

PERFUSION

ORIGINALARBEIT

PERFUSION 2004; 17: 178–184

Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel bei Patienten mit klinisch manifester Atherothrombose in der täglichen hausärztlichen Praxis

Sigmund Silber¹, Matthias Mahn²¹ Kardiologische Praxis und Praxisklinik, München² Medizinische Abteilung Sanofi-Synthelabo, Berlin

Zusammenfassung

Hintergrund: Versorgungs- und pharmakoepidemiologische Studien zum Gebrauch von Clopidogrel in der hausärztlichen Praxis liegen bisher nicht vor. Deshalb wurden in der vorliegenden Beobachtungsstudie 8430 mit Clopidogrel behandelte Patienten von 1991 niedergelassenen Ärzten (praktische Ärzte, Allgemeinärzte und Internisten in der hausärztlichen Versorgung) dokumentiert.

Methodik: Die Ärzte erfassten ausgewählte soziodemographische Daten der Patienten, die aktuelle Manifestation der Atherothrombose (Herzinfarkt [KHK], Schlaganfall [CVD] oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [AVK]), frühere Manifestationen der Atherothrombose und die aktuellen und früheren diagnostischen Maßnahmen.

Ergebnisse: Die relativen Anteile von KHK, CVD und AVK entsprachen in der Größenordnung denjenigen aus anderen Studien (aktuelles Ereignis: 51,0 % Herzinfarkt, 36,9 % Schlaganfall, 18,6 % AVK). Ein Drittel der Patienten hatte gleichzeitig zwei oder drei Manifestationen der Atherosklerose. Der Anteil der Frauen war insgesamt (35 %) und in jeder Altersgruppe niedriger als der der Männer. Clopidogrel wurde vor allem bei Patienten mit einem atherothrombotischen Zweitereignis verwendet (95 %). In der Hälfte der Fälle (53 %) wurde es als duale Therapie in Kombination mit Acetylsalicylsäure verabreicht und im Mittel über 20,4 Monate gegeben.

Schlussfolgerung: Die klinischen Manifestationen der Atherothrombose überlappen bei einem großen Teil der Patienten. Clopidogrel wird häufig mit ASS kombiniert, jedoch nur bei einem Viertel der Patienten entsprechend dem chronischen Verlauf der Atherothrombose länger als 2 Jahre eingesetzt.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, ASS, hausärztliche Versorgung, Atherothrombose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Risikofaktoren, Sekundärprophylaxe, Komorbidität, Pharmakoepidemiologie

Summary

Background: There are no pharmacoepidemiologic studies available as yet on the use of clopidogrel in primary care. Therefore, in an observational study 8,430 patients of 1,991 primary care practices (general practitioners and specialists of internal medicine in primary care) treated with clopidogrel were documented.

Methods: Participating physicians collected a defined set of sociodemographic data, the actual manifestation of atherothrombosis (myocardial infarction [CHD]), stroke [CVD], or peripheral arterial occlusive disease [PAOD], previous manifestations of atherothrombosis, as well as actual and former diagnostic measures.

Results: The prevalence of CHD (51 %), CVD (36.9 %), and PAOD (18.6 %) was similar to prevalences reported by other studies. One out of three patients had two or three atherosclerotic manifestations in parallel. The proportion of

Die Atherothrombose als generalisierte und chronisch progressive Erkrankung führt mit ihren Hauptmanifestationen Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (AVK) die Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken an [1, 2, 3]. Patienten nach einem kardiovaskulären (KHK) oder zerebrovaskulären (CVD) Ereignis gelten bei der Abschätzung ihrer Prognose in jedem Fall als Hochrisikopatienten [4]. Als Konsequenz ist die Prävention weiterer Ereignisse (früher »Sekundärprävention« genannt) bei diesen Patienten von größter Bedeutung [5, 6, 7].

Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) wie ASS und Clopidogrel spielen eine zentrale Rolle in der Sekundärprophylaxe dieser Patienten [8]. Die Antiplatelet Trialists' Collaboration berichtete auf der Grundlage einer Metaanalyse von 287 Studien mit 135.000 Patienten, dass bei Behandlung mit TFH die Zahl der schwerwiegenden Ereignisse um 36 pro 1000 behandelten Patienten nach Herzinfarkt, um 9 pro 1000 behandelten Schlaganfallpatienten und um 22 pro 1000 behandelten anderen Hochrisikopatienten (u. a. mit AVK und Vorhofflimmern) abnahm [9]. In dieser gepoolten Analyse hatte Clopidogrel im Vergleich zu ASS eine stärkere protektive Wirkung [9]. Obwohl diese Ergebnisse eindrucksvoll sind, werden sie in der Praxis nur eingeschränkt umgesetzt – es gibt nach wie vor deutliche Behandlungsdefizite bei Patienten mit Atherothrombose, insbesondere bei denjenigen mit AVK [10, 11].

Versorgungsepidemiologische wie auch pharmakoepidemiologische Daten aus dem Hausarztbereich sind hilf-

female patients was 35 % in all age groups combined and there were consistently fewer female than male patients in all age groups. Clopidogrel was predominantly used by patients with at least two atherothrombotic events (95 %). Every second patient on clopidogrel (53 %) took aspirin as well with a mean medication time of 20.4 months.

Conclusion: There are more than one manifestation of atherothrombosis in a relevant proportion of patients. Clopidogrel is often prescribed in combination with aspirin. It is used, however, for more than two years only in one of four patients with respect to the chronic course of atherothrombosis.

Keywords: clopidogrel, aspirin, primary care, atherothrombosis, coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial occlusive disease, risk factors, secondary prevention, co-morbidity, pharmacoepidemiology

reich, um die Behandlungssituation der betroffenen Patienten zu analysieren und Optimierungsstrategien abzuleiten. Obwohl Clopidogrel zunehmend in der Sekundärprophylaxe der Atherothrombose eingesetzt wird, liegen dazu keine entsprechenden Daten aus dem hausärztlichen Sektor vor. Die vorliegende Studie untersuchte deshalb die folgenden Fragestellungen:

1. Wie häufig sind die einzelnen Manifestationen bzw. Kombinationen der Atherothrombose und mit welchen Risikofaktoren sind diese Manifestationen assoziiert?
2. Welche Charakteristika haben diejenigen Patienten, die von den niedergelassenen Hausärzten mit Clopidogrel behandelt werden (drug utilization)?
3. Welche diagnostischen Maßnahmen wurden bei den betroffenen Patienten durchgeführt?

Methoden

Die vorliegende Untersuchung war eine Beobachtungsstudie im hausärztlichen Bereich. 1991 niedergelassene Ärzte (sog. API Sample) im gesamten Bundesgebiet – eine Stichprobe aus allen Segmenten des Instituts für medizinische Statistik – erfassten im Zeitraum von 01.03. bis 15.11.2003 insgesamt 8430 Patienten, die sie mit Clopidogrel (Plavix®; Hersteller: Sanofi-Synthelabo, Berlin) behandelten. Im Patientenbogen wurden das Geschlecht und das Alter der Patienten dokumentiert, das aktuell behandelte atherothrombotische Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, AVK) sowie frühere Manifestationen der Athero-

thrombose bzw. Interventionen (Items: Herzinfarkt, stabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom [instabile Angina pectoris], ischämischer Schlaganfall, AVK, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie [PTCA, mit oder ohne Stent]). Die Diagnostik wurde anhand der folgenden Items erfasst: Creatinkinase (CK), Troponin, Computertomographie, Positronenemissionstomographie (PET), EKG, Magnetresonanztomographie (MRT), Duplexsonographie und Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Index, ABI; definiert als Quotient aus den systolischen Blutdruckwerten, gemessen an Knöchel und Arm). Von besonderem

Interesse war hierbei, ob bei Vorliegen einer Manifestationsform der Atherothrombose auch nach den weiteren Formen gescreent wurde. Alle Diagnosen wurden durch den behandelnden Arzt genannt, sind jedoch in vielen Fällen Diagnosen, die von Klinikärzten vergeben wurden.

Entsprechend dem vorliegenden Analyseplan wurde die statistische Auswertung deskriptiv durchgeführt und explorativ beurteilt. Eine Berichterstattung der unerwünschten Wirkungen war nicht vorgesehen, da ausschließlich die Charakteristika der mit Clopidogrel behandelten Patienten dokumentiert werden sollten, nicht aber die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung. Da ein hoher Prozentsatz der Patienten in mehreren Gruppen (z. B. zwei Manifestationen der Atherothrombose gleichzeitig) vertreten war, wurden keine statistischen Zwischengruppenvergleiche durchgeführt. Die Analyse der Daten wurde mit Star® Version 19.01-11 durchgeführt.

Ergebnisse

Beschreibung der Stichprobe

Es wurden 5491 Männer (65 %) und 2939 Frauen dokumentiert (35 %). Das mittlere Alter lag bei 65,5 Jahren (Männer: 64,3, Frauen: 67,7). Als ak-

Tabelle 1: Charakteristika der mit Clopidogrel behandelten Patienten

Variable	Aktuelles Ereignis/Behandlungsgrund							
	Alle*		KHK		CVD		AVK	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Geschlecht	8430	100	4082	100	3109	100	1575	100
Männlich	5491	65	2956	72	1730	56	1052	67
Weiblich	2939	35	1126	28	1379	44	523	33
Alter, Mittel ± SD (Jahre)	66		64		68		66	
Bandbreite (Jahre)								
<40 Jahre	105	1	60	1	31	1	16	1
40–49 Jahre	561	7	338	8	126	4	88	6
50–59 Jahre	1652	20	949	23	421	14	301	19
60–69 Jahre	3003	36	1513	37	1063	34	536	34
70–79 Jahre	2359	28	982	24	1064	34	493	31
≥80 Jahre	750	9	240	6	404	13	141	9
Risikofaktoren								
Hypertonie	6132	76	3009	76	2322	78	1132	74
Rauchen	2973	37	1543	39	879	30	719	47
Hypercholesterinämie	5633	70	2891	73	1979	66	1066	70
Diabetes mellitus	2731	34	1200	30	1110	37	647	43
Andere Risikofaktoren	294	4	150	4	98	3	64	4
Atherothrombose in Anamnese								
Nein (Neufall)	397	5	216	5	108	3	58	4
Ja**	8033	95	3866	95	3001	97	1517	96

* Aktuelle Diagnose. Alle Diagnosen und Risikofaktoren nach Arztangabe.

** Bereits früheres Ereignis/Intervention.

tueller Behandlungsgrund war in 51,0 % ein Herzinfarkt genannt (davon Männer 72 %, Frauen 28 %), in 36,9 % ein Schlaganfall (davon Männer 56 %, Frauen 44 %) und in 18,6 % AVK (davon Männer 67 %, Frauen 33 %). Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patienten insgesamt und aufgeteilt nach den drei aktuellen Manifestationen der Atherothrombose. 95 % der Patienten hatten bereits ein atherothrombotisches Ereignis in der Vorgeschichte und nur bei 5 % handelte es sich um einen Neufall. Patienten mit CVD waren im Mittel älter (68 Jahre) als diejenigen mit KHK (64 Jahre) und AVK (66 Jahre). Nahezu zwei Drittel aller Patienten (64 %) waren im Alter zwischen 60 und 79 Jahren. Insgesamt 9 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten waren 80 Jahre oder älter.

Koinzidenz atherothrombotischer Erkrankungen

Abbildung 1 zeigt, dass bei Berücksichtigung der früheren Ereignisse Überlappungen zwischen den verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose häufig sind. Bei den Männern hatten 33 % zwei oder mehr Manifestationen, bei den Frauen 31 %. KHK, sowohl alleine auftretend also auch in Kombination mit anderen Manifestationen, trat bei Männern im Vergleich zu CVD und AVK häufiger auf, CVD wiederum häufiger bei Frauen.

Risikofaktorenprofil und -häufigkeit

In der Analyse der Häufigkeiten der Risikofaktoren wurden vor allem Hypertonie (76 %) und Hypercholesterinämie (70 %) genannt. Es gab Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Manifestationen, beispielsweise wurden Diabetes mellitus bzw. Rauchen häufiger bei AVK angegeben als bei den anderen Manifestationen (Abb. 2). Nur 4 % der Patienten hatten keinerlei Risikofaktoren.

Diagnostik

Hinsichtlich der diagnostischen Maßnahmen wurden mit abnehmender Häufigkeit die folgenden Untersuchungen genannt:

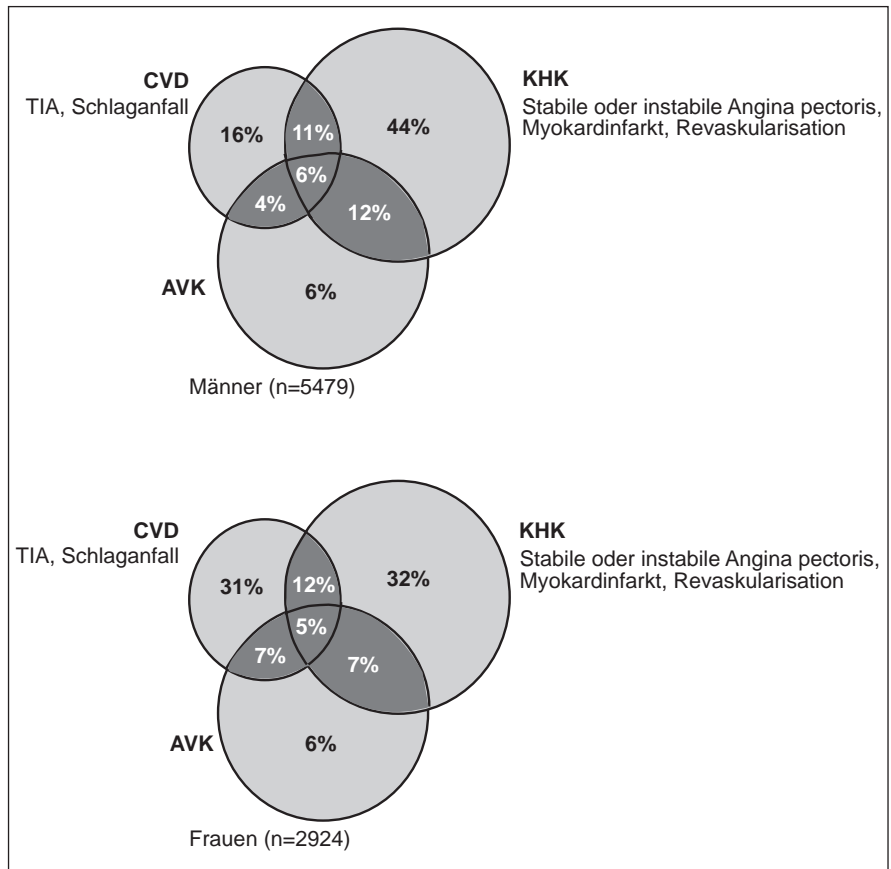


Abbildung 1: Koinzidenz der verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose (aktuelle und frühere Ereignisse) bei Männern und Frauen

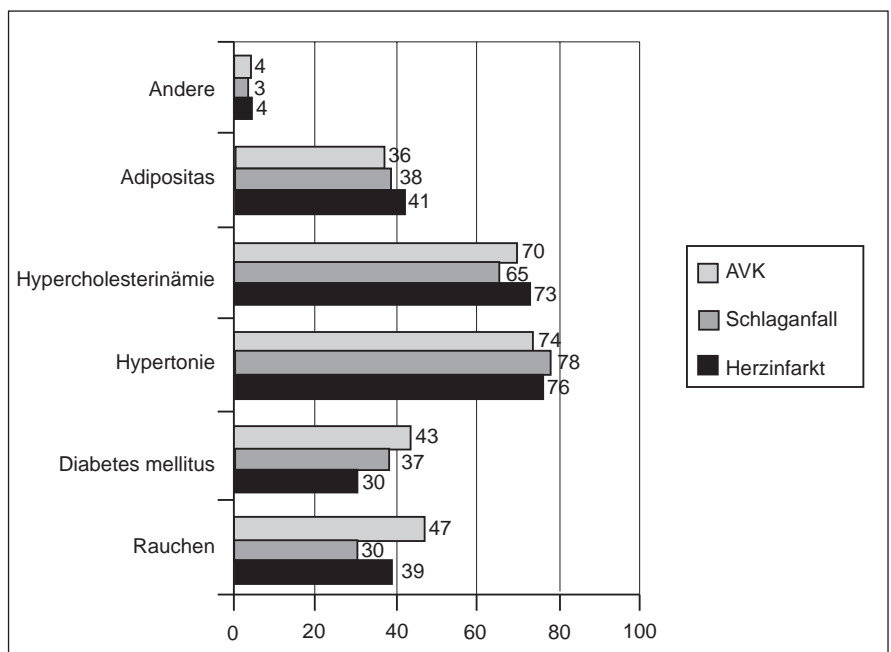


Abbildung 2: Häufigkeit von Risikofaktoren bei den drei Hauptmanifestationen der Atherothrombose (aktuelles Ereignis)

- EKG (M: 63 %, F: 55 %)
- Angiographie (M: 57 %, F: 45 %)
- Duplexsonographie (M: 36 %, F: 39 %)
- CK/Troponin (M: 26 %, F: 21 %)
- CT (M: 21 %, F: 29 %)
- PET (M: 2 %, F: 1 %)
- MRT (M: 13 %, F: 17 %)
- ABI-Bestimmung (M: 5 %, F: 5 %).

Dauer und Art der Clopidogrel-Gabe

Die mittlere (geplante) Dauer der Clopidogrel-Anwendung lag bei 20,4 Monaten (Männer: 19,8, Frauen: 21,7 Monate). Nur bei 12 % war die Gabe unter 6 Monaten geplant, bei 32 % bis zu 1 Jahr, bei 32 % für 1–2 Jahre, beim Rest länger. Bei 53 % wurde Clopidogrel in Kombination mit ASS gegeben (Männer: 56 %, Frauen: 48 %).

Diskussion

Patienten mit abgelaufenen atherothrombotischen Ereignissen haben ein hohes Risiko, weitere Ereignisse, auch in anderen Gefäßregionen, zu erleiden. Der Sekundärprophylaxe weiterer Manifestationen der Atherothrombose kommt also große Bedeutung zu und wird in internationalen und deutschen Leitlinien empfohlen [12–17]. Pathophysiologisch steht dabei die Thrombozytenaggregation im Vordergrund [18], was den frühzeitigen Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel nahe legt [19]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe wurden in einer Reihe von Endpunktstudien dokumentiert, z.B. im Vergleich zu ASS nach Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherem vaskulärem Ereignis [8], wobei Patienten mit hohem Risiko wie Diabetiker [20] und Patienten nach koronarchirurgischen Eingriffen [21] besonders von der Therapie profitierten. Eine Kombination von Clopidogrel mit ASS verbessert im Vergleich zur ASS-Monotherapie die Ergebnisse nach Koronarinterventionen (CREDO) [22] und beim akuten Koronarsyndrom (CURE) [23, 24]. Bei der Anwendung der genannten Studienergebnisse ist zu beachten, dass die Patienten in der täglichen Praxis oftmals morbider sind als diejenigen in randomisierten kontrollierten

Studien. Deshalb dürfte der Therapieerfolg im Alltag größer sein [25].

Manifestation der Atherothrombose

Die relativen Anteile der drei Atherothrombosemanifestationen in der vorliegenden Erhebung (KHK > CVD > AVK) entsprachen in der Reihenfolge den anamnestischen Manifestationen aus der CAPRIE-Studie [26]. Es zeigt sich jedoch in aktuellen epidemiologischen Studien wie PARTNERS [10] in den USA oder getABI in Deutschland [27], in denen die Prävalenz der AVK mittels Doppler-sonographisch gemessenen ABI untersucht wurde, dass die AVK vielfach unterdiagnostiziert wird.

Herzinfarktpatienten waren tendenziell die jüngsten (im Mittel 63 Jahre) und Schlaganfallpatienten die ältesten (im Mittel 66 Jahre), ebenfalls ein Befund, der sich mit der CAPRIE-Studienpopulation deckt (KHK: 58,6 Jahre, AVK: 64,2 Jahre, CVD: 64,5 Jahre) [26].

Drug Utilisation

Hinsichtlich der Anwendungsmuster von Clopidogrel fällt auf, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten bereits zwei Ereignisse erlitten hatte (mindestens eines in der Anamnese sowie ein aktuelles) und nur 5 % anlässlich eines erstmaligen Ereignisses behandelt wurden. Die Substanz wurde somit vorzugsweise bei fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt. Diese Beobachtung wird auch dadurch gestützt, dass in der Hälfte der Fälle eine duale Therapie aus Clopidogrel und ASS eingesetzt wurde. Die vorteilhaften Ergebnisse zur dualen Therapie werden also bereits breitflächig in der Praxis umgesetzt [22, 28]. Clopidogrel wurde nur bei einem Viertel der Patienten länger als zwei Jahre angewendet, was vor dem Hintergrund des chronischen und progressiven Verlaufs der Grunderkrankung fragwürdig erscheint. Auch sehr alte Patienten (≥ 80 Jahre), insbesondere solche mit CVD, wurden mit Clopidogrel behandelt. Der Anteil der Frauen lag in der Gesamtstichprobe bei nur einem Drittel (35 %), wobei die Bandbreite von nur 28 % bei KHK über 33 % bei AVK bis zu 44 % bei CVD reichte. Da das Risiko von Frauen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu

erleiden, in jeder Altersgruppe geringer ist als das der Männer, lassen sich hieraus keine Hinweise für eine etwaige Unterversorgung ableiten.

Risikofaktoren

Die Zahl der Risikofaktoren gibt dem behandelnden Arzt einen einfachen wie auch aussagekräftigen Hinweis auf das Ausmaß der Atherothrombose. Während früher vielfach angenommen wurde, dass nur 50 % der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einen der vier wichtigsten konventionellen Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes) aufweisen, sind es nach neuen Untersuchungen sogar 80–90 % [29]. Diese Risikofaktoren haben nicht nur bei jüngeren Patienten – bei denen sie ursprünglich abgeleitet worden waren – eine große Bedeutung, sondern in gleicher Weise bei den älteren [30]. Wir bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, dass mit der Zahl der Faktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer oder mehrerer Manifestationen der Atherothrombose deutlich erhöht ist [31, 32].

Diagnostik

Hinsichtlich der Diagnostik fiel auf, dass diese oftmals auf den Manifestationstyp der Atherosklerose beschränkt zu sein scheint. Etwa ein Drittel der Patienten in der vorliegenden Erhebung hatten zwei oder mehrere Manifestationen der Atherothrombose. Bei Vorliegen einer Manifestation ist es deshalb erforderlich, auch nach weiteren Manifestationen zu suchen, um dem systemischen Charakter der Erkrankung gerecht zu werden, wie CAPRIE [8], getABI [27] und auch unsere Daten zeigen. Auch die American Heart Association empfiehlt ein Screening auf andere Manifestationen der Atherothrombose [33]. Immerhin haben Schlaganfallpatienten auf mittlere Sicht ein deutlich erhöhtes Risiko, auch einen Herzinfarkt zu erleiden [33, 34].

Limitationen und Stärken der Studie

Die vorliegenden Ergebnisse sind im Kontext der methodischen Besonderheiten zu interpretieren. Zu den Ein-

schränkungen der Studie zählt, dass die Arztstichprobe zwar nach Zufalls-kriterien ausgewählt wurde, aber die Charakteristika der Ärzte, die nicht teilnahmen, nicht dokumentiert wurden. Insofern ist nicht bekannt, ob ein statistischer Bias durch die systematische Auswahl zu berücksichtigen ist [35]. Die Patienten wiederum sind sicherlich stark selektiert, da üblicherweise ein substantieller Teil keine TFH erhält, und der überwiegende Teil der Patienten ASS [17, 36]. Alle Diagnosen wurden vom behandelnden Arzt berichtet (allerdings zum Teil aus Klinikberichten übernommen), so dass es gerade bei älteren Diagnosen zu Unschärfen in der Klassifizierung der Krankheiten kommen kann. Allerdings findet sich diese Problematik nicht nur bei Hausarztstudien, sondern auch bei klinischen Studien [37].

Zu den Vorteilen der gewählten Erhebung gehören die große Teilnehmerzahl von Ärzten sowie die umfangreiche Patientenstichprobe. Gerade Anwenderdaten aus dem Hausarztbereich ergänzen in geeigneter Weise die Daten aus klinischen Studien, die üblicherweise Patienten mit möglichst wenigen Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen einschließen – Patienten also, die in der täglichen Praxis eher die Ausnahme als die Regel sind [32].

Danksagung

Wir danken den teilnehmenden Ärzten und ihrem Praxispersonal für ihre engagierte Mitarbeit. Die Firma Transmarket, Hamburg, führte die Datenverarbeitung und statistische Auswertung durch. Die Studie wurde von Sanofi-Synthelabo, Berlin, durchgeführt. Dr. med. David Pittrow vom Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Dresden gab wertvolle Anregungen bei der Interpretation der Daten und Erstellung des Manuskripts. □

Literatur

- 1 Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-1102
- 2 Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-2753
- 3 Leys D. Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 2):1-4
- 4 Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003
- 5 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: 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). *Circulation* 2002;106:1893-1900
- 6 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289: 2560-2572
- 7 Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy – Projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 2002;105:152-156
- 8 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
- 9 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86
- 10 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324
- 11 Pittrow D, Lange S, Trampisch H, Darius H, Tepohl G, Allenberg J, v. Stritzky B, Haberl R, Diehm C. The German Trial on Ankle Brachial Index (getABI): high prevalence and evidence for antiplatelet undertreatment of peripheral arterial disease in primary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:445(P427)
- 12 Smith SC, Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104:1577-1579
- 13 Silber S, Albertson P, Aviles FF, et al. European guidelines for percutaneous coronary interventions (PCI). *Eur Heart J* 2004 (in press)
- 14 DGN KLD. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 1. Aufl. Essen, 2002
- 15 Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien. *VASA*;30:1-19
- 16 Gibbons R, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania P, Douglas J, Ferguson T, Fihn S, Fraker T, Gardin J, O'Rourke R, Pasternak R, Williams S. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – 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 Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168
- 17 Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). *Z Kardiol* 2004;93:72-90
- 18 Bhatt D, Topol E. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:15-28
- 19 Knight CJ. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease. *Heart* 2003;89:1273-1278
- 20 Bhatt D, Marso S, Hirsch A, Ringleb P, Hacke W, Topol E. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625-628
- 21 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; 103:363-368
- 22 Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420
- 23 The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition

- to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
- 24 Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KAA, on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-972
- 25 Caro J, Migliaccio-Walle K. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Am J Med* 1999;107:568-572
- 26 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339
- 27 Diehm C, Schuster A, Allenberg H, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch H. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105
- 28 Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: Therapeutic insights from the CURE Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1145-1153
- 29 Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904
- 30 Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, David Curb J, Guthrie GP, Jr, Isaacsohn JL, Wassertheil-Smoller S, Wilson AC, Stamler J. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older: Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Circulation* 1996;94:26-34
- 31 Tepohl G, Diehm C, Lange S, Pittrow D, et al. Jeder fünfte ältere Patient in der Praxis leidet an AVK. *Cardiovasc* 2003;7:16-20
- 32 Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pfister H, Ritz H, Göke B, Lehnert H, Tschöpe D, Kirch W, Pittrow D, Sharma A, Bramlage P, Küpper B, Unger T. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und assoziierte Erkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. *Fortschr Med* 2003; Suppl.I:19-27
- 33 Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, Taubert KA. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003;108:1278-1290
- 34 Vernino S, Brown RD, Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: A population-based study. *Stroke* 2003;34:1828-1832
- 35 Trampisch HJ, Windeler J. *Medizinische Statistik*. 1. Aufl. Berlin: Springer; 1997:25-28
- 36 Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002;4 Suppl 2:S1-S6.
- 37 Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-2549

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München
E-Mail: silber@med.de