to multiplicity issues in systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(9): 857-865.

Anhang A: Suchstrategien

In den beiden nachfolgenden Anhängen A.1 und A.2 werden die für die bibliografische Literaturrecherche verwendeten Suchstrategien dargestellt. Dies erfolgt getrennt für die Suche nach Primärstudien (Anhang A.1) und Sekundärpublikationen (Anhang A.2). Abgebildet sind jeweils die bei der letzten Nachrecherche im Januar 2008 verwendeten Suchstrategien sowie die zugehörigen Trefferzahlen.

Anhang A.1: Suche nach Primärstudien

Suchmaske: Pubmed

Datenbank: MEDLINE

ID	Suchformulierung	Treffer
#17	Search "Aspirin"[MeSH]	30393
#18	Search Aspirin[Substance Name]	30393
#19	Search Aspirin*	41229
#20	Search "Acetylsalicylic Acid"	6550
#21	Search ASS	843
#22	Search ("acetylsalicylic acid lysinate"[Substance Name] OR "acetylsalicylic acid lysinate")	269
#23	Search aspirin	23
#24	Search #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	43607
#25	Search "clopidogrel"[Substance Name]	2046
#26	Search Clopidogrel	3098
#27	Search Plavix	2343
#28	Search Iscover	2324
#29	Search Clopivas	0
#30	Search Flusan	0
#31	Search Noklot	0
#32	Search Terotrom	0
#33	Search Artevil	0
#34	Search Tisten	0
#35	Search Cloflow	0
#36	Search Zyllt	0
#37	Search Nefazan	0
#38	Search SR 25990	7
#39	Search SR 25990 C	3
#40	Search DV 7314	0
#41	Search PCR 4099	2327
#42	Search SR 25989 C	107
#43	Search 113665-84-2	2046
#44	Search Clopod	0
#45	Search Clopact	0
#46	Search #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	3115
#47	Search #24 and #46	2006
#50	Search "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]	244555
#51	Search Randomized Controlled Trials as topic[MeSH]	51380
#52	Search "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]	75846
#53	Search "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type]	8458
#54	Search "Clinical Trial, Phase II"[Publication Type]	13154

ID	Suchformulierung	Treffer
#55	Search "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type]	3979
#56	Search "Clinical Trial, Phase IV"[Publication Type]	371
#57	Search "Clinical Trials as topic"[MeSH]	196127
#58	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	519902
#59	Search "Multicenter Studies as topic"[MeSH]	11068
#64	Search "Comparative Study"[Publication Type]	1352970
#65	Search "Meta-Analysis as topic"[MeSH]	7844
#66	Search "Statistics as topic"[MeSH] OR "Statistics, Nonparametric"[MeSH]	1203314
#67	Search "statistics AND numerical data"[Subheading]	1256448
#68	Search "Follow-Up Studies"[MeSH]	349319
#69	Search #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68	3640508
#70	Search #47 and #69	1176

Suchmaske: Ovid

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

ID	Suchformulierung	Treffer
1	clopidogrel.ab,ot,tw,ti.	231
2	plavix.mp.	5
3	iscover.mp.	0
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,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,ot,tw,ti.	0
19	PCR 4099.ab,ot,tw,ti.	0
20	SR 25989 C.ab,ot,tw,ti.	0
21	or/1-20	231
22	acetyl?salicyl\$.mp.	100
23	acetyl\$ salicyl\$.mp.	8
24	Acetylsalicyl\$ Acid.mp.	91
25	aspirin\$.ab,ot,tw,ti.	765
26	asprin.ab,ot,tw,ti.	0
27	ass.ab,ot,tw,ti.	50
28	Lysine Acetylsalicyl\$.mp.	2
29	(acetylsalicylic lysinate or acetylsalicylic acid lysinate).mp.	0
30	or/22-29	884
31	21 and 30	156

Suchmaske: Ovid

Datenbank: EMBASE

ID	Suchformulierung	Treffer
1	acetyl?salicyl\$.mp.	54341
2	acetyl\$ salicyl\$.mp.	305
3	exp Acetylsalicylic Acid/	53682
4	aspirin\$.ab,ot,tn,tw,ti.	31001
5	asprin.ab,ot,tn,tw,ti.	22
6	ass.ab,ot,tn,sh,tw,ti.	578
7	exp Lysine Acetylsalicylate/	433
8	acetylsalicylic lysinate.mp. or acetylsalicylic acid lysinate/	0
9	50-78-2.rn.	53682
10	or/1-9	56093
11	exp CLOPIDOGREL/	10759
12	clopidogrel.ab,ot,tn,tw,ti.	2654
13	plavix.mp.	1050
14	iscover.mp.	97
15	14 not 11	0
16	13 not 11	1
17	clopivas/	1
18	Flusan.ab,ot,sh,ti,hw.	0
19	Noklot.mp.	2
20	19 not 11	0
21	Terotrom.ab,ot,tn,sh,tw,ti,hw.	0
22	Artevil.ab,ot,dv,tn,tw,ti.	0
23	Tisten.ab,ot,tw,ti.	0
24	Cloflow.ab,ot,tn,tw,ti.	0
25	Zyllt.ab,ot,tn,tw,ti.	1
26	Nefazan.mp.	1
27	SR 25990.mp.	1
28	SR 25990 C.mp.	0
29	SR 25990 C.ot,tn,sh,tw,ti,hw.	0
30	DV 7314.ab,cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.	1
31	PCR 4099.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.	4
32	SR 25989 C.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.	1
33	113665-84-2.rn,cd,ot,tn,sh,tw,fs,ti,hw.	10759
34	or/11-33	10850
35	Randomized Controlled Trial/	123851
36	Multicenter Study/	36775
37	Comparative Study/	86978
38	Confidence Interval/	35633
39	RANDOMIZATION/	22841
40	Statistical Significance/	109933
41	or/35-40	354564
42	(confidence interval or randomization or statistical significance).mp.	216595
43	(double and blind\$.tw.	44757
44	placebo\$.tw.	63014
45	or/42-44	282098
46	(confidence interval or randomi?ation).mp.	107719
47	41 or 45	431894
48	47 or 46	432123
49	10 and 34	8896
50	49 and 48	1616

Suchmaske: Cochrane (Wiley)

Datenbank: CENTRAL

ID	Suchformulierung	Treffer
#1	(aspirin):kw	3615
#2	(aspirine)	66
#3	(asprin)	23
#4	(acetylsalicylic acid)	4
#5	(ASS)	224
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	3874
#7	(clopidogrel)	564
#8	(plavix)	19
#9	(iscover)	3
#10	(#7 OR #8 OR #9)	567
#11	(#6 AND #10)	187

Anhang A.2: Suche nach systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Suchmaske: Pubmed

Datenbank: MEDLINE

ID	Suchformulierung	Treffer
1	Search "Aspirin"[MeSH]	30395
2	Search Aspirin[Substance Name]	30395
3	Search "Acetylsalicylic Acid"	6550
4	Search ASS	843
5	Search ("acetylsalicylic acid lysinate"[Substance Name] OR "acetylsalicylic acid lysinate")	269
6	Search aspirin	23
7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	12029
8	Search "clopidogrel"[Substance Name]	2052
9	Search Clopidogrel	3104
10	Search Plavix	2349
11	Search Iscover	2330
12	Search Clopivas	0
13	Search Flusan	0
14	Search Noklot	0
15	Search Terotrom	0
16	Search Artevil	0
17	Search Tisten	0
18	Search Cloflow	0
19	Search Zyllt	0
20	Search Nefazan	0
21	Search SR 25990	7
22	Search SR 25990 C	3
23	Search DV 7314	0
24	Search PCR 4099	2333
25	Search SR 25989 C	107
26	Search 113665-84-2	2052
27	Search Clopod	0
28	Search Clopact	0
29	Search #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	3121
30	Search #7 AND #29	494
31	Search random*[Title/Abstract]	416600
32	Search random allocation[MeSH Terms]	59122
33	Search therapeutic use[MeSH Subheading]	2572806
34	Search (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])	85885
35	Search (clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type])	637669
36	Search #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	3028431
37	Search ("review"[Publication Type] OR "review"[Text Word])	1570348
38	Search systematic[sb]	98194
39	Search #36 AND #37	415702
40	Search #36 AND #38	46507
41	Search #39 OR #40	432598
42	Search #41 AND #30	162

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: EMBASE

ID	Suchformulierung	Treffer
1	acetyl?salicyl\$.mp.	54341
2	acetyl\$ salicyl\$.mp.	305
3	exp Acetylsalicylic Acid/	53682
4	aspirin\$.ab,ot,tn,tw,ti.	31001
5	asprin.ab,ot,tn,tw,ti.	22
6	ass.ab,ot,tn,sh,tw,ti.	578
7	exp Lysine Acetylsalicylate/	433
8	acetylsalicylic lysinate.mp. or acetylsalicylic acid lysinate/	0
9	50-78-2.rn.	53682
10	or/1-9	56093
11	exp CLOPIDOGREL/	10759
12	clopidogrel.ab,ot,tn,tw,ti.	2654
13	plavix.mp.	1050
14	iscover.mp.	97
15	clopivas/	1
16	Flusan.ab,ot,sh,ti.	0
17	Noklot.mp.	2
18	Terotrom.ab,ot,tn,sh,tw,ti.	0
19	Artevil.ab,ot,dv,tn,tw,ti.	0
20	Tisten.ab,ot,tw,ti.	0
21	Cloflow.ab,ot,tn,tw,ti.	0
22	Zyllt.ab,ot,tn,tw,ti.	1
23	Nefazan.mp.	1
24	SR 25990.mp.	1
25	SR 25990 C.mp.	0
26	SR 25990 C.ot,tn,sh,tw,ti.	0
27	DV 7314.ab,cd,ot,tn,sh,tw,ti.	1
28	PCR 4099.cd,ot,tn,sh,tw,ti.	4
29	SR 25989 C.cd,ot,tn,sh,tw,ti,hw.	1
30	113665-84-2.rn,cd,ot,tn,sh,tw,fs,ti,hw.	10759
31	or/11-30	10850
32	and/10,31	8896
33	Randomized Controlled Trial/	123851
34	Multicenter Study/	36775
35	Comparative Study/	86978
36	Confidence Interval/	35633
37	RANDOMIZATION/	22841
38	Statistical Significance/	109933
39	(confidence interval or randomization or statistical significance).mp.	216595
40	(double and blind\$.tw.	44757
41	placebo\$.tw.	63014
42	drug therapy/ or emergency treatment/ or intensive care/ or patient care/	88608
43	random allocation.mp.	356
44	systematic.mp.	62689
45	or/33-44	563855
46	(double or random\$ or study or trial or placebo or signifi\$.ti.	305553
47	(implicatio\$ or overview or analysis or meta or review or systematic).ti.	270508
48	exp "review"/	639112
49	review.mp.	779678
50	45 and (46 or 47)	129688
51	50 and (48 or 49)	23938

ID	Suchformulierung	Treffer
52	32 and 51	126
53	46 or 47	564229
54	45 and 53	129688
55	32 and 54	550
56	limit 55 to "review"	88
57	52 or 56	126

Suchmaske: Cochrane (Wiley)

Datenbanken: Cochrane Reviews, DARE, HTA Database

ID	Suchformulierung	Treffer
1	clopidogrel	564

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund E1 (Indikation):

1. Adams RJ. Should all patients at high risk of atherothrombotic events receive dual antiplatelet therapy? *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(10): 532-533.
2. Almsherqi ZA, McLachlan CS, Sharef SM. More on: enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized cross-over trial. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(7): 1638-1639.
3. 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 [A906-5]. *Am J Cardiol* 2000; 35(2 Suppl A): 326A.
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. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-1717.
6. 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.
7. Bleic S. Atherothrombotic events often indicate disseminated atherosclerosis: data from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 4): 34.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Coccheri S. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischaemic events: results from CAPRIE [P1268]. *Eur Heart J* 1998; 19(Abstract Suppl): 227.
13. Davi G, Santilli F. Unveiling the inflammatory face of antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(10): 2137-2139.
14. 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.
15. Easton JD. Benefit of clopidogrel in patients with evidence of cerebrovascular disease [P03.081]. *Neurology* 1998; 50(Suppl 4): A157.
16. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J. More on: enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(7): 1639-1640.

17. 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.
18. Gent M. Benefit of clopidogrel in patients with coronary disease [A2608]. *Can J Cardiol* 1997; 13(Suppl C): 110C.
19. 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.
20. Hankey G. The risk of vascular ischaemic events in patients with various clinical manifestations of atherothrombosis: data from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(38 Suppl 4): 30.
21. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M et al. 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): iii-210.
22. 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.
23. Kongsangdao S, Arayawichanont A. Clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 355(4): 419-420.
24. Lip GY, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD003186.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Rabinstein AA. Clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 355(4): 418-419.
29. Rupprecht HJ. Consistency of the benefit of clopidogrel across a range of vascular-related endpoints: results from CAPRIE [P484]. *Eur Heart J* 1998; 19(Abstract Suppl): 52.
30. 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.
31. 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.
32. Serebruany VL, Malinin AI, Ziai W, Pokov AN, Bhatt DL, Alberts MJ et al. Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in patients after recent ischemic stroke: for the Plavix Use for Treatment of Stroke (PLUTO-Stroke) trial. *Stroke* 2005; 36(10): 2289-2292.
33. Thomas KE, Pinto DS. Should all patients at high risk of atherothrombotic events receive dual antiplatelet therapy? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(8): 416-417.
34. 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 (Intervention):

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 [Russisch]. *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, 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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). *Am J Cardiol* 2003; 42(7): 1188-1195.
11. 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.
12. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR Jr., 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.
13. 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.
14. Cuisset T, Frere C, Block PC. Benefit of a 600 mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with NSTEMI undergoing coronary stenting. *ACC Cardiosource Review Journal* 2007; 16(7): 34-37.
15. 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. *Am J Cardiol* 2004; 43(2): 162-168.
16. 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.
17. Gent M, Kusmierk J, Dyken ML. Clopidogrel, aspirin, and first line therapy. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(5): 303-304.
18. 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.

19. 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. *Am J Cardiol* 2005; 45(9): 1392-1396.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100(8): 1199-1206.
27. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong P, 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

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. 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. *Am J Cardiol* 2004; 44(1): 20-24.
40. 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.
41. 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.

Ausschlussgrund E3 (Kontrollgruppe):

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mehta H, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after MI. *Cardiol Rev* 2001; 18(12): 18-22.
7. Özal E, Bingöl H, Öz BS, Bolcal C, Demirkilic U, Tatar H. The effects of clopidogrel, ticlopidin and acetyl salicylic acid on intimal hyperplasia after femoropopliteal saphenous vein graft bypass [Türkisch]. *Gülhane Med J* 2001; 43(2): 127-130.
8. 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.
9. 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.
10. Sibbing D, Von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, Von Beckerath N. Diabetes mellitus and platelet function after administration of aspirin and a single 600 mg dose of clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(12): 2566-2568.
11. 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.
12. Zeymer U, Arntz HR, Darius H, Huber K, Senges J. Efficacy and safety of clopidogrel 600 mg administered pre-hospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction (CIPAMI): study rationale and design. *Cardiology* 2007; 108(4): 265-272.
13. 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 (Studientyp):

1. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events. *Hosp Pract (Off Ed)* 1997; 32(2): 216-217.
2. Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskuläre Ereignisse um ein Drittel reduziert. *Z Kardiol Suppl* 1997; 86(11 Suppl): 1-3.
3. Neue Analyse von CAPRIE zeigt: Herzinfarkte in der Clopidogrel-Gruppe am effektivsten verhindert. *Z Kardiol* 1998; 87(2 Suppl): 1-4.
4. Prävention im 21. Jahrhundert: Atherothrombose und ischämische Ereignisse. *Z Kardiol Suppl* 1998; 87(11 Suppl): 1-3.
5. Clopidogrel safer than ticlopidine following stenting. *Formulary* 1999; 34(5): 461-462.
6. Clopidogrel of benefit in coronary intervention. *Pharm J* 2002; 269(7225): 736.
7. 'Cooling off' period no benefit in ACS. *Pharm J* 2002; 269(7226): 772.
8. Beim akuten Koronarsyndrom: Plättchen in die Zange nehmen. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(45): 61.
9. Potent antiplatelet therapy should be continued for at least 1 year after PCI. *Formulary* 2003; 38(1): 18.
10. Klar überlegen beim akuten Koronarsyndrom: hilft aggressive Plättchenhemmung auch nach Schlaganfall? *MMW Fortschr Med* 2003; 145(10): 57.
11. Akutes Koronarsyndrom: zweiter Plättchenhemmer zahlt sich aus. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(24): 52.
12. Clopidogrel reduces death, stroke, heart attack now and later. *Cardiovasc J S Afr* 2003; 14(3): 158-159.
13. Rezidivprophylaxe für Schlaganfall-Patienten: welche Plättchenhemmer-Kombination schützt am besten? *MMW Fortschr Med* 2003; 145(29-30): 63.
14. PROfESS-Studie vorgestellt: Sekundärprävention im Wandel. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(Suppl 2): 96-97.
15. Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS: wer profitiert von der Kombination? *MMW Fortschr Med* 2003; 145(27-28): 64.
16. Best of the AHA Scientific Sessions 2003. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5(1): 26-52.
17. Aspirin does not extend benefits of clopidogrel. *Pharm J* 2004; 272(7300): 633.
18. Angriff an vielen Gefäßfronten: ein Atherothrombose-Übel kommt selten allein. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 4-5.
19. AVK-Patienten sterben am Herzinfarkt oder Schlaganfall: die gefährlichen Schwestern: AVK und KHK. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 6-7.
20. Die Kombination ist Standard: duale Thrombozytenfunktionshemmung beim akuten Koronarsyndrom. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 8-9.
21. Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall: Hochrisikopatienten benötigen besonderen Schutz. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 10-11.
22. Interview mit Prof. Dr. H. J. Rupprecht zur Sekundärprävention: was ist die optimale Thrombozytenfunktionshemmung? *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 9-10.
23. COMMIT/CCS-2: Clopidogrel. *ACC Curr J Rev* 2005; 14(5): 10.
24. Aspirin plus PPI safer than clopidogrel if there is history of GI bleeding. *J Fam Pract* 2005; 54(4): 308-309.
25. CLARITY and COMMIT show benefit of clopidogrel in MI. *Br J Cardiol* 2005; 12(2): 100.
26. Aspirin plus esomeprazole superior to clopidogrel for prevention of recurrent ulcer bleeding. *Formulary* 2005; 40(4): 131.
27. 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.

28. 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.
29. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 300S-320S.
30. Alberts MJ, Easton JD. Clopidogrel plus aspirin for stroke prevention. *Stroke* 2002; 33(11): 2546-2547.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Asplund K. Clopidogrel-an expensive thrombocyte inhibitor with a small marginal benefit [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2000; 97(11): 1294-1296.
38. Barer D. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 355-356.
39. Barinagarrementeria F, Amaya L, Guzman JL, Ibarra O, Del Consuelo Loy M, Millan R et al. Secondary prevention of cerebral ischemia. *Rev Invest Clin* 2002; 54(3): 257-261.
40. Bath P. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2002; 1(7): 405.
41. Bath P. Role of aspirin in MATCH. *Lancet* 2004; 364(9446): 1662-1663.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *Am J Cardiol* 2005; 46(5): 761-769.
45. Bendixen BH, Adams HP. Ticlopidine or clopidogrel as alternatives to aspirin in prevention of ischemic stroke. *Eur Neurol* 1996; 36(5): 256-257.
46. Berglund U, Richter A. Clopidogrel treatment before percutaneous coronary intervention reduces adverse cardiac events. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(5): 243-246.
47. Bernstein RA, Albers GW. Oral antiplatelet therapy. *JAMA* 2005; 293(7): 793-794.
48. Bogousslavsky J. Clopidogrel-Schutz wird durch ASS nicht weiter gesteigert. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(35): 1390.
49. Boonstra PW, Van Oeveren W. Clopidogrel and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1522.
50. Born GV, Collins R. Aspirin versus clopidogrel: the wrong question? *Lancet* 1997; 349(9054): 806-807.
51. Brass LM. Antiplatelet therapy: a neurology perspective. *Manag Care* 2000; 9(10 Suppl): 13-15.

52. Brinker AD, Swartz L. Growth in clopidogrel-aspirin combination therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6): 1212-1213.
53. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr., Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 228-252.
54. Cannon CP. Cost-effectiveness of clopidogrel. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 1-3.
55. Carolei A, Sacco S, Marini C. Antiaggregant therapy and/or anticoagulant therapy in the cerebrovascular patient. *Haematologica* 2001; 86(11 Suppl 2): 36-39.
56. Cattaneo M. Antiplatelet agents. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): 170-174.
57. Chan FKL, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Rethinking the safety of clopidogrel: answers from ulcers in Asia. *Evidence-based gastroenterology* 2005; 6(2): 38-39.
58. 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.
59. Choudhury RP. Clopidogrel and percutaneous coronary interventions. *JAMA* 2003; 289(15): 1925-1927.
60. Choussat R, Montalescot G. Blocking platelets more: are we skating on thin ice? *Heart* 1998; 79(1): 5-6.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Conte MS, Belkin M, Donaldson MC, Whittmore AD, Becquemini JP. Antiplatelet therapy and patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1998; 338(19): 1387-1388.
65. Conti CR. Not just another restenosis trial. *Clin Cardiol* 2004; 27(10): 539.
66. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vasc Med* 1998; 3(3): 257-260.
67. Davie AP, Love MP. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 355.
68. 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.
69. 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.
70. De Lemos JA, McGuire DK. Aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 560-563.
71. Diener HC. Stroke prevention: antiplatelet and antithrombotic therapy. *Haemostasis* 2000; 30(Suppl 3): 14-26.
72. Diener HC. Aspirin therapy should be first-line treatment in secondary prevention of stroke-against. *Stroke* 2002; 33(8): 2138-2139.
73. Diener HC. Neue klinische Daten zur Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern bei zerebrovaskulären Erkrankungen. *Med Klin Suppl* 2004; 99(Suppl 1): 21-25.
74. 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: 331-337). *Lancet* 2004; 364(9446): 1666.
75. Diez-Ewald M. New antiplatelet agents [Spanisch]. *Invest Clin* 2000; 41(3): 147-148.
76. Dirkali A, Umans VA. Clopidogrel and percutaneous coronary interventions. *JAMA* 2003; 289(15): 1926-1927.

77. Doggrell SA. Clopidogrel: a CURE in acute coronary syndromes? *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(3): 351-353.
78. Donnan GA, Davis SM. Aspirin therapy should be first line: probably, but watch this space. *Stroke* 2002; 33(8): 2139-2140.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Easton JD. Clinical aspects of the use of clopidogrel, a new antiplatelet agent. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 77-82.
83. Einecke D. ASS oder Clopidogrel? Bei hohem Gefässrisiko am besten beides. *MMW Fortschr Med* 2000; 142(13): 11.
84. Einecke D. Akute Herzattacke: die Prognose lässt sich weiter verbessern. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(14): 4-5.
85. Einecke D. TIA- und Schlaganfall-Sekundärprophylaxe: wie stark muss man jetzt die Thrombozyten hemmen? *MMW Fortschr Med* 2004; 146(24): 50.
86. Eriksson P. Role of aspirin in MATCH. *Lancet* 2004; 364(9446): 1661.
87. Eriksson P. Creative cost-effectiveness analysis of CAPRIE data: dust in our eyes. *Am J Med* 2005; 118(2): 199-200.
88. 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.
89. Fleck JD. Antiplatelet medications in the secondary prevention of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5(1): 1-3.
90. Forbes CD. Secondary prevention of stroke-new trials. *Scott Med J* 1998; 43(1): 5-6.
91. Frey JL. The results of MATCH: light or heat? *Lancet Neurol* 2004; 3(11): 642.
92. 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.
93. 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.
94. Gent M. The CAPRIE trial: culmination of the preregistration program for clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 1-2.
95. 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.
96. 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.
97. Glasser SP. Advances in antiplatelet therapy (continued). *Cardiol Rev* 1997; 14(5): 52.
98. Gluckman TJ, Rade JJ, Schulman SP. The value of clopidogrel administered postoperatively following a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chest* 2005; 127(6): 2297.
99. 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) [Russisch]. *Kardiologija* 2003; 43(5): 71-73.

100. Gratsianskii NA. Do low risk patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel need abciximab infusion? Results of ISAR-REACT study [Russisch]. *Kardiologiia* 2004; 44(3): 80-81.
101. Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Buggle F, Ruf A. Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke* 2003; 34(4): 849-855.
102. Groeneveld PW, Hlatky MA. Clopidogrel reduced recurrent ischaemic events in patients with previous cardiac surgery more than aspirin. *Evid Based Med* 2001; 6(4): 114.
103. Gulba DC, Lankes W. Clopidogrel als Zusatzmedikation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Internist (Berl)* 2002; 43(12): 1615-1618.
104. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003; 91(9): 1123-1125.
105. Haberl R. Mit dem Risiko steigt der Nutzen: so setzen Sie Plättchenfunktionshemmer richtig ein. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(11): 10.
106. 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.
107. Hankey GJ. Clopidogrel: a new safe and effective antiplatelet agent; but unanswered questions remain. *Med J Aust* 1997; 167(3): 120-121.
108. Hankey GJ. Secondary prevention of recurrent stroke. *Stroke* 2005; 36(2): 218-221.
109. Helo OH, Madsen JK, Kastrup J. Treatment of ischemic heart disease with the platelet aggregation inhibitor clopidogrel [Dänisch]. *Ugeskr.Laeger* 2004; 166(18): 1659-1662.
110. 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.
111. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2002; 40(2): 231-237.
112. Ikeda Y. Antiplatelet therapy [Japanisch]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1999; 88(9): 1802-1811.
113. Jackson G. CURE-clopidogrel's major advance. *Int J Clin Pract* 2001; 55(3): 155.
114. Jackson G. Acute coronary syndrome: are intervention and IIb/IIIa platelet inhibitors epiphenomena? *Int J Clin Pract* 2001; 55(6): 351-352.
115. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 283-299.
116. Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR. Clopidogrel-aspirin combination for atrial fibrillation: CLAAF is not CLEAR. *Am Heart J* 2005; 149(1): e3.
117. Jafary FH, Kimmelstiel CD. Antiplatelet therapy in interventional cardiology; I: newer oral antiplatelet agents. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9(2): 157-162.
118. Janzon L. ASA or clopidogrel? [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2000; 97(22): 2775-2776.
119. 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.
120. 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.
121. 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: 291A.
122. Keil T. Neuer antithrombotischer Goldstandard? *Fortschr Med* 1997; 115(6): 18.

123. 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.
124. Knight CJ. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease. *Heart* 2003; 89(10): 1273-1278.
125. 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.
126. 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.
127. Lamarque D. Comparison of the prevention of recurrent ulcer bleeding by clopidogrel versus aspirin-esomeprazole combination. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 12(3): 230-231.
128. 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.
129. 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.
130. Levi M. Novel anticoagulant agents. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25(5): 292.
131. 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.
132. Lincoff AM. Anticoagulant and antiplatelet drugs. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54(4): 514-520.
133. Lindbloom EJ, Eaton LJ. Cost effectiveness of aspirin vs clopidogrel for secondary prevention of coronary heart disease. *J Fam Pract* 2002; 51(9): 789.
134. 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.
135. Ling GS. Role of aspirin in MATCH. *Lancet* 2004; 364(9446): 1661.
136. Lucas C. Secondary prevention of stroke: the PROGRESS study [Französisch]. *Rev Med Interne* 2002; 23(Suppl 2): 341-348.
137. Maggioni AP. Clopidogrel and the CURE results. *Haematologica* 2001; 86(11 Suppl 2): 40.
138. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327(7426): 1264.
139. 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.
140. Mattle HP. Clopidogrel als Basistherapie bei Hochrisiko Hirnschlag-Patienten. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(34): 1364.
141. 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.
142. Mehta SR. Aspirin and clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI: CURE and PCI-CURE. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(Suppl B): 17B-20B.
143. Mikhailidis DP, Jagroop IA. Is clopidogrel markedly superior to aspirin in patients with peripheral vascular disease? *Platelets* 1998; 9(5): 273-278.
144. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 34(7): 1884-1890.
145. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haerberli A et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *Am J Cardiol* 2000; 36(3): 699-705.

146. 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.
147. Nicholson CD, Lensing AWA. Old antithrombotics: ready to retire? *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(5): 785-788.
148. 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' [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(41): 1959-1964.
149. Olin JW. Antiplatelet therapy: a vascular medicine perspective. *Manag Care* 2000; 9(10 Suppl): 9-12.
150. Otterstad JE, Brosstad F. Antithrombotic treatment of NSTEMI/UAP: the interaction with PCI. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38(1): 9-15.
151. Owen A. Treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 206-208.
152. 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.
153. Patrono C, Davi G. Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9(3): 177-188.
154. Pedrini L. Critical ischaemia of the lower limbs: diagnostic and therapeutic strategies. *J Foot Ankle Surg* 2003; 9(2): 87-94.
155. Peverill RE, Moir S. Treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 206-208.
156. 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.
157. Ringleb PA, Hacke W. Antiplatelet therapy in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(Suppl 1): 43-48.
158. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet* 2004; 364(9431): 305-307.
159. Sanchez-Delgado E. Clopidogrel in acute coronary syndromes: can the cost effectiveness improve? *Circulation* 2003; 108(8): e56.
160. 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.
161. Schellinger PD, Hacke W. Stroke: advances in therapy. *Lancet Neurol* 2005; 4(1): 2.
162. Scherff F. Vergleich von Clopidogrel und Phenprocoumon bei der Prävention ischämischer Ereignisse. *Internist Prax* 2002; 42(1): 14.
163. Schieber M, Sechtem U. Müssen Plättchenaggregationshemmer vor Operationen abgesetzt werden? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(6): 276.
164. 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.
165. 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.
166. Schmermund A, Erbel R. Therapie der Arteriosklerose. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(1-2): 41-47.
167. Schneider D. Thromboseprophylaxe nach apoplektischem Insult. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(24): 783.
168. Schofer J, Schlüter M. The E-SIRIUS and New SIRIUS clinical trials [Französisch]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53(Suppl 1): 13-17.

169. 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.
170. 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 [Russisch]. *Ter Arkh* 2004; 76(6): 58-62.
171. Silber S. Nach dem Herzkatheter: zwei Thrombozytenhemmer für ein ganzes Jahr? *MMW Fortschr Med* 2003; 145(3-4): 16.
172. Silber S. "Off-Label"-Verschreibung von Clopidogrel nach Stentimplantation: verzichtbar oder zwingend? *Herz* 2003; 28(1): 65-71.
173. Sivenius JK, M. Antiplatelet agents: European perspective. *Adv Neurol* 2003; 92: 293-299.
174. 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. *Am J Cardiol* 2004; 43(4): 691-697.
175. Sobieszczyk P, Fishbein MC, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: don't ignore the platelet. *Circulation* 2002; 106(14): 1748-1749.
176. SoRelle R. CURE works patients with acute coronary syndromes at all risk levels. *Circulation* 2002; 106(13): e9035-e9036.
177. Stables RH. Clopidogrel in invasive management of non-ST-elevation ACS. *Lancet* 2001; 358(9281): 520-521.
178. 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.
179. Steiger D. Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92(13): 621-622.
180. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7(3): 227-231.
181. Steinhubl SR, Topol EJ, Eriksson P. Risk reduction with long-term clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2004; 25(23): 2169-2171.
182. Stiefelhagen P. Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: vorbeugen ist besser als heilen. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(Suppl 1): 12-17.
183. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Antiplatelet agents: Clopidogrel (Plavix) [Online]. 10.01.2000 [Zugriff am 30.10.2005]. URL: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Antiplatelet_agents_Clopidogrel_Plavix_2000.pdf.
184. Tan KT, Lip GY. Red vs white thrombi: treating the right clot is crucial. *Arch Intern Med* 2003; 163(20): 2534-2535.
185. Tcheng JE. Differences among the parenteral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1999; 83(9A): 7E-11E.
186. Tcheng JE, Campbell ME. Platelet inhibition strategies in percutaneous coronary intervention: competition or cooperation. *Am J Cardiol* 2003; 42(7): 1196-1198.
187. Teal PA. Recent clinical trial results with antiplatelet therapy: implications in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 3): 6-10.
188. 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.
189. Thizon-de-Gaulle I. Antiplatelet drugs in secondary prevention after acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1998; 17(12): 993-997.
190. Toplak H, Bahadori B, Wascher TC. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349(9048): 354.

191. Tsakiris DA. Die neuen Thrombozytenhemmer (Plättchenrezeptorenblocker): hat das Aspirin ausgedient? Schweiz Rundsch Med Prax 2004; 93(23): 1003-1005.
192. Van Gijn J, Algra A. Secondary stroke prevention with drugs: Single or combined therapy? Cerebrovasc Dis 1999; 9(Suppl 3): 24-28.
193. Verheugt FWA. Clopidogrel versus aspirin after cardiac surgery. Circulation 2001; 104(13): E76.
194. Verheugt FWA. Long-term subcutaneous and oral anticoagulants after acute coronary syndromes. Rev Port Cardiol 2003; 22(7-8): 1011-1015.
195. Vetter C. Thrombozytenaggregation bei jedem Patienten hemmen. Dtsch Apoth Ztg 2000; 140(22): 48-49.
196. Violi F. CAPRIE trial. Lancet 1997; 349(9048): 354.
197. 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.
198. Walker CW, Dawley CA, Fletcher SF. Aspirin combined with clopidogrel (Plavix) decreases cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Am Fam Physician 2007; 76(11): 1643-1645.
199. Walvoort HC. Creative mathematics with clopidogrel; exaggeration of the preventive effect by the pharmaceutical company [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144(15): 725.
200. Warlow C. Aspirin should be first-line antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. Stroke 2002; 33(8): 2137-2138.
201. Warlow C. Evaluating treatments for stroke patients too slowly: time to get out of second gear. Stroke 2004; 35(9): 2211-2219.
202. Watson RDS, Chin BSP, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. BMJ 2002; 325(7376): 1348-1351.
203. Weber AA, Schror K. Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. Internist (Berl) 1997; 38(11): 1115-1120.
204. 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.
205. 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. Am J Cardiol 2005; 45(6): 838-845.
206. Wichter T, Breithardt G. Antikoagulation bei Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127(41): 2145-2148.
207. 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.
208. Wood AJ. When increased therapeutic benefit comes at increased cost. N Engl J Med 2002; 346(23): 1819-1821.
209. Wroe C. 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Pract Diab Int 2005; 22(1): 33-36.
210. 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.
211. Zavoico GB. IBC's Second Mini-Symposium on Antiplatelet Therapies october 7, 1999. Cardiovasc Drug Rev 2000; 18(1): 73-82.

Ausschlussgrund E5 (Sprache):

1. Long-term therapy with clopidogrel in combination with ASA significantly reduces risk of death, myocardial infarct or stroke [Italienisch]. *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 [Russisch]. *Kardiologiya* 2003; 43(6): 77-83.
3. Griffo R. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery [Italienisch]. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(5): 553-555.
4. Pietrasik A, Niewada M, Rdzanek A. Is clopidogrel cost-effective? [Polnisch]. *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 [Russisch]. *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 [Russisch]. *Kardiologiya* 2003; 43(7): 4-11.

Ausschlussgrund A2 (Doppelpublikationen):

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 [A2580]. *Eur Heart J* 2000; 21(Abstract Suppl): 480.
2. Bhatt DL, Hirsch AT, Derek PC, Ringleb P, Hacke W, Topol EJ. Marked superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of previous cardiac surgery. *Am J 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 in patients with a history of diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 35(2 Suppl A): 409A-410A.
4. 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.

Nicht beschaffbar:

1. Kuznar W. Platelet inhibition reduces vascular event risk in ACS. *Cardiol Rev* 2001; 18(6): 1-5.

Anhang C: Liste der Sekundärpublikationen

1. Arab D, Lewis B, Cho L, Steen L, Joyal D, Leya F. Antiplatelet therapy in anticoagulated patients requiring coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2005; 17(10): 549-554.
2. Boucher M, Armstrong P, Pharand C, Skidmore B. The role of clopidogrel in the secondary prevention of recurrent ischemic vascular events after acute myocardial ischemia: a critical appraisal of the CURE trial. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. (Technology report; Band 32). URL: http://cadth.ca/media/pdf/191_clopidogrel_tr_e.pdf.
3. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005158.
4. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(40): iii-xvi, 1-158.
5. National Institute for Clinical Excellence. Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. London: NICE; 2004. (NICE Technology Appraisal; Band 80). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA080fullguidance.pdf>.
6. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75(1): 40-47.
7. Wodlinger AM, Pieper JA. The role of clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2003; 25(8): 2155-2181.
8. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101(7): 960-966.

Anhang D: Details zur CREDO-Studie

Zunächst werden die wichtigsten Charakteristika der Studie hinsichtlich Fragestellung, Durchführung und Auswertung dargestellt. Im Anschluss erfolgt dann eine Beschreibung der relevanten Ergebnisse. Dabei werden jeweils gleich in den einzelnen Abschnitten auch Punkte angesprochen, die für die Bewertung der methodischen Qualität und die Verwertbarkeit der Daten – insbesondere in Hinblick auf die Fragestellung des Berichts – von Bedeutung sind. Abschließend wird eine zusammenfassende Bewertung der Studienergebnisse vorgenommen.

Studiendesign

Ziel der CREDO-Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus ASS bei elektiver PCI. Es war nicht Ziel der Studie, den Stellenwert der Kombinationstherapie speziell beim AKS zu untersuchen.

Die Studie verglich doppelblind und in parallelen Gruppen eine loading-dose von 300mg Clopidogrel innerhalb von 3–24 Stunden vor elektiver PCI, gefolgt von 75mg Clopidogrel p. o. pro Tag direkt nach PCI, mit einer Placebo-Behandlung („loading-dose“ von 4 Tabletten Placebo innerhalb von 3–24 Stunden vor PCI gefolgt von 1 Tablette Placebo pro Tag). Direkt nach der PCI wurden – gemäß gängigem Standard – beide Gruppen für 28 Tage mit 75mg Clopidogrel behandelt. Die Beobachtungsdauer betrug maximal 12 Monate, eine mittlere oder mediane Beobachtungsdauer wurde in den Publikationen nicht genannt. Endpunkte wurden nach 28 Tagen und 1 Jahr erhoben (s.u.).

Alle Patienten erhielten mit der „loading-dose“ Clopidogrel auch 325mg ASS p. o. und dann für 28 Tage täglich 325mg. Im Anschluss wurde ASS in einer Dosierung von 81–325mg pro Tag (nach Entscheidung der Prüfarzte) fortgeführt.

Das Randomisierungsverfahren wurde in der Publikation nicht konkret beschrieben; das Gleiche galt für das Verfahren zur Sicherung der verdeckten Zuteilung. Aus den Darstellungen konnte nur indirekt geschlossen werden, dass wohl eine zentrale Randomisierung erfolgte und das Concealment eingehalten wurde. Keine Erwähnung fand die Art des Verblindungsverfahrens für die Studienmedikation.

Einschlusskriterien

Die CREDO-Studie schloss Patienten ein, die den Prüfbizentren für eine geplante Angiografie oder PCI zugewiesen wurden und bei denen objektivierbare Zeichen einer koronaren Ischämie (Angina pectoris, positiver Belastungstest oder dynamische EKG-Veränderungen) vorlagen. Bei Zuweisung zur Angiografie musste nach Einschätzung der Untersucher schon vor dem Eingriff eine hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass eine PCI mit Stent (ggf. nach Angioplastie oder anderer Revaskularisationsmethode) notwendig werden würde.

Die Studie war demnach nicht speziell oder gar ausschließlich für den Einschluss von Patienten mit AKS angelegt; die Einschlusskriterien boten allerdings die Möglichkeit einer Aufnahme von Patienten mit AKS in die Studie, wenn sie denn die genannten Kriterien erfüllten. Eine separate Komponente der Einschlusskriterien war das AKS hingegen nicht.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt nach 28 Tagen wurde die Rate des kombinierten Endpunktes aus Todesfällen, Myokardinfarkten oder dringlichen Revaskularisationen des Zielgefäßes (erstes Ereignis) in der Per-Protocol-Population (PP-Population) analysiert (primärer 28-Tagesendpunkt). Als weiterer primärer Endpunkt wurde in der Publikation der kombinierte Endpunkt aus Todesfällen, Myokardinfarkten oder Insulten (erstes Ereignis) nach einem Jahr in der Intention-to-Treat-Population (ITT-Population) (primärer 1-Jahresendpunkt) angegeben.

Prädefinierte sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten der primären Endpunkte und die Rate an Revaskularisationen des Zielgefäßes sowie aller Koronargefäße nach 1 Jahr. Als prädefinierte sekundäre Sicherheitsendpunkte wurden die Raten schwerwiegender Blutungen nach 28 Tagen und 1 Jahr sowie der Abbrüche der Studienmedikation ausgewertet. Ein unabhängiges, gegenüber der Therapiezuweisung verblindetes Evaluations-Komitee validierte die Wirksamkeitendpunkte (Tod jedweder Ursache; Myokardinfarkt; Insult; akute Revaskularisation des Zielgefäßes; Revaskularisation des Zielgefäßes; Revaskularisation irgendeines Koronargefäßes).

Biometrische Auswertung

Die Fallzahlkalkulation wurde für den Endpunkt „Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation jeder Art nach 1 Jahr“ vorgenommen. Dieser Endpunkt war in den Publikationen weder als primär noch als sekundär zuvor definiert worden, noch wurden für ihn Ergebnisse berichtet (siehe dort). Angestrebt wurde der Nachweis einer Reduktion des Endpunktes von 20 % unter ASS allein um relativ 25 % mit einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 5 % in der ITT-Auswertung. Für den primären Endpunkt nach 28 Tagen sollte zudem eine Reduktion von 13,4 % auf 7,5 % in der PP-Auswertung auf einem Signifikanzniveau von 5 % nachgewiesen werden. Die Testungen erfolgten zweiseitig. Adjustierungen des Signifikanzniveaus wegen Testung zweier primärer Hypothesen wurden nicht durchgeführt. Eine Angabe der Power fehlte für die Analyse des Endpunkts nach 28 Tagen.

Subgruppenanalysen

Laut Publikationen waren als Subgruppenanalysen folgende Auswertungen festgelegt:

- akutes Koronar-Syndrom oder nicht
- Diabetes oder nicht

- Geschlecht
- Glykoprotein IIa/IIIb-Blocker oder nicht
- Stent oder nicht
- „loading-dose“ von Clopidogrel 3-6, 6-12 oder 12-24 Stunden vor PCI

Die Parameter, die zur Wirksamkeit und Sicherheit bei den Subgruppenanalysen untersucht werden sollten, waren nicht prädefiniert. Zudem wurden für die Subgruppenanalysen keine Adjustierungen des Signifikanzniveaus wegen multiplen Testens vorgenommen und keine Interaktionstests berichtet. Auch im Rahmen der Subgruppenanalysen wurde in der Publikation nicht angegeben, welche diagnostischen Kriterien für das Vorliegen eines AKS erfüllt sein mussten.

Basisdaten der Patienten

Die CREDO-Studie wurde in 99 Prüfzentren ausschließlich in Kanada und den USA durchgeführt. Gescreent wurden ursprünglich 17.898 Patienten; eingeschlossen wurden nur 2116 Patienten (1053 Clopidogrel plus ASS und 1063 ASS allein). Für 7684 der gescreenten Patienten wurde kein konkreter Grund genannt, weswegen kein Einschluss erfolgen konnte.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre. Die vaskulären Risikofaktoren waren zwischen der Clopidogrel- und der Placebo-Gruppe weitestgehend ausgeglichen verteilt. 34 % hatte einen früheren Myokardinfarkt, 7 % einen früheren Insult und 10 % eine periphere Gefäßerkrankung. Ein Diabetes mellitus lag bei gut 26 % der Patienten vor, eine Hypertonie bei knapp 69 % und eine Hyperlipidämie bei 75 %.

Tatsächlich mit einer PCI behandelt wurden 86 % der Patienten, 4 % erhielten einen Bypass und 8 % wurden nur medikamentös therapiert. Die medikamentöse Behandlung vor Studienbeginn war zwischen den Gruppen nur annähernd ausgeglichen (ASS jeweils etwa 30 %; Betablocker 63,1 % in der Clopidogrel-Gruppe und 65,5 % in der Placebo-Gruppe; Statine 53,5 % bzw. 57,3 %; Calcium-Blocker 25,5 % bzw. 29,4 %). Angaben zur Begleitbehandlung in den beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchung fanden sich in der Publikation nicht.

Die Indikation für eine PCI war in 14 % ein kürzlicher Infarkt, in 53 % eine instabile Angina pectoris (Clopidogrel plus ASS 52,5 %; ASS allein 53,1 %) und in 33 % eine stabile Angina pectoris oder ein anderer, nicht weiter genannter Grund. Transparente diagnostische Kriterien für eine instabile Angina wurden in der Publikation allerdings nicht genannt. Auch der Anteil der Patienten mit erhöhten Troponin-Werten oder von EKG-Veränderungen, die mit einer instabilen Angina vereinbar waren, wurde nicht berichtet.

Gemäß den Informationen, die die Firma Sanofi-Aventis auf Nachfragen bereitstellte, wurden die Patienten bei Studieneinschluss als Patienten mit instabiler Angina kategorisiert, wenn sie mindestens eines der 3 folgenden Kriterien erfüllten:

- instabile Angina nach Infarkt (Zeitfenster nicht benannt);
- instabile Angina mit dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen oder positiven Troponin-Werten;
- andere, nicht weiter spezifizierte Fälle von instabiler Angina gemäß Einschätzung der Prüferärzte (keine vorgegebenen Kriterien).

Die Zahl der Patienten betrug in den 3 Unterkategorien 3,5 % vs. 3,9 % (Clopidogrel plus ASS vs. ASS plus Placebo), 12,2 % vs. 13,0 % und 37,0 % vs. 36,2 %.

Die Art der Diagnosestellung einer instabilen Angina konnte auch mit diesen Zusatzinformationen nicht weiter geklärt werden. Zumindest in der ersten und der dritten Unterkategorie war die Diagnosestellung allein an die Bewertung durch die Prüferärzte geknüpft, ohne dass festgelegte oder etablierte Kriterien erfüllt sein mussten.

In der tabellarischen Auflistung der Basisdaten für die Patienten der CREDO-Studie wurde das Vorliegen eines AKS – und dessen Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen – nicht mit aufgeführt. Nach Angaben bei der Ergebnisdarstellung waren ca. 67 % aller Patienten der CREDO-Studie als Patienten mit AKS eingestuft worden. Die AKS-Subgruppe konnte somit nicht mit der Patientengruppe mit instabiler Angina identisch sein, da diese wie oben beschrieben etwa 53 % der Fälle ausmachte.

Auch zur Klärung dieses Sachverhalts und der diagnostischen Kriterien eines AKS wurde eine Anfrage an Sanofi-Aventis gestellt. Aus dem Antwortschreiben ging hervor, dass sich die AKS-Subgruppe in CREDO aus Patienten mit einer instabilen Angina und einer weiteren Gruppe von Patienten zusammensetzte, die innerhalb von 24 Stunden bis 7 Tagen nach einem Herzinfarkt eine PCI erhielten. Hierunter waren Patienten mit STEMI (4,2 % aus der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS und 3,5 % aus der Gruppe mit ASS allein) sowie solche mit NSTEMI (10,2 % bzw. 9,6 %). Ob die Patienten dieser Gruppe nach dem Herzinfarkt nicht schmerzfrei waren, Beschwerden im Sinne eines AKS bestanden oder welche sonstigen Indikationen für eine PCI gegeben waren, konnte nicht geklärt werden. Unter den o. g. 67 % der Patienten mit AKS befanden sich aber offensichtlich auch Patienten mit einem (innerhalb der vorhergehenden 7 Tage) stattgehabten STEMI bzw. NSTEMI und nicht nur solche Patienten, bei denen ein AKS zeitlich unmittelbar Behandlungsanlass war.

Für die wie beschrieben definierte Patientengruppe mit AKS waren weder der Publikation noch den Antwortschreiben Basischarakteristika für die Patienten (und deren Verteilung in den beiden Behandlungsgruppen) zu entnehmen.

Nachverfolgung der Patienten

Nach 1 Jahr fehlten nach dem Flussdiagramm in der Publikation zur CREDO-Studie bei der ITT-Auswertung für 38 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und für 48 Patienten in der Placebo-Gruppe die Daten zum 1. primären Endpunkt. Um echte „lost-to-follow-up“ handelte es sich nur bei 8 bzw. 15 dieser Patienten (die übrigen Patienten hatten die Einwilligung widerrufen; zumindest Informationen zum Überleben, dem Auftreten eines Infarktes oder eines Insultes hätten nach 1 Jahr noch eruiert werden können).

Selbst bei Wertung der 38 bzw. 48 Patienten als echte „lost-to-follow-up“ waren die Zahlen zum Verbleib der Patienten aber inkonsistent. Addiert man die Patienten, die nach einem Jahr noch unter Risiko waren (901 mit Clopidogrel plus ASS und 863 mit ASS allein nach Abbildung 4 der Publikation), und die Patienten mit Ereignis nach 1 Jahr (89 bzw. 122 Patienten gemäß Tabelle 4 der Publikation) fehlten in der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS die Daten von 25 Patienten und in der Gruppe mit ASS allein die Daten von 30 Patienten. Die Diskrepanz wurde in der Publikation weder erklärt noch thematisiert.

Auch für die PP-Population der Gesamtstudie fehlten nach 28 Tagen bei analoger Rechnung und unter Berücksichtigung der Angaben im Flussdiagramm der Publikation (Abb. 1), in der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 2) und im Text (S. 2414) die Daten von 7 Patienten in der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS und von 7 Patienten in der Gruppe mit ASS allein. Diese Diskrepanz wurde in der Publikation weder erklärt noch thematisiert.

Eine entsprechende Anfrage wurde an Sanofi-Aventis (auch, für wie viele Patienten mit AKS in den beiden Behandlungsgruppen am Beobachtungsende keine Daten vorlagen) gestellt. Dadurch konnte das Fehlen von Patientendaten bei der Auswertung des 1-Jahresendpunkts, abgesehen von (zusätzlich aufgedeckten) kleineren Inkonsistenzen zwischen Publikation und Studienbericht, die die Gesamtbewertung der Ergebnisse aber nicht relevant beeinflussten, ausreichend geklärt werden: die Beobachtungszeiten ohne Ereignis für die „fehlenden“ Patienten waren unterhalb eines gesetzten Limits (312 Tage), so dass für diese Patienten keine 1-Jahresdaten verfügbar waren. In vergleichbarer Weise konnte das Fehlen der Patientendaten in der PP-Auswertung nach 28 Tagen ausreichend plausibel dargestellt werden.

Ergebnisse zu Nutzenparametern für das Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse zu den berichteten Endpunkten nach 1 Jahr und nach 28 Tagen werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die nicht in der Publikation berichteten, aber dem Antwortschreiben von Sanofi-Aventis zu entnehmenden Ergebnisse sind gekennzeichnet. Die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf das Gesamtkollektiv der CREDO-Studie.

Ergebnisse zu Nutzenparametern nach 1 Jahr

Die Ergebnisse zu den verschiedenen berichteten Nutzenparametern nach 1 Jahr (ITT-Auswertungen) in der Gesamtpopulation sind in der Tabelle 35 dargestellt.

Für das Gesamtkollektiv der Patienten wurde in der Publikation zur CREDO-Studie über einen kombinierten Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder Insult) nach 12 Monaten berichtet, der als primärer 1-Jahresendpunkt dargestellt wurde. Die Fallzahlkalkulation war gemäß Angaben in der Publikation jedoch für einen anderen Endpunkt durchgeführt worden (Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation jeder Art). Über einen solchen Endpunkt wurde in der Publikation der Studie nicht berichtet.

Eine Anfrage an Sanofi-Aventis zur Klärung des Sachverhalts ergab die Information, dass als 1-Jahresendpunkt (im nicht publizierten Studienprotokoll) ein nochmals anderer kombinierter Endpunkt vorgegeben war (Tod, Herzinfarkt, Insult oder Revaskularisation jeder Art). Über diesen wurde in der Publikation nicht berichtet; jedoch lagen dem Hersteller diesbezügliche Ergebnisse vor. Dieser auffällige Wechsel bei der Definition des primären 1-Jahresendpunkts in der Publikation, bei der Fallzahlkalkulation und im Studienprotokoll wurde in der Publikation weder thematisiert noch diskutiert oder begründet. Auffällig ist, dass sich allein bei dem von den Studienautoren als primärer 1-Jahresendpunkt bezeichneten Endpunkt „Tod, Infarkt oder Insult“ eine statistisch signifikante Risikoreduktion durch die Kombination Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS zeigte.

Für diesen Endpunkt der CREDO-Studie (Tod, Infarkt oder Insult) wurden noch 2 weitere, nicht prädefinierte Analysen vorgenommen, die sich auf die Ereignisse im Gesamtkollektiv in einem Zeitraum von Randomisierung bis Tag 28 sowie von Tag 29 bis zum Studienende bezogen. Da die Patienten beider Gruppen nach der PCI für 28 Tage täglich sowohl 325mg ASS als auch 75mg Clopidogrel erhielten, bildeten Unterschiede bei den Ereignisraten in den ersten 28 Tagen nach PCI den Effekt der „loading-dose“ von 300mg Clopidogrel ab, die 3 bis 24 Stunden vor PCI in der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS verabreicht wurde. Im Zeitintervall bis 28 Tage nach PCI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RRR 19,7 % mit 95 %-KI 13,3–43,1; $p = 0,21$). In der Zeit von Tag 29 bis zum Studienende, während der die Patienten entweder Clopidogrel plus ASS oder ASS allein erhielten, betrug die relative Risikoreduktion für den Endpunkt unter der Kombination im Vergleich zu ASS allein 37,4 %. Dieser Unterschied wurde als statistisch signifikant angegeben (95 %-KI 1,8–60,1; $p = 0,04$). Eine Adjustierung wegen multiplen Testens war bei diesen nicht vordefinierten Analysen jedoch nicht vorgenommen worden.

Tabelle 35: In der CREDO-Studie berichtete 1-Jahresendpunkte für das Gesamtkollektiv (ITT-Auswertung)

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (1053 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1063 Patienten) n (%)	RRR (%)	95% KI	p-Wert	Bemerkungen
Tod, Infarkt oder Insult	89 (8,5)	122 (11,5)	26,9	3,9 – 44,4	0,023	als primärer 1-Jahresendpunkt in der Publikation berichtet
Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation jeder Art	k. A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Endpunkt, für den die Fallzahlkalkulation gemäß Publikation erfolgte
Tod, Herzinfarkt, Revaskularisation jeder Art oder Insult	282 (26,8)	298 (28,0)	5,0	-11,8 – 19,3	0,534	als primärer 1-Jahresendpunkt im (unveröffentlichten) Studien-Protokoll angegeben
Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation des Zielgefäßes	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Tod	18 (1,7)	24 (2,3)	24,6	-38,9 – 59,1	0,363	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Infarkt	70 (6,6)	90 (8,5)	21,7	-7,1 – 42,7	0,121	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Insult	9 (0,9)	12 (1,1)	25,1	-77,8 – 68,4	0,511	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Revaskularisation des Zielgefäßes	139 (13,2)	144 (13,6)	3,3	-22,1 – 23,4	0,780	kein prädefinierter Endpunkt
Dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes jeder Art ^a	21 (2,0)	23 (2,2)	8,1	-66,1 – 49,1	0,780	kein prädefinierter Endpunkt
Revaskularisation jeder Art ^b	225 (21,4)	223 (21,0)	-1,6	-22,3 – 15,6	0,867	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Tod oder Infarkt	84 (8,0)	111 (10,4)	24,0	-0,9 – 42,7	0,056	prädefinierter sekundärer Endpunkt

a: Koronarer Bypass innerhalb 24 Stunden nach Index-PCI; erneute PCI oder Bypass des Zielgefäßes innerhalb einer Woche nach stationärer Aufnahme wegen Infarkt oder instabiler Angina; erneute PCI oder Bypass des Zielgefäßes innerhalb 24 Stunden nach der letzten Ischämie-Periode.
b: Periphere Revaskularisationen oder PCI oder Bypass einer Koronararterie.
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. RRR: relative Risikoreduktion. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben aus Antwortschreiben von Sanofi-Aventis.

Ergebnisse zu Nutzenparametern nach 28 Tagen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen berichteten Nutzenparametern nach 28 Tagen in der Gesamtpopulation sind in der Tabelle 36 dargestellt. Es handelte sich hierbei um PP-Auswertungen. Da die Patienten beider Gruppen nach der PCI für 28 Tage täglich sowohl 325mg ASS als auch 75mg Clopidogrel erhielten, bildeten Unterschiede in den Ereignisraten in den ersten 28 Tagen nach PCI den Effekt der „loading-dose“ von 300mg Clopidogrel ab, die 3 bis 24 Stunden vor PCI in der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS verabreicht wurde.

Für den primären 28-Tagesendpunkt und für die prädefinierten sekundären Endpunkte unterschieden sich die Ereignisraten in der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS nicht statistisch signifikant von denen in der Gruppe mit ASS plus Placebo.

Bei den zuvor definierten Subgruppenanalysen für Patienten der CREDO-Studie, die die „loading-dose“ von Clopidogrel mindestens 6 (bis zu 24) Stunden vor der PCI erhalten hatten, war die relative Risikoreduktion für diesen Endpunkt deutlicher als im Gesamtkollektiv, aber ebenfalls statistisch nicht signifikant (RRR 38,6 % mit 95 %-KI -1,6–62,9; $p = 0,051$). Dagegen war die Ereignisrate für diesen Endpunkt bei Patienten, die die „loading-dose“ 3 bis weniger als 6 Stunden vor der PCI erhalten hatten, unter Clopidogrel plus ASS numerisch höher als unter ASS plus Placebo (nicht statistisch signifikant; Zunahme des relativen Risikos 13,4 % mit 95 %-KI 29,8–83,3; $p = 0,60$).

Tabelle 36: In der CREDO-Studie berichtete 28-Tagesendpunkte für das Gesamtkollektiv (PP-Auswertung, d. h. nach PCI)

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (900 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (915 Patienten) n (%)	RRR (%)	95% KI	p-Wert	Bemerkungen
Tod, Infarkt oder dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes ^a	61 (6,8)	76 (8,3)	18,5	-14,2 – 41,8	0,23	primärer 28-Tagesendpunkt
Tod	0 (0)	4 (0,4)	k.A.	k.A.	k.A.	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Insult	52 (5,8)	60 (6,6)	k.A.	k.A.	k.A.	prädefinierter sekundärer Endpunkt
Dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes ^b	9 (1,0)	12 (1,3)	k.A.	k.A.	k.A.	prädefinierter sekundärer Endpunkt
<p>a: In der ITT-Analyse 6,2% vs. 7,8% mit RRR 20,9%; p = 0,15.</p> <p>b: Koronarer Bypass innerhalb 24 Stunden nach Index-PCI; erneute PCI oder Bypass des Zielgefäßes innerhalb einer Woche nach stationärer Aufnahme wegen Infarkt oder instabiler Angina pectoris; erneute PCI oder Bypass des Zielgefäßes innerhalb 24 Stunden nach der letzten Ischämie-Periode.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis. RRR: relative Risikoreduktion. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben.</p>						

Ergebnisse zu Nutzenparametern für Patienten mit AKS

Für die Subgruppe der Patienten der CREDO-Studie mit AKS lag nur eine Auswertung für den Endpunkt „Tod, Infarkt oder Insult“ nach 1 Jahr vor. Die relative Risikoreduktion unter Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein betrug für diesen Endpunkt in der AKS-Subgruppe 27,5 %; sie war statistisch nicht signifikant (95 %-KI der RRR 0,6–47,8; kein p-Wert angegeben). Angaben zur Zahl der Ereignisse bzw. zu den Ereignisraten in den Behandlungsgruppen fanden sich in der Publikation nicht.

Für die Subgruppe der Patienten mit AKS wurden Ergebnisse zum 28-Tages-Endpunkt „Tod, Infarkt oder dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes“ nicht berichtet. Für diesen Endpunkt wurden nur Ergebnisse für die Subsubgruppen der Patienten mit AKS genannt, die die „loading-dose“ von Clopidogrel mindestens 6 (bis zu 24) Stunden oder 3 bis weniger als 6 Stunden vor der PCI erhalten hatten. In der ersten Subsubgruppe fand sich eine numerisch auffällige, aber statistisch nicht signifikante Reduktion des Endpunkts unter Clopidogrel plus ASS (RRR 34,6 % mit 95 %-KI -16,9–63,4; kein p-Wert angegeben). Dagegen war bei Patienten mit AKS, die die „loading-dose“ weniger als 6 Stunden vor der PCI erhalten hatten, das Risiko für diesen Endpunkt unter der Kombination Clopidogrel plus ASS numerisch höher als unter ASS plus Placebo (Zunahme des relativen Risikos um 11,3 % mit 95 %-KI 37,3 – -97,9; kein p-Wert angegeben). Auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Diese Daten entsprechen weitgehend den Ergebnissen, die auch für das Gesamtkollektiv bei Gabe der „loading-dose“ in den beiden Zeitintervallen berichtet wurden (s. o.).

Ergebnisse zu Blutungskomplikationen

Angaben zu Blutungskomplikationen fanden sich in der Publikation nur für das gesamte Kollektiv der Patienten der CREDO-Studie und nicht auch separat für die Patienten mit AKS. Relevante Blutungen („major“) traten unter Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein nach 28 Tagen (+1,1 %) und nach 1 Jahr (+2,1 %) nur numerisch, aber nicht statistisch signifikant häufiger auf. Die Blutungsraten sind in Tabelle 37 dargestellt. Ob Blutungsereignisse vom zentralen Evaluations-Komitee validiert wurden, war der Publikation nicht zu entnehmen.

Tabelle 37: In der CREDO-Studie berichtete Blutungen innerhalb der ersten 28 Tage und innerhalb des ersten Jahres (jeweils ITT-Kollektiv)

Blutungskategorie	Clopidogrel + ASS (1.053 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1.063 Patienten) n (%)	RR (95% KI) ^a p-Wert	Bemerkungen
innerhalb der ersten 28 Tage nach Randomisierung				
Major-Blutungen ^b	50 (4,7)	38 (3,6)	1,33 [0,88-2,01] p=0,19	Validierung unklar
Minor-Blutungen ^c	33 (3,1)	24 (2,3)	1,39 [0,83-2,33] p=0,23	Validierung unklar
innerhalb des ersten Jahres nach Randomisierung				
Major-Blutungen ^b	93 (8,8)	71 (6,7)	1,32 [0,98-1,78] p=0,07	Validierung unklar
Minor-Blutungen ^c	56 (5,3)	59 (5,6)	0,96 [0,67-1,37] p=0,84	Validierung unklar
a: Jeweils eigene Berechnung.				
b: Kombinationsendpunkt: Intrakranielle Blutung; Abfall von Hämoglobin \geq 5g/dl oder von Hämatokrit \geq 15% [Zahl der Erythrozytenkonzentrate oder Vollblutkonserven wurden zur Hämoglobinänderung addiert bzw. dreifache Zahl zur Hämatokritänderung].				
c: Keine konkreten Kriterien genannt (offenbar modifizierte TIMI-Kriterien).				
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.				

In der Untergruppe der 823 Patienten der CREDO-Studie, die im Rahmen der PCI mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker behandelt wurden, war die Zahl der Patienten mit „minor“ Blutungen innerhalb der ersten 28 Tage mit 12 (2,8 %) unter der Kombination numerisch auffällig, wenn auch nicht statistisch signifikant, höher als unter ASS allein mit 4 Patienten (1,0 %; p = 0,08). „Major“ Blutungen traten in dieser Patientengruppe bei jeweils 9 Patienten auf (2,1 % vs. 2,3 %; p > 0,99).

Auf Anfrage stellte die Firma Sanofi-Aventis dar, dass 14 Patienten (1,3 %) unter der Kombination Clopidogrel plus ASS die Studienmedikation wegen Hämatomen der Haut abbrechen und 4 Patienten (0,4 %) unter ASS allein. Wegen einer gastrointestinalen Blutung brachen 11 Patienten (1,0 %) unter der Kombination die Studienmedikation ab gegenüber 6 Patienten (0,6 %) unter ASS allein. Signifikanzangaben enthielt das Antwortschreiben nicht.

Ergebnisse zu anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In der Publikation zur CREDO-Studie wurden unter Clopidogrel plus ASS 142 (13,5 %) permanente Abbrüche der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse berichtet und 119 (11,2 %) unter ASS plus Placebo. Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds waren der Publikation nicht zu entnehmen. Von der Firma Sanofi-Aventis wurde dagegen angegeben, dass unter der Kombination 147 Patienten (14,0 %) die Studienmedikation abbrechen und 132 (12,4 %) unter ASS allein. Hier war somit eine gewisse Diskrepanz der

Daten zwischen Publikation und Antwortschreiben zu konstatieren. Letzteres enthielt ebenfalls keine Angaben zur statistischen Signifikanz.

Der Publikation waren (außer den Blutungskomplikationen und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse) keine weiteren Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu entnehmen. Das Antwortschreiben von Sanofi-Aventis enthielt nähere Angaben zu den Gründen für die Studienabbrüche.

„Thrombozyten-, Blutungs- und Gerinnungsstörungen“, die innerhalb der gesamten Studiendauer zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in 47 Fällen (4,5 %) unter der Kombination Clopidogrel und in 29 Fällen (2,7 %) unter ASS plus Placebo auf. Eine weitere Differenzierung dieser Störungen erfolgte in dem Antwortschreiben nicht. Es enthielt zudem keine statistischen Analysen für diese Angaben oder Informationen zu anderen Blutbildstörungen. Zudem brachen unter Clopidogrel plus ASS 20 Patienten (1,9 %) und unter ASS allein 19 Patienten (1,8 %) die Studienmedikation wegen gastrointestinaler Beschwerden ab. Welcher Art diese Beschwerden waren und wie häufig sie insgesamt auftraten, konnte dem Antwortschreiben ebenfalls nicht entnommen werden. Unter der Kombination kam es zu 26 Abbrüchen der Studienmedikation (2,5 %) wegen Störungen an der Haut und an den Hautanhangsgebilden und unter ASS allein zu 17 (1,6 %). Hierunter waren 17 (1,6 %) bzw. 12 (1,1 %) Fälle mit (vermutlich allergisch bedingten) Hautausschlägen. Wie häufig insgesamt allergisch bedingte Hautausschläge oder auch Allergien auftraten, war dem Antwortschreiben nicht zu entnehmen. Des Weiteren wurden in dem Antwortschreiben von Sanofi-Aventis berichtet (jeweils Angabe Clopidogrel plus ASS vs. ASS plus Placebo): Abbrüche der Studienmedikation wegen respiratorischer Störwirkungen 12 Fälle (1,1 %) vs. 10 Fälle (0,9 %), wegen kardiovaskulärer Störwirkungen 13 (1,2 %) Fälle vs. 6 Fälle (0,6 %) und Störwirkungen am Endo-, Myo- oder Perikard 7 Fälle (0,7 %) vs. 11 Fälle (1,0 %).

Eine separate Darstellung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (getrennt nach den beiden Behandlungsgruppen) nur für Patienten mit AKS war dem Antwortschreiben der Firma Sanofi-Aventis nicht zu entnehmen.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der CREDO-Studie unter besonderer Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts

Die CREDO-Studie hatte nicht die primäre Zielsetzung, den Stellenwert von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein beim AKS zu prüfen. Patienten mit AKS waren aber potenzielle Kandidaten für einen Einschluss in die Studie. Insgesamt wies die Studie multiple und teils erhebliche methodische Mängel auf.

Zum einen war für den Ausschluss der Studie zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts entscheidend, dass die Subgruppe der interessierenden Patienten mit einem AKS nicht exakt definiert war. So wurden Patienten mit instabiler Angina eingeschlossen, ohne

dass transparente und verbindlich festgelegte diagnostische Kriterien für eine instabile Angina der Publikation oder den über Sanofi-Aventis erhaltenen Informationen zu entnehmen waren. Die Subgruppe der Patienten mit instabiler Angina wurde ohnehin nicht separat ausgewertet. Auch die Definition der Patientengruppe mit AKS, die Patienten mit instabiler Angina und Postinfarkt-Patienten umfasste, war nicht nachvollziehbar und entsprach nicht den gängigen diagnostischen Kriterien. Ob der Studienbericht diese offenen Fragen geklärt hätte, bleibt unklar, da der Bericht nicht von der Firma Sanofi-Aventis bereitgestellt wurde.

Zum anderen zeigten sich erhebliche Inkonsistenzen und Widersprüche bei der Definition des primären 1-Jahresendpunkts, wie er einerseits nach Angaben von Sanofi-Aventis im originalen Studienprotokoll festgelegt war, und andererseits in der Publikation zur CREDO-Studie dargestellt war. Auffällig ist, dass der in der Publikation hervorgehobene kombinierte Endpunkt „Tod, Herzinfarkt oder Insult“ als einziger der ausgewerteten (solitären oder kombinierten) 1-Jahresendpunkte ein signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Clopidogrel plus ASS erbrachte. Für die (nicht ausreichend definierte) Subgruppe der Patienten mit einem AKS wurde als 1-Jahresendpunkt nur dieser (offensichtlich post-hoc) zum primären 1-Jahresendpunkt umbenannte berichtet. Ein quantitativer Interaktionstest für diese Analyse wurde zudem nicht durchgeführt. Damit waren die in der Publikation zur CREDO-Studie für die Subgruppe der Patienten mit AKS berichteten 1-Jahres-Ergebnisse zum Nutzen der Kombination Clopidogrel plus ASS nicht valide und nicht verwertbar.

Der in der Publikation zur CREDO-Studie berichtete 28-Tagesendpunkt zum Nutzen von Clopidogrel plus ASS (Tod, Infarkt oder dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes) war in der Publikation so berichtet, wie er auch im Protokoll definiert war. Schon wegen der mangelhaften Definition des AKS konnten die 28-Tages-Ergebnisse für Patienten mit AKS aber ebenfalls nicht als valide betrachtet werden. Hinzu kam, dass die Ergebnisse für Patienten, die an einem AKS gelitten haben sollten, nur in Form von 2 weiteren Subgruppenanalysen verfügbar waren: für Patienten mit AKS und „loading-dose“ Clopidogrel 3 bis weniger als 6 Stunden vor PCI und für solche mit „loading-dose“ 6 bis 24 Stunden vor PCI. Diese Subsubgruppen waren nicht vordefiniert. Damit waren die in der Publikation zur CREDO-Studie für Patienten mit AKS berichteten Ergebnisse aus SubSubgruppenanalysen nach 28 Tagen ebenfalls nicht verwertbar.

Wegen der dargestellten methodischen Mängel muss auch für das eigentliche Zielkollektiv der Studie – Patienten mit teils dringlicher, aber elektiver koronarer PCI – die Validität der Ergebnisse der CREDO-Studie zum Langzeiteffekt von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein stark in Zweifel gezogen werden.

Unter Würdigung aller methodischen Probleme und der Ergebnisse selbst bleibt als Fazit, dass die publizierten Daten der CREDO-Studie keine validen Aussagen zum Langzeitnutzen von Clopidogrel plus ASS nach PCI erlauben. Sie können lediglich die Hypothese

unterstützen, dass eine „loading-dose“ Clopidogrel 6 bis 24 Stunden vor PCI vaskuläre Ereignisse reduziert, ohne dies zu beweisen.

Anhang E: Details zur Studie PCI-CURE

Die nachfolgenden Darstellungen beruhen auf den Angaben in der Publikation der PCI-CURE Studie [33] sowie Angaben aus den Publikation Fox 2004 [31] und Lewis 2005 [35]. Angaben aus dem Studienbericht wurden gesondert gekennzeichnet. Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen bei Patienten mit oder ohne Koronarintervention laut Studienbericht sind im Abschnitt 5.3.1.3.4 dargestellt.

Zunächst werden die wichtigsten Charakteristika der Studie hinsichtlich Fragestellung, Durchführung und Auswertung dargestellt. Im Anschluss erfolgt dann eine Beschreibung der relevanten Ergebnisse. Dabei werden jeweils gleich in den einzelnen Abschnitten auch Punkte angesprochen, die für die Bewertung der methodischen Qualität und die Verwertbarkeit der Daten – insbesondere in Hinblick auf die Fragestellung des Berichts – von Bedeutung sind. Abschließend wird eine zusammenfassende Bewertung der Studienergebnisse vorgenommen.

Studienziel

Fragestellung der PCI-CURE-Studie [33] war, ob eine Vorbehandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit AKS vor einer PCI von Nutzen ist und ob die Kombination Clopidogrel plus ASS auch längerfristig nach einer wegen eines AKS durchgeführten PCI gegenüber ASS allein von Vorteil ist.

Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der PCI-CURE-Studie handelte es sich um eine in der Design-Publikation der CURE-Studie [29] erwähnte, prädefinierte Subgruppenanalyse. Ausgewertet wurden Patienten, die im Verlauf der CURE-Studie (nach im Mittel 10 Tagen) mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt wurden. Dies betraf laut Publikation[‡] insgesamt 2658 Patienten, und zwar 1313 Patienten der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS (21 % der Gesamtgruppe) und 1345 Patienten mit ASS plus Placebo (ebenfalls 21 %). Die Indikationsstellung zur PCI erfolgte nach individueller Entscheidung der Prüfarzte in den einzelnen Zentren und war – auch in Form von Empfehlungen – nicht vorgegeben.

Endpunkte, biometrische Auswertung, Subsubgruppen

Die Endpunkte in PCI-CURE wichen z. T. von denen der CURE-Studie ab: erster primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, Infarkten und dringlichen Revaskularisationen des Zielgefäßes innerhalb von 30 Tagen nach der PCI. Bemerkenswert war, dass ein zweiter Endpunkt in der Publikation zur PCI-CURE-Studie anders berichtet wurde als er in der Protokoll-Publikation zur CURE-Studie [29] vorgegeben war. Laut

[‡] Bezüglich der Anzahl der Patienten mit PCI bestand eine geringfügige Diskrepanz zum Studienbericht. Dort wurde erwähnt, dass 2.661 Patienten eine Intervention (PCI) erhalten hatten.

Publikation des Studiendesigns wurde die Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, Infarkten oder refraktären Ischämien im *Zeitraum nach Monat 3 bis zum Studienende* (maximal 12 Monate) als Endpunkt definiert; im Methodikteil der Publikation zur PCI-CURE-Studie wurde als Endpunkt für die längerfristige Wirksamkeit von Clopidogrel plus ASS aber die Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen oder Infarkten *von Tag 30 nach der PCI bis zum Studienende* angegeben. Letzterer Endpunkt wurde in der Publikation zur PCI-CURE-Studie dann auch berichtet. Dieser gravierende Wechsel der Definition des Kriteriums für die Langzeiteffektivität von Clopidogrel plus ASS nach einer PCI im Rahmen des AKS wurde in den betreffenden Publikationen nicht thematisiert oder diskutiert. Dies ist auch insofern relevant, als aus dem Studienbericht der CURE-Studie hervorging, dass die Zahl der Patienten mit einer Koronarintervention während der initialen Hospitalisierung in der Kombinationsgruppe statistisch signifikant geringer war (20,8 % vs. 22,7 %; $p = 0,01$). Damit ist wahrscheinlich, dass sich die Patienten im Falle eines Beobachtungsbeginns zum Zeitpunkt der PCI hinsichtlich ihres Krankheitsstadiums unterschieden.

Eigentliche Prüfhypothesen zu den beiden beschriebenen Endpunkten der PCI-CURE waren nicht vordefiniert, und auch eine konkrete Fallzahlkalkulation wurde nicht durchgeführt. Die erwartete Anzahl von 2500 Patienten mit PCI im Rahmen der CURE-Studie wurde allerdings gut erreicht (tatsächlich 2658 Patienten). Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wegen multiplen Testens wurde weder bei den Analysen zu den prädefinierten Endpunkten noch zu sonstig im Rahmen dieser Subgruppenanalyse vorgenommenen Auswertungen durchgeführt. Unter diesen multiplen weiteren Endpunkten befanden sich zum einen Einzelkomponenten der primären Endpunkte, zum anderen aber auch neue Gruppierungen und Kombinationen dieser Einzelkomponenten sowie verschiedene, wie in der CURE-Studie definierte Kategorien von Blutungskomplikationen. Die nicht prädefinierten Endpunkte wurden zudem für nicht prädefinierte Zeitintervalle innerhalb der gesamten Beobachtungszeit ausgewertet.

Eine nicht prädefinierte Subgruppenanalyse zu der PCI-CURE-Studie wiederum – und damit eine Subsubgruppenanalyse der CURE-Studie – zielte darauf zu ermitteln, welchen Einfluss die Zeitdauer von der Studienaufnahme bis zur PCI auf die Ergebnisse hatte [35]. Sie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel plus ASS bei Patienten, die frühzeitig (weniger als 48 Stunden nach Randomisierung; 370 Patienten), verzögert (ab 48 Stunden nach Randomisierung, aber noch während des initialen Aufenthalts; 1360 Patienten) oder spät (nach der Entlassung aus der initialen stationären Betreuung; 928 Patienten) eine PCI erhielten. Untersucht wurde der kombinierte Endpunkt kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Herzinfarkt von der Randomisierung bis zum Studienende, ein in der PCI-CURE-Studie berichteter, jedoch nicht prädefinierter Endpunkt. Daneben wurden auch separate Ergebnisse zur Rate an kardiovaskulären Todesfällen und Herzinfarkten und zur Häufigkeit von „major“ Blutungen über die gesamte Studiendauer präsentiert.

Bei der PCI-CURE-Studie erfolgte die Subgruppen-Bildung anhand von Kriterien, die erst nach der Randomisierung eintraten. Die unterschiedlichen Vorbehandlungen (Clopidogrel

plus ASS bzw. ASS allein) in den beiden Behandlungsgruppen vor der PCI dürften – auch nach den Ergebnissen der CURE-Studie selbst – wesentlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit gehabt haben, die Intervention zu erhalten. Damit waren die Patienten in den Subgruppen mit und ohne PCI zum Zeitpunkt der koronaren Intervention den beiden zu vergleichenden Behandlungen nicht mehr randomisiert zugeteilt. Aus diesem Grund kam ein Propensity-Score zur Anwendung, mit dessen Hilfe die Ergebnisse bei der Auswertung adjustiert wurden. Berücksichtigt wurden dabei Faktoren, die nach Einschätzung der Studiendurchführenden auf die Indikationsstellung zur PCI einen Einfluss gehabt hatten. Methodisch erschien das Verfahren korrekt durchgeführt. Bei der Darstellung der Ergebnisse wird deshalb zunächst auf die Basischarakteristika der Patienten eingegangen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der PCI-CURE-Studie berichtet, und zwar die Ergebnisse des prädefinierten primären Endpunkts der PCI-CURE-Studie und – soweit sie für den Bericht zur Beantwortung der Fragestellung relevant waren – die Ergebnisse anderer prädefinierter oder sich selbst definierender Endpunkte. In einem weiteren Unterpunkt werden die Ergebnisse der Untergruppenauswertung von PCI-CURE zum Einfluss des Zeitpunkts der PCI auf die Ergebnisse dargestellt [35].

Basisdaten der Patienten und Nachverfolgung

Innerhalb der Subgruppe mit PCI waren die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der berichteten prognostischen Faktoren wie Anteil von Diabetikern (je 19,0 %), Rauchern (Kombination 30,9 % vs. 29,5 % ASS allein), Patienten mit früherem Infarkt (27,3 % vs. 26,0 %), früherer PCI (13,4 % vs. 13,8 %) oder früherem Bypass (12,0 % vs. 13,0 %) etwa ausgeglichen. Auch der Anteil der Patienten mit ST-Strecken-Senkungen im EKG (43,2 % vs. 42,4 %) oder passageren ST-Strecken-Hebungen (5,1 % vs. 4,4 %) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit erhöhten Troponinwerten war nicht angegeben.

Die Zielgefäße (linke und rechte Koronararterie, linker Hauptstamm etc.), die mit einer PCI versorgt wurden, waren in beiden Behandlungsgruppen prozentual weitgehend gleich verteilt. In der Behandlungsgruppe mit Clopidogrel plus ASS erhielten 82,4 % der Patienten einen Stent im Rahmen der PCI, in der Gruppe mit ASS allein 81,3 %. Ob und ggf. wie häufig dabei beschichtete Stents eingesetzt wurden, war der Publikation nicht zu entnehmen. Nach dem Zeitraum der Studiendurchführung dürfte es sich ausschließlich oder ganz überwiegend um unbeschichtete Stents gehandelt haben.

Die PCI wurde in beiden Behandlungsgruppen im Median nach 10 Tagen durchgeführt. Die PCI konnte schon während des initialen stationären Aufenthalts für das AKS oder erst im Anschluss erfolgen. Für erstere Patienten betrug die Zeit von der Randomisierung bis zur PCI in beiden Gruppen im Median 6 Tage und für die übrigen Patienten jeweils im Median 49 Tage. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel in beiden Gruppen 8 Monate. Wie oben erwähnt erhielten statistisch signifikant mehr Patienten der Kombinationsgruppe eine

Koronarintervention (PCI oder Bypass-OP) während des initialen stationären Aufenthaltes. Vor der PCI erhielten in der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS 26,4 % der Patienten offen ein Thienopyridin (Clopidogrel oder Ticlopidin) und in der mit ASS allein 24,7 %. Für diese Zeit wurde die Gabe der Studienmedikation (Clopidogrel bzw. Placebo) offenbar unterbrochen. Nach der PCI erhielten 82,9 % bzw. 84,1 % der Patienten für im Median 30 Tage ein Thienopyridin. Dies entsprach in beiden Behandlungsgruppen weitgehend dem Anteil der Patienten, die im Rahmen der PCI einen Stent erhielten. Eine offene Therapie mit einem Thienopyridin war auch im Protokoll der CURE-Studie für alle Patienten, die einen Stent erhielten, über 2-4 Wochen vorgesehen. Die Nachverfolgung der Patienten war laut Angaben in der Publikation vollständig.

Zusammenfassend ergaben sich aus den dargestellten Patientencharakteristika keine begründeten Hinweise, dass sich die beiden Behandlungsgruppen in ihren prognostischen Faktoren für vaskuläre Ereignisse relevant unterschieden. Allerdings deuten Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts der Koronarinterventionen darauf hin, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Intervention in unterschiedlichen Stadien ihrer akuten Erkrankung befunden haben. Insbesondere Endpunkte, deren Beobachtungszeitraum von der Koronarintervention abhängig ist (z. B. erster primärer Endpunkt der PCI-CURE-Studie), sind damit hinsichtlich ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Ergebnisse zu Nutzenparametern

Die Ergebnisse zu prädefinierten Endpunkten in der PCI-CURE-Studie sind in Tabelle 38 angegeben. Präsentiert werden jeweils die Ergebnisse der ITT-Auswertung.

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall, Herzinfarkt oder dringlicher Revaskularisation des Zielgefäßes

Ereignisse dieser Art innerhalb von 30 Tagen nach PCI waren als sogenannter erster primärer Endpunkt der PCI-CURE-Studie in der Designpublikation zur CURE-Studie prädefiniert. Sie traten in der ITT-Auswertung bei 4,5 % der Patienten unter Clopidogrel plus ASS gegenüber 6,4 % unter ASS allein. Der Unterschied wurde als statistisch signifikant angegeben ($p = 0,03$). Die PP-Analyse für den Endpunkt berücksichtigte nur Patienten, die vor der PCI keine Thienopyridine in offener Anwendung bekommen hatten; sie ergab unter Clopidogrel plus ASS bei 4,2 % der Patienten ein Ereignis verglichen mit 7,2 % unter ASS allein. Der Unterschied war auch bei diesem Analyseverfahren statistisch signifikant ($p = 0,005$). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auch in quantitativer Hinsicht sprach für die Robustheit des Befundes.

Die Adjustierung der Ergebnisse nach den Kovariablen, die einen nachweislichen Einfluss auf die Indikationsstellung einer PCI hatten (Propensity-Score), veränderte die Befunde nur unwesentlich (RR 0,65 mit 95 %-KI 0,46–0,92). Allerdings erfolgte kein Interaktionstest, ob sich das Ergebnis der Subgruppe von dem des Gesamtkollektivs unterschied (Ergebnisse zu

diesem kombinierten Endpunkt wurden allerdings in der Publikation für das Gesamtkollektiv der CURE-Studie auch nicht berichtet). Dieser 30 Tage nach PCI ermittelte Endpunkt erfasste im Wesentlichen diejenigen Effekte von Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein, die aus dem überdauernden und protrahierten Effekt der Behandlung mit der Kombination vor PCI resultierten (von Randomisierung bis zur Durchführung der PCI – median 10 Tage), da die Patienten, die mit einem Stent versorgt wurden, gemäß Protokoll in beiden Behandlungsgruppen nach der PCI über 2–4 Wochen ein Thienopyridin erhalten sollten. Ein Stent wurde bei 82,4 % bzw. 81,3 % der Patienten eingesetzt und ein Thienopyridin tatsächlich bei 82,9 % der Patienten mit Clopidogrel plus ASS und bei 84,1 % derjenigen mit ASS allein über im Median 30 Tage gegeben.

Zu den Einzelkomponenten des ersten primären Endpunkts fanden sich ebenfalls Angaben.

Kardiovaskuläre Todesfälle allein blieben sowohl im Intervall von der PCI bis 30 Tage danach (1,1 % vs. 1,0 %; RR 1,10 mit 95 %-KI 0,52–2,35) als auch im Intervall von der PCI bis zum Studienende (2,4 % vs. 2,3 %; RR 1,07 mit 95 %-KI 0,65–1,75) weitgehend unbeeinflusst. Dringliche Revaskularisationen des Zielgefäßes wurden im Intervall von der PCI bis 30 Tage danach nicht statistisch signifikant vermindert (1,9 % vs. 2,8 %; RR 0,67 mit 95 %-KI 0,41–1,11), die Effektstärke entsprach aber der des gesamten kombinierten Endpunkts. Für andere Intervalle enthielt die Publikation zur PCI-CURE keine Informationen zu diesem Endpunkt.

Die Ergebnisse zu Herzinfarkten sind im Detail Tabelle 39 zu entnehmen. Infarkte wurden im Intervall von der PCI bis 30 Tage nach PCI unter Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant vermindert (2,1 % vs. 3,8 %; RR 0,56 mit 95 %-KI 0,35–0,89), vor allem durch Reduktion von Q-Wellen-Infarkten. Schon von der Randomisierung bis zur PCI traten unter Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant weniger Herzinfarkte auf als unter ASS allein (3,6 % vs. 5,1 %; $p = 0,04$). Auch in der Zeit von der PCI bis zum Studienende waren Infarkte unter Clopidogrel plus ASS statistisch signifikant seltener als unter ASS allein (4,5 % vs. 6,4 %; RR 0,71 mit 95 %-KI 0,51–0,99); reduziert wurden auch hier vor allem Q-Wellen-Infarkte. Die Abnahme der Infarkte (absolut 1,9 %) im letzteren Intervall war offenbar zum Großteil schon 30 Tage nach PCI erreicht (absolut 1,7 %) und damit auf die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS vor der PCI zurückzuführen. Rechnerisch ließ sich des Weiteren abschätzen, dass in der Zeitspanne von Tag 30 nach PCI bis zum Studienende bei weiteren 31 Patienten (2,4 %) unter Clopidogrel plus ASS und bei weiteren 34 Patienten (2,5 %) unter ASS plus Placebo Herzinfarkte auftraten.

Zusammenfassend sind die Daten mit der Hypothese vereinbar, dass die Vorbehandlung mit Clopidogrel bei bestehender ASS-Therapie vor einer PCI über im Mittel 10 Tage zu einer relevanten Reduktion vaskulärer Ereignisse und insbesondere von Herzinfarkten in den ersten 30 Tagen nach PCI führt. Dieser Effekt ist ggf. als überhängender Effekt der Vorbehandlung zu deuten. Zudem lässt sich die Hypothese ableiten, dass Herzinfarkte insbesondere durch die

Vorbehandlung mit Clopidogrel plus ASS vor der PCI vermindert werden, weniger jedoch durch eine Behandlung im Anschluss an die routinemäßige Nachbehandlung nach einer PCI mit einem Thienopyridin über bis zu 30 Tage.

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt oder refraktärer Ischämie

Ergebnisse für diesen Endpunkt im Intervall von Monat 3 bis zum Studienende wurden in der Protokoll-Publikation zur CURE-Studie als Kriterium angegeben, um die längerfristige Wirksamkeit von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein mit einer kürzeren Behandlung über maximal 30 Tage bei den Patienten mit PCI zu beurteilen. Daten hierzu fanden sich aber weder in der Publikation zur PCI-CURE-Studie noch in anderen Publikationen zu den Sekundäranalysen.

Tabelle 38: Ergebnisse zu prädefinierten Endpunkten der PCI-CURE-Studie

Endpunkt	Clopidogrel + ASS (1313 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1345 Patienten) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	Art der Erfassung	Endpunkt validiert
Kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Revaskularisation (Zeitraum: von PCI bis 30 Tage nach PCI)	59 (4,5%)	86 (6,4%)	0,70 [0,50-0,97] p=0,03	erster primärer Endpunkt (PCI-CURE)	z.T. (Mortalität und Herzinfarkt)
Kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt oder Revaskularisation (Zeitraum: von Monat 3 bis Studienende) ^a	k.A.	k.A.	k.A.	weiterer prädefinierter Endpunkt (PCI-CURE)	ja
a: Laut Designpublikation prädefiniert.					
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.					

Tabelle 39: Ergebnisse zur Herzinfarkttrate in der PCI-CURE-Studie

Erhebungszeitraum	Clopidogrel + ASS (1313 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1345 Patienten) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
von Studienbeginn bis PCI	47 (3,6%)	68 (5,1%)	0,68 [0,47-0,99]; p=0,04
von PCI bis 30 Tage nach PCI	28 (2,1%)	51 (3,8%)	0,56 [0,35-0,89]; p: k.A.
von PCI bis Studienende	59 (4,5%)	85 (6,4%)	0,71 [0,51-0,99]; p: k.A.
von 30 Tage nach PCI bis Studienende ^a	31 (2,4%)	34 (2,5%)	k.A.
von Studienbeginn bis 30 Tage nach PCI ^a	75 (5,7%)	119 (8,8%)	k.A.
von Studienbeginn bis Studienende ^a	106 (8,1%)	153 (11,4%)	k.A.
a: Abschätzung aus berichteten Daten unter der Annahme, dass die Patienten nur jeweils einen Herzinfarkt in dem berichteten Zeitraum erlitten hatten.			
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.			

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall oder Herzinfarkt

Dieser Endpunkt fasst 2 Komponenten des ersten primären Endpunktes von PCI-CURE zusammen. Er ist von Interesse, da sich für ihn Informationen zu den Inzidenzen in den schon benannten Zeitintervallen extrahieren ließen (Studienbeginn bis PCI; PCI bis 30 Tage nach PCI; 30 Tage nach PCI bis Studienende; gesamte Studiendauer). Kardiovaskuläre Todesfälle oder Herzinfarkte im Intervall von der PCI bis zum Studienende (im Mittel 8 Monate) waren zudem in der Publikation zur PCI-CURE-Studie explizit als Endpunkt zur Beurteilung der Langzeiteffekte angegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 40 dargestellt.

Kardiovaskuläre Todesfälle oder Herzinfarkte von der PCI bis zum Studienende traten bei 6,0 % der Patienten unter Clopidogrel plus ASS auf, dagegen bei 8,0 % unter ASS allein. Der Unterschied wurde als statistisch signifikant angegeben ($p = 0,047$). Die Adjustierung des Ergebnisses nach den Kovariablen, die einen Einfluss auf die Indikationsstellung einer PCI hatten (Propensity-Score), veränderte den Befund nur unwesentlich (RR 0,72 mit 95 %-KI 0,53–0,96; $p = 0,03$). Der Endpunkt aus kardiovaskulären Todesfällen und Herzinfarkten trat auch im Intervall von der PCI bis 30 Tage danach unter Clopidogrel plus ASS seltener auf als unter ASS allein (2,9 % vs. 4,4 %; $p = 0,04$). Über die gesamte Studiendauer kam es bei 8,8 % der Patienten unter Clopidogrel plus ASS und bei 12,6 % unter ASS allein zu diesem kombinierten Endpunkt; der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Durch Gegenüberstellung der Ergebnisse lässt sich unter der Annahme, dass nur wenige Patienten mehrfach Ereignisse erlitten haben, abschätzen, dass nach Tag 30 bis zum Studienende die Rate an kardiovaskulären Todesfällen und Infarkten deutlich geringer vermindert wurde.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt mit der o. g. Hypothese vereinbar, dass vaskuläre Ereignisse durch die Vorbehandlung mit einer Kombinationstherapie im Wesentlichen vor der PCI und im Intervall bis 30 Tage danach verhindert werden, weniger jedoch im Anschluss an die routinemäßige Gabe eines Thienopyridins nach PCI.

Tabelle 40: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Herzinfarkt“ in der PCI-CURE-Studie

Erhebungszeitraum	Clopidogrel + ASS (1313 Patienten) n (%)	ASS + Placebo (1345 Patienten) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
von PCI bis 30 Tage nach PCI	38 (2,9%)	59 (4,4%)	0,66 [0,44-0,99]; p=0,04
von PCI bis Studienende	79 (6,0%)	108 (8,0%)	0,75 [0,56-1,00]; p=0,047
von Studienbeginn bis Studienende	116 (8,8%)	169 (12,6%)	0,69 [0,54-0,87]; p=0,002
n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.			

Ergebnisse zu Blutungskomplikationen

Die Blutungskomplikationen waren in der PCI-CURE-Studie analog der in der CURE-Studie definiert.

In der Subgruppe mit einer PCI-Behandlung traten im Intervall von der PCI bis zum Studienende unter Clopidogrel plus ASS bei 2,7 % der Patienten „major“ Blutungen auf gegenüber 2,5 % bei Patienten mit ASS allein. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,12 mit 95 %-KI 0,70–1,78). Lebensbedrohliche Blutungen als Untergruppe der „major“ Blutungen traten in diesem Intervall in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (1,2 % vs. 1,3 %). „Minor“ Blutungen traten unter Clopidogrel plus ASS bei 3,5 % der Patienten auf, dagegen bei 2,1 % der Patienten unter ASS allein. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,68 mit 95 %-KI 1,06–2,68; $p = 0,03$).

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der PCI war die Häufigkeit von lebensbedrohlichen, „major“ oder „minor“ Blutungen in den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant verschieden. Daten für Blutungen vor der PCI wurden nicht gesondert berichtet.

Für keinen der Endpunkte fand sich ein Interaktionstest für den Vergleich der Ergebnisse mit denen in der Gesamtpopulation. Auch aus anderen Gründen sind die Daten jedoch nicht für eine Beurteilung der Blutungskomplikationen unter Kombinationstherapie verwertbar. Wie oben beschrieben wurde das subgruppenbildende Merkmal „PCI“ erst im Studienverlauf festgelegt, und zwar abhängig vom Behandlungsverlauf. Es erscheint wahrscheinlich, dass das Auftreten von (schwerwiegenden) Blutungskomplikationen die Indikation zur PCI beeinflusst hat. Die Rate der Blutungskomplikationen wiederum unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen (bezogen auf die Gesamtpopulation). Damit kann hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen *nach* PCI nicht mehr von einem vergleichbaren Risiko zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

Ergebnisse zu anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Über andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen enthielt die Publikation PCI-CURE keine relevanten Informationen.

Subgruppenanalysen innerhalb der PCI-CURE-Subgruppenanalyse

Es wurden verschiedene Subgruppenanalysen für das Kollektiv der PCI-CURE-Studie (Subsubgruppen der CURE-Studie) berichtet (u. a. Alter, Geschlecht, Diabetes, Stent oder nicht, früherer Bypass, frühe oder späte PCI). Qualitative Hinweise auf eine Heterogenität der Ergebnisse für die Subgruppen im Vergleich zu den Ergebnissen der PCI-CURE-Studie insgesamt ergaben sich dabei nicht. Interaktionstests wurden in der Publikation nicht berichtet.

Subgruppenanalyse zum Einfluss des Zeitpunktes der PCI auf die Ergebnisse von PCI-CURE („Zeitdauer bis PCI“)

Zum Einfluss des Zeitpunkts der PCI nach Studienbeginn fand sich eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt“. Diese zeigte keinen wesentlichen Unterschied für das relative Risiko unter Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein in Abhängigkeit davon, ob die Patienten die PCI innerhalb von 72 Stunden nach Studieneinschluss oder später erhielten (RR 0,62 vs. RR 0,71). Zudem lag eine gesondert publizierte Subgruppenanalyse zu dieser Frage vor [35]. Relevante Ergebnisse dieser Publikation werden in der Folge dargestellt.

In der Publikation Lewis 2005 wurde das Kollektiv der PCI-CURE-Studie in 3 Untergruppen unterteilt: frühe PCI (weniger als 48 Stunden nach Studieneinschluss – im Mittel 1,0 Tage); verzögerte PCI (ab 48 Stunden nach Studienbeginn, aber während des initialen Aufenthalts – im Mittel 6,8 Tage) und späte PCI (nach dem initialen Aufenthalt – im Mittel 47,6 Tage). Die Größe der 3 Untergruppen und die Patientenzahlen in den Behandlungsgruppen innerhalb der Untergruppen unterschieden sich z. T. deutlich. Innerhalb der Untergruppen war jedoch zwischen den Behandlungsgruppen keine gerichtete Häufung von Risikofaktoren oder -markern in die eine oder andere Richtung erkennbar. Die Ergebnisse besitzen insgesamt aus methodischen Gründen rein deskriptiven Charakter.

Berichtet wurden Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Herzinfarkt, zu dessen Einzelkomponenten sowie zu lebensbedrohlichen, „major“ und „minor“ Blutungen, und zwar für die Zeit von der PCI bis zum Studienende. Für die Herzinfarktrate wurden auch die Raten ausgewertet, die in den 3 Untergruppen vor oder nach Durchführung der PCI auftraten. Kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt bildete auch in der PCI-CURE-Studie den Endpunkt, mit dem die Langzeiteffekte von Clopidogrel plus ASS beurteilt werden sollten (s. o.). Die Definitionen der Blutungskategorien entsprachen denen der CURE-Studie und der PCI-CURE-Studie.

Kardiovaskuläre Todesfälle oder Infarkte waren in allen 3 Untergruppen unter Clopidogrel plus ASS in einem ähnlichen Ausmaß gegenüber ASS plus Placebo vermindert, analog dem Ergebnis in der Gesamtgruppe. Bei geringen Ereignisraten in diesen Subgruppen waren die Unterschiede jeweils statistisch nicht signifikant. Rein numerisch war das Risiko für diese Ereignisse am deutlichsten vermindert, wenn die PCI innerhalb von 48 Stunden nach Studienaufnahme durchgeführt wurde. Eine Adjustierung der Ergebnisse nach Faktoren, welche die Indikation zur PCI beeinflussen könnten (Propensity-Score), veränderte die Befunde nicht wesentlich. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 41: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt“ in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der PCI – PCI-CURE-Studie

Subgruppe	Clopidogrel + ASS (Patientenzahl) n (%)	ASS + Placebo (Patientenzahl) n (%)	OR (95% KI) p-Wert
PCI < 48 Stunden nach Studienbeginn; PCI im Mittel nach 1,0 Tagen	(178 Patienten) 12 (6,7%)	(192 Patienten) 24 (12,5%)	0,53 [0,27-1,06] p: k.A.
PCI ≥ 48 Stunden nach Studienbeginn, aber während des initialen Aufenthalts; PCI im Mittel nach 6,8 Tagen	(643 Patienten) 56 (8,7%)	(717 Patienten) 85 (11,9%)	0,72 [0,51-1,01] p: k.A.
PCI nach initialem Aufenthalt; PCI im Mittel nach 47,6 Tagen	(492 Patienten) 48 (9,8%)	(436 Patienten) 60 (13,8%)	0,70 [0,48-1,02] p: k.A.
Gesamtkollektiv PCI-CURE; PCI im Mittel nach 10 Tagen	(1313 Patienten) 116 (8,8%)	(1345 Patienten) 169 (12,6%)	0,69 [0,54-0,87] p=0,002

n: Anzahl Patienten mit Ereignis. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angaben.

Die Rate an kardiovaskulären Todesfällen allein war in allen 3 Untergruppen gering; statistisch signifikante oder numerisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich nicht. Herzinfarkte wurden numerisch in allen Untergruppen durch die Kombination Clopidogrel plus ASS gegenüber ASS allein vermindert analog dem Ergebnis in der Gesamtgruppe. Auch bei Patienten mit früher oder noch während des initialen stationären Aufenthalts durchgeführter PCI traten schon vor der PCI unter Clopidogrel plus ASS numerisch seltener Infarkte auf (0,6 % vs. 3,1 % bzw. 2,0 % vs. 4,0 %).

„Major“ Blutungen waren in allen 3 Untergruppen bei Therapie mit Clopidogrel plus ASS numerisch häufiger als unter ASS allein (frühe PCI: 2,8 % vs. 2,1 %; verzögerte PCI: 4,2 % vs. 3,8 %; späte PCI: 2,9 % vs. 2,3 %). Die Ergebnisse waren ebenfalls jeweils nicht statistisch signifikant. Gleiches traf für lebensbedrohliche Blutungen zu, die eine Unterkategorie von „major“ Blutungen bildeten.

Zusammenfassend ergaben die Ergebnisse dieser explorativen Untergruppenauswertungen keine Hinweise dafür, dass die Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und ASS der PCI-CURE-Studie von dem Zeitpunkt der Durchführung einer PCI abhängen. Insbesondere fand sich für Patienten, die innerhalb von 48 Stunden eine PCI erhielten, kein Hinweis für einen geringeren Nutzen oder ein höheres Blutungsrisiko im Vergleich zum Kollektiv aller Patienten, die eine PCI erhielten.

Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige (Mitarbeit bei der Berichterstellung)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Gerd Burmester	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Ansgar Gerhardus	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Hans Wille	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. Stefan Sauerland	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma[§] abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut^{**} finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt^{††} beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?^{‡‡}

Frage 4: Haben Sie und / oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

[§] Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

^{**} Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

^{††} „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

^{‡‡} Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?