

# **Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom**

## **Berichtsplan**

Auftrag A04-01B  
Version 2.0  
Stand: 13.03.2008

# 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 als Teil des Auftrags A04-01 „Nutzenbewertung von Clopidogrel bei kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen“

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

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

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

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Berichtsplan A04-01B Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
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 Sonstige Studiencharakteristika .....	9
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	9
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>11</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	11
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	12
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	12
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>14</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
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
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
ZVK	Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung

## 1 Hintergrund

### **Atherosklerose, Atherothrombose und koronare Herzkrankheit**

Die **Atherothrombose** ist durch die Ruptur atherosklerotischer Gefäßläsionen und die dadurch ausgelöste Formation von Thromben und / oder arterio-arterieller und / oder 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 auch ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien), sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu akuten 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 akuten rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Beim Myokardinfarkt werden sog. Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkte (NSTEMI, früher „nicht transmurale Infarkte“ oder „Non-Q-wave-Myokardinfarkte“) von sog. 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 auftreten [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 Fibrinolysetherapie oder eine perkutane koronare Intervention (PCI), in der Regel als Angioplastie mit Stentimplantation. 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. In direkten Vergleichen war Clopidogrel (kombiniert mit ASS) nach elektiver Stentimplantation besser verträglich als Ticlopidin (kombiniert mit ASS), wobei sich hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zeigten [22]. Unter der Annahme, dass eine Kombinationstherapie von Ticlopidin plus ASS einer Behandlung mit ASS (Monotherapie) bei elektiven koronaren Stentanlagen in der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine Behandlung mit ASS plus Clopidogrel auch bei der Behandlung des NSTEMI-AKS von Vorteil sein könnte. Für die Beurteilung sind allerdings 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 (NSTE-AKS bzw. ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 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.

Zum Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.09.2005 wurde am 11.07.2006 das Amendment 1 und am 27.06.2007 das Amendment 2 im Internet veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und den beiden Amendments 1 und 2 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. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zu klärungsbedürftigen Aspekten aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Nach Veröffentlichung des Amendments 2 kam es aufgrund der Anhörung zu folgenden Änderungen des Berichtsplans:

- Überarbeitung der Aussagen zum dosisabhängigen Blutungsrisiko von ASS (Kapitel 1)
- Verwendung des Oberbegriffs „NSTE-AKS“ für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; unter diesem Oberbegriff werden die beiden Entitäten „instabile Angina pectoris“ und „Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt“ subsumiert (Kapitel 1, Kapitel 2 und Abschnitt 4.1.1)

- Explizite Erwähnung des Endpunkts „refraktäre Ischämien“ in der Auflistung patientenrelevanter Zielgrößen (Abschnitt 4.1.3)
- Aufnahme der Zielgröße „Therapiezufriedenheit“ in die Auflistung patientenrelevanter Zielgrößen (Abschnitt 4.1.3)
- Ergänzung des Begründungstextes für die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien (Abschnitt 4.1.4)
- Darlegung des Umgangs mit publizierten Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten im Abschnitt „Meta-Analysen“ (Abschnitt 4.4.1)
- Aufnahme einer zusätzlichen Subgruppenanalyse „ASS-Dosierung“ (Abschnitt 4.4.3)

Darüber hinaus enthält der Berichtsplan in der Version 2.0 folgende Korrekturen ohne inhaltliche Konsequenz:

- Überarbeitung der Darstellung der Beleglage für die Kombinationsbehandlung von Ticlopidin plus ASS (Kapitel 1)
- Spezifizierung der Vergleichsintervention dahin gehend, dass unter „ASS-Monotherapie“ auch die Gabe von ASS plus Placebo zu verstehen ist (Abschnitt 4.1.2)
- Angabe der Zielgrößen ohne Vorgabe der Effektrichtung; korrekte Benennung der Zielgröße „Lebensqualität“ als „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (vorher: „krankheitsbezogene Lebensqualität“) (Abschnitt 4.1.3)
- Redaktionelle Überarbeitung der tabellarischen Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.1.6)

## 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 sind (Einschlusskriterien).

#### 4.1.1 Population

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

#### 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

#### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- 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 (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
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 sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	<p>Suche nach Primärstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EMBASE, MEDLINE, CENTRAL (Cochrane Library)</li> </ul> <p>Suche nach systematischen Übersichten / HTA-Berichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, HTA Database (Cochrane Library)</li> <li>▪ Website des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</li> </ul>
Hersteller	<p>Anfrage an Hersteller von Clopidogrel bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien</p> <p>Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</li> <li>▪ Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</li> </ul> <p>Suche in öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken</p>
Unterlagen des G-BA	<p>Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht.</p>
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Referenzlisten von systematischen Übersichten, HTA-Berichten und eingeschlossenen Studien</li> <li>▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit der Cochrane Heart Group</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

### 4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

### 4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

#### 4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

#### **Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)**

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

Ist dies der Fall wird geprüft, ob die Ergebnisse der jeweiligen Meta-Analyse für den vorliegenden Bericht relevant sind und nicht allein auf Basis aggregierter Daten geliefert werden können bzw. wurden. Anlass für eine Relevanz für den Bericht kann z. B. nicht zu erklärende Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen sein oder Subgruppenanalysen zu den vorab im Berichtsplan definierten Subgruppen.

Sofern eine für den Bericht relevante IPD-Meta-Analyse identifiziert wird, wird geprüft, ob diese den allgemeinen Anforderungen an die Erstellung von Meta-Analysen genügt [24]. Insbesondere wird geprüft, 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 vorliegen. Hierzu müssen insbesondere alle relevanten Designaspekte sowie Ergebnisse der in die Meta-Analyse eingeflossenen Studien dem Institut bekannt sein (gemäß CONSORT [23]), auch um das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien einschätzen zu können.



Die Ergebnisse von IPD-Meta-Analysen, die diesen oben genannten Anforderungen genügen, werden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### 4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 4.3) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus Intention-to-Treat [ITT]-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

#### 4.4.3 Subgruppenanalyse

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

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

- Therapie in spezialisierten Einrichtungen / Zentren vs. Regelversorgungseinrichtungen
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert  $> 50\%$  [25]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

## 5 Literaturverzeichnis

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 Kardiologie* 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 Kardiologie* 2004; 93(1): 72-90.
7. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 2: akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiologie* 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). *J Am Coll 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. *J Am Coll 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. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(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. 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.
23. 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.

24. 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>.

25. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.