

# Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen

## Ein Kommentar zum Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Als Mitglieder der Kommission Leitlinien und Mitautoren von Richtlinien über zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Schweiz und Österreich sind wir auf den Bericht des Kölner Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit dem Thema „Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ aufmerksam geworden [1].

Der Bericht kommt zum Schluss, dass eine Langzeitmonotherapie mit Clopidogrel im Vergleich zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion des Risikos für arterielle/thromboembolische Ereignisse mit sich bringt. Für Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist dieser Zusatznutzen nicht nachgewiesen. Gemäß Bericht liegt auch kein Nachweis vor, dass bestimmte Patientengruppen mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse, wie z. B. Patienten mit Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Manifestationen der Atherosklerose in mehr als einer Gefäßregion, anders zu be-

werten wären oder dass nach einer Blutungskomplikation unter Acetylsalicylsäure oder einem vaskulären Ereignis unter Acetylsalicylsäure eine Umstellung auf Clopidogrel dem Patienten einen Zusatznutzen bringen würde.

Die Schlussfolgerung des Berichtes wird von einer Reanalyse der Daten der CAPRIE-Studie abgeleitet [2]. Die Begründung, dass Clopidogrel nur den Patienten mit symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit nütze, nicht aber den Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit, kommt unter Berücksichtigung eines Heterogenitätstestes zustande, gemäß dem diese 3 Patientengruppen unterschiedlich zu werten seien (Signifikanzwert  $p=0,042$ ).

CAPRIE ergab im primär definierten Endpunkt „Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod“ einen signifikanten Nutzen. Dieser war mit einer absoluten Risikodifferenz der jährlichen Ereignisrate von 5,32% unter Clopidogrel und 5,83% unter Acetylsalicylsäure 0,5%. Beim Marktpreis von Clopidogrel war Kardiologen und vaskulär interessierten Neurologen sehr rasch klar, dass ein sinnvoller und wirtschaftlich vertretbarer

Gebrauch von Clopidogrel nur möglich ist, wenn das Clopidogrel Patienten mit einem deutlich größeren Risiko vorbehalten bleibt, die Mehrzahl der Patienten jedoch mit Acetylsalicylsäure behandelt wird. Aus diesem Grund erfolgten Subgruppenanalysen. Mit multivariaten statistischen Tests wurde die gesamte Datenbasis von CAPRIE nach Prädiktoren für hohe Ereignisraten durchforscht, und es fanden sich Diabetes mellitus, Behandlung mit Cholesterinsenkern und kardiale Bypassoperation, früherer Schlaganfall oder Myokardinfarkt vor dem für CAPRIE qualifizierenden Ereignis als Faktoren, die Patienten mit besonders hohen Ereignisraten charakterisierten [3, 4, 5]. Bei diesen Patienten war der absolute Nutzen von Clopidogrel gegenüber Acetylsalicylsäure etwa 3-mal so groß wie in der gesamten CAPRIE-Population. Dass der Nutzen bei der CAPRIE-Population ohne solche Prädiktoren entsprechend geringer als im Durchschnitt der CAPRIE-Population ist, ergibt sich aus diesen Analysen ebenfalls.

Basierend auf oben genannten multivariaten Analysen wurden Therapierichtlinien erstellt, die Clopidogrel als sekundärprophylaktische Option empfahlen für Patienten mit Diabetes mellitus, Hy-

percholesterinämie, Status nach kardialer Bypassoperation, früherem Schlaganfall oder Myokardinfarkt vor dem jetzt zu behandelnden Ereignis [6, 7, 8]. Diese Richtlinien wurden von führenden Fachleuten mehrerer Länder erstellt, immer mit dem Ziel, Clopidogrel nutzbringend und ökonomisch sinnvoll jenen Patienten zu verschreiben, bei denen die größte Wirksamkeit zu erwarten ist.

Über Post-hoc- und Subgruppenanalysen kann man diskutieren. Wissenschaftlich lupenrein sind lediglich primär definierte Endpunkte. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen stuft die Post-hoc-Analysen der Kardiologen und Neurologen als methodisch mangelhaft ein, womit sie nicht in ihren Bericht einfließen. Ihre neue Post-hoc-Analyse fließt jedoch als eines der Kernstücke in den Bericht ein, und die Rechtfertigung für den Gebrauch ihrer Post-hoc-Analyse liegt in einem Heterogenitätstest mit einem  $p=0,042$  bei einer Probandenzahl von fast 20.000 in CAPRIE. Wie viele verschiedene Post-hoc-Tests durchgeführt wurden und ob eine Korrektur für multiple statistische Tests auch ausgeführt wurde, geht aus dem Bericht nicht hervor. Als Leser bekommt man vom Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen einen sehr zwiespältigen Eindruck: Einerseits basiert die Kernaussage dieses Berichtes auf einer Post-hoc-Analyse, andererseits werden Post-hoc-Analysen, die zu anderen Schlussfolgerungen kommen, mit der Begründung „methodisch mangelhaft“ in den Papierkorb geworfen. Wo bleibt hier die Logik?

Dieser Bericht ist eine schallende Ohrfeige für alle, die sich um eine gute Medizin und einen medizinisch und ökonomisch sinnvollen Einsatz von guten und neuen Medikamenten bemühen. Wird der Bericht in der jetzigen Form durch die Kostenträger in Deutschland umgesetzt, tun uns die vielen Patienten leid, denen eine optimale Sekundärprophylaxe vorenthalten bleibt.

### Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. Heinrich Mattle**  
Neurologische Klinik und Poliklinik, Inselspital  
3010 Bern  
Heinrich.mattle@insel.ch

**Interessenkonflikt.** Kurt Niederkorn erhielt in den vergangenen Jahren Forschungsbeiträge bzw. Referentenhonorare von Böhlinger, Boston-Scientific, Guidant, Novartis, Sanofi-Aventis, Solvay. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

### Literatur

1. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Zugriff am 8. Oktober 2006 bei <http://www.iqwig.de/index.356.html>
2. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348(9038): 1329–1339
3. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT et al. (2001) Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 103: 363–368
4. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. (2002) Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 625–628
5. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. (2004) Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 35: 528–532
6. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee (2003) European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16: 311–337
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG). Primäre und sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie. Zugriff am 8. Oktober 2006 bei <http://www.dgn.org/127.0.html>
8. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. (2006) American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37: 577–617

## Kopfschmerz und Migräne

Östrogenhaltige Kontrazeptiva als Ursache?

### Eine norwegische Studie findet einen Zusammenhang zwischen der Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva und Kopfschmerzen.

Grundlage dieser Querschnittstudie waren die Daten einer Bevölkerungsumfrage aus den Jahren 1995 bis 1997 in Norwegen. Von fast 14.000 prämenopausalen Frauen lagen Angaben bezüglich Kopfschmerz, Migräne und der Einnahme oraler Kontrazeptiva vor. Die Auswertung der Daten ergab, dass Frauen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva einnahmen oder in der Vergangenheit eingenommen hatten, deutlich häufiger an Kopfschmerz und Migräne litten als Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva nahmen und auch nie genommen hatten. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme gestagenhaltiger Präparate und Kopfschmerz konnte nicht festgestellt werden. Weiterhin gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Östrogengehalt der Pillen und den Kopfschmerzen, d.h., Frauen, die etwas höher dosierte Präparate nahmen (über 30 bis 50 Mikrogramm Östrogen), litten nicht häufiger unter Kopfschmerzen als Frauen, deren Pille nur 30 Mikrogramm oder weniger Östrogen enthielt.

In ihrem Kommentar weisen die Autoren der Studie allerdings darauf hin, dass man von diesem Ergebnis keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva und der Prävalenz von Kopfschmerz und Migräne ableiten dürfe. Tatsächlich hatten vorausgehende Studien mitunter sogar vorteilhafte Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf den Kopfschmerz gezeigt.

#### Literatur:

Aegidius K, Zwart J-A, Hagen K et al. (2006) Oral contraceptives and increased headache prevalence. The Head-HUNT study. *Neurology* 66:349–353

*Quelle: Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)*

Copyright: Mit der Annahme eines Beitrags überträgt der Autor dem Springer-Verlag das ausschließliche, räumlich und zeitlich uneingeschränkte Recht zur Vervielfältigung durch Druck, Nachdruck und beliebige sonstige Verfahren und das Recht zur Übersetzung für alle Sprachen und Länder.

## Checkliste vor Manuskriptabgabe

- komplette Autorenangaben und Korrespondenzanschrift
- Angabe der Zeichenzahl des Manuskripts
- kurzer Titel, ggf. Untertitel
- deutsche Zusammenfassung mit Schlüsselwörtern (max. 1000 Zeichen)
- englischer Titel, englisches Abstract, Keywords (max. 1000 Zeichen)
- Strukturierung, Zwischenüberschriften (auch im Diskussionsteil von Originalarbeiten)
- Umfang:
  - max. 30.000 Zeichen für „Übersichten“ und „Weiterbildungen“
  - max. 20.000 Zeichen für „Originalien“
  - max. 10.000 Zeichen für „Kasuistiken“ bzw. „Aktuelles“
- korrekte Angabe der Literatur (max. 30 Zitate)
- Diskette!!

## Leitfaden für unsere Autoren

Eingereicht werden können deutschsprachige Manuskripte, die noch nicht an anderer Stelle publiziert oder zur Publikation eingereicht wurden. Das Manuskript muss von allen beteiligten Autoren einer Arbeitsgruppe genehmigt sein. Manuskripte (*in dreifacher Ausfertigung*) sind mit Diskette zu senden an einen der Herausgeber.

Prof. Dr. T. Brandt  
(Federführender Herausgeber  
für das Gebiet Neurologie)  
Neurologische Klinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
Klinikum Großhadern  
Marchioninistraße 15  
D-81377 München

Prof. Dr. W. Hacke  
Neurologische Klinik der Universität  
Im Neuenheimer Feld 400  
D-69120 Heidelberg

Prof. Dr. W. Maier  
Psychiatrische Universitätsklinik  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-53105 Bonn

Prof. Dr. H.-J. Möller  
Psychiatrische Klinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
Nußbaumstraße 7  
D-80336 München

Prof. Dr. J. Noth  
Neurologische Klinik – Medizinische Fakultät der  
RWTH  
Pauwelsstraße 30  
D-52074 Aachen

Prof. Dr. H. Saß  
(Federführender Herausgeber  
für das Gebiet Psychiatrie)  
Psychiatrische Klinik der RWTH  
Pauwelsstraße 30  
D-52074 Aachen

### Allgemeines

Das Manuskript muss formal wie inhaltlich so durchgearbeitet sein, dass spätere Änderungen nicht mehr notwendig werden. Der Autor trägt die Verantwortung für die vollständige Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten.

### Umfangsbeschränkung

„Übersichten“ und „Weiterbildung“ dürfen einschl. Abbildungen und Tabellen, die entsprechend abzuschätzen sind, eine Zeichenzahl von 30.000 Zeichen nicht überschreiten (dies ist in jedem Textverarbeitungsprogramm einfach abzurufen; es entspricht in etwa 18 1/2 zeilig beschriebenen DIN-A-4 Seiten (30 Zeilen mit je 55 Anschlägen). „Originalien“ weisen einen Umfang von max. 20.000 Zeichen (ca. 12 Manuskriptseiten) auf.

Beiträge für die Rubriken „Kasuistiken“ bzw. „Aktuelles“ dürfen 10.000 Zeichen bzw. 6 Manuskriptseiten (s.o.) nicht überschreiten.

### Gliederung

Das Manuskript ist einseitig und mit breitem Rand zu schreiben, die Blätter sind durchnummerieren.

**Erstes Manuskriptblatt:** 1. kurzer, klarer Titel (ggf. Untertitel), 2. Namen aller Autoren, 3. Klinik- bzw. Institutsangabe, 4. evtl. Fußnoten zum Titel (mit \* kennzeichnen), 5. Korrekturadresse mit Telefon, Fax und e-mail-Adresse.  
**Zweites Manuskriptblatt:** Zusammenfassung (höchstens 150 Wörter), mit bis zu 5 Schlüsselwörtern.

**Drittes Manuskriptblatt:** Englische Übersetzung des Beitragstitels mit Abstract und bis zu 5 Keywords.

Der Beitragstext ist durch *Zwischenüberschriften* übersichtlich zu gliedern. Dies trifft auch für den Diskussionsteil von Originalarbeiten zu. Am Rand ist die gewünschte Position von Abbildungen und Tabellen anzugeben.

*Danksagungen* sind an das Ende der Arbeit vor die Literatur zu stellen.

*Tabellen* sind an das Ende des Textes nach der Literatur zu setzen, zu nummerieren und mit Überschriften zu versehen.

Abbildungen sind zu nummerieren und vom Text getrennt zu halten. Die Legenden sind am Ende des Textes nach den Tabellen aufzuführen.

### Literatur

Das Literaturverzeichnis ist auf 30 Zitate zu beschränken. Dabei ist auf weiterführende Literatur hinzuweisen (Schlüsselliteratur).

Es dürfen nur im Text zitierte Arbeiten aufgeführt werden. Sie sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und durchnummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern zu verwenden [in eckigen Klammern].

*Zeitschriftenbeiträge* werden zitiert: 1. Sämtliche Autorennamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 2. Jahreszahl in runden Klammern; 3. Beitragstitel; 4. nach den internationalen Regeln (Index Medicus) abgekürzter Titel der Zeitschrift; 5. Bandnummer mit Doppelpunkt; 6. Anfangs- und Endseitenzahl der Arbeit.

Beispiel: Leppert D, Wieser HG (1993) Schwangerschaft, Antikonzeption und Epilepsie. *Nervenarzt* 64:494–503  
*Bücher* werden zitiert: 1. Sämtliche Autorennamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 2. Jahreszahl in runden Klammern; 3. Beitragstitel; 4. In: gefolgt von Herausgebernamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 5. Buchtitel; 6. Verlagsname; 7. Verlagsort; 8. Seitenzahlen.

Beispiel: Brenner HD, Kraemer S, Hermanutz U, Hodel B (1990) Cognitive treatment in schizophrenia. In: Straube ER, Halweg K (eds) *Schizophrenia: concepts, vulnerability, and intervention*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 161–192

### Interessenkonflikt

Autoren sollen beim Einreichen Ihres Manuskripts alle finanziellen Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, offenlegen. Auch wenn kein Interessenkonflikt besteht, ist dies explizit anzugeben.

### Abbildungen

Der Autor ist verantwortlich, dass Abbildungen, auf denen ein Patient erkennbar ist, vom Dargestellten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter genehmigt worden ist. Er ist ferner dafür verantwortlich, bei Übernahme von Abbildungen die Abdruckgenehmigung des Copyright-Inhabers einzuholen.

Alle Abbildungsvorlagen sind auf der Rückseite mit dem Autorennamen sowie mit „oben“ oder „unten“ zu bezeichnen.

*Halbtonabbildungen* sind als scharfe, kontrastreiche Hochglanzabzüge einzureichen.

*Strichzeichnungen* sind als Originalvorlagen oder als gute Kopien in druckfertiger Form vorzulegen. Zeichnungen sollten doppelt so groß sein wie das endgültige Format.

### Manuskripte auf Disketten

Es werden nur Arbeiten mit beigelegter Diskette angenommen. Genaueres finden Sie unter den „Hinweisen zur Manuskripterstellung“ unter *Der Nervenarzt*. Bitte senden Sie erst dann Daten an den Verlag, wenn Ihre Arbeit zur Publikation angenommen wurde.