

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Andexanet alfa (Ondexxya®)*

Portola Deutschland GmbH

### **Modul 4 A**

*Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>14</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>16</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>19</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	47
4.2.1 Fragestellung.....	47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	52
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	58
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	100
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	101
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	103
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	109
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	112
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	114
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	116
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	117
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	117
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	119
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	120
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	120

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	120
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	120
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	121
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	121
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	123
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	123
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	123
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	124
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	124
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	125
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	126
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	126
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	127
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	132
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	136
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	136
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	184
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen .....	191
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.4	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen .....	280
4.3.2.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	304
4.3.2.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	559
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	575
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	575
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	576
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	602
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	602
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	602
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	602
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	603
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	603
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	604
4.7	Referenzliste.....	606
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>615</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>625</b>

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente  
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 630**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in  
Studienregistern)..... 638**

**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 1004**

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 1129**

**Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen auf Subgruppenebene 1233**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) .....	23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	24
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).....	25
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie .....	39
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) .....	52
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	53
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).....	55
Tabelle 4-8: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	63
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67
Tabelle 4-10: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven (sehr guten oder guten) Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen (modifiziert nach Sarode et al.)... 75	75
Tabelle 4-11: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven (guten oder moderaten) Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen (modifiziert nach Sarode et al.)... 80	80
Tabelle 4-12: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen anhand der Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“.....	81
Tabelle 4-13: Glasgow-Koma-Skala.....	85
Tabelle 4-14: Modifizierte Rankin-Skala.....	88
Tabelle 4-15: Beurteilungskriterien der Schlaganfallsskala der NIHSS .....	90
Tabelle 4-16: Schlaganfallsskala der NIHSS.....	92
Tabelle 4-17: Subgruppenanalyse der ANNEXA-4 Studie.....	104
Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	121
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	121
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	121
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	122
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	122
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	124
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	124
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	125
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).....	141
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	150
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen (Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	158
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	168
Tabelle 4-50: Dosierung von Andexanet alfa .....	173
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	185
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	189
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen..	191
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	192
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ und „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesursachen (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	199
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	200

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ bei intrakraniellen Blutungen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	202
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ bei intrakraniellen Blutungen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	203
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“ .....	205
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	215
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	220
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase“ .....	222
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie....	225
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	232
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ .....	237

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	250
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	257
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“	265
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie....	266
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	268
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion“ durchgeführt werden aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).....	271
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von erneuten Blutungen“ .....	274
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie....	275

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bewertet wurden“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	278
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen“ .....	280
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	282
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	285
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	293
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	298
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung von thrombotischen Ereignissen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombotische Ereignisse nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	300
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	302

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „30-Tage Mortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	305
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	307
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	347
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	380
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der Glasgow-Koma-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	384
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	412
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	430
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	440

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	458
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	468
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	470
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	474
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	490
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	522
Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	533
Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	538
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	541
Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	545
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	548
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) thrombotische Ereignisse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	553
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie .....	577
Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	602
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-505 (ANNEXA-4 Studie, NCT02329327) nach TREND .....	1004

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Allison et al. nach STROBE.....	1020
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Arachchillage et al. nach STROBE.....	1025
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Berger et al. nach STROBE.....	1031
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Beyer-Westendorf et al. nach STROBE .....	1038
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Beynon et al. nach STROBE.....	1043
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Engelbart et al. nach STROBE.....	1048
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Gerner et al. nach STROBE.....	1054
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Green et al. nach STROBE.....	1063
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Harrison et al. nach STROBE.....	1069
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Majeed et al. nach STROBE.....	1075
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Milling et al. nach STROBE.....	1081
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Müller et al. nach STROBE.....	1087
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Purrucker et al. nach STROBE.....	1093
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Schenk et al. nach STROBE.....	1100
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Schulman et al. nach STROBE.....	1105
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Sholzberg et al. nach STROBE.....	1112
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Smith et al. nach STROBE.....	1118
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Testa et al. nach STROBE.....	1123
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-505.....	1130
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Allison et al.....	1140

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Arachchillage et al. ....	1144
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Berger et al. ....	1150
Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Beyer-Westendorf et al. ....	1155
Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Beynon et al. ....	1158
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Engelbart et al. ....	1162
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Gerner et al. ....	1166
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Green et al. ....	1170
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Harrison et al. ....	1174
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Majeed et al. ....	1178
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Milling et al. ....	1185
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Müller et al. ....	1191
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Purruicker et al. ....	1195
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schenk et al. ....	1200
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schulman et al. ....	1206
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Sholzberg et al. ....	1213
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Smith et al. ....	1216
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Testa et al. ....	1222

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel (Andexanet alfa) .....	130
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) .....	131
Abbildung 4-4: Patientenfluss der ANNEXA-4 Studie .....	172
Abbildung 4-5: Studiendesign der ANNEXA-4 Studie .....	173
Abbildung 4-6: Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität) (Safety-Population) .....	197
Abbildung 4-7: Verlauf der Anti-FXa-Aktivität über die Zeit für Studienteilnehmer unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban (Efficacy-Population) .....	214
Abbildung 4-8: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT .....	1019
Abbildung 4-9: Patientenfluss für die Studie Engelbart et al. ....	1053
Abbildung 4-10: Patientenfluss für die Studie Gerner et al. ....	1062
Abbildung 4-11: Patientenfluss für die Studie Müller et al. ....	1092
Abbildung 4-12: Patientenfluss für die Studie Schulman et al. ....	1112
Abbildung 4-13: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Gesamt (Safety-Population) .....	1233
Abbildung 4-14: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1233
Abbildung 4-15: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Hohe Dosierung (Safety-Population) .....	1234
Abbildung 4-16: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Gesamt (Safety-Population) .....	1234
Abbildung 4-17: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1235
Abbildung 4-18: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Hohe Dosierung (Safety-Population).....	1235
Abbildung 4-19: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Gesamt (Safety-Population) .....	1236
Abbildung 4-20: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1236
Abbildung 4-21: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Hohe Dosierung (Safety-Population).....	1237
Abbildung 4-22: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Gesamt (Safety-Population) .....	1237

Abbildung 4-23: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1238
Abbildung 4-24: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Hohe Dosierung (Safety-Population) .....	1238
Abbildung 4-25: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Gesamt (Safety-Population) .....	1239
Abbildung 4-26: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1239
Abbildung 4-27: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Hohe Dosierung (Safety-Population).....	1240
Abbildung 4-28: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Gesamt (Safety-Population) .....	1240
Abbildung 4-29: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1241
Abbildung 4-30: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Hohe Dosierung (Safety-Population).....	1241
Abbildung 4-31: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Gesamt (Safety-Population) .....	1242
Abbildung 4-32: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1242
Abbildung 4-33: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Hohe Dosierung (Safety-Population) .....	1243
Abbildung 4-34: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Gesamt (Safety-Population) .....	1243
Abbildung 4-35: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Niedrige Dosierung (Safety-Population).....	1244
Abbildung 4-36: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Hohe Dosierung (Safety-Population).....	1244

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3F-PPSB	3-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentrate
4F-PPSB	4-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentrate
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPPSB	aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
DSMB	data safety monitoring board
EAC	Endpoint Adjudication Committee
eGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur
EOB	Ende des Bolus
EOI	Ende der Infusion
et al.	und andere
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FXa	Faktor Xa
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GCS	Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GFP	gefrorenes Frischplasma
GOS-E	erweiterter Glasgow-Koma-Skala
HS	hämorrhagischer Schlaganfall
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IS	ischämischer Schlaganfall
ISTH	International Society on Thrombosis
IU	Internationale Einheit
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Li	links
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gruppengröße
n. b.	nicht berechenbar
ng	Nanogramm
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PK-Studie	Pharmakokinetik-Studie
PPPS	Prothrombinkomplex-Konzentrate

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	Preferred Terms
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
Re	rechts
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklassen
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa (Ondexxya®) bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1). Für das Anwendungsgebiet von Andexanet alfa fand am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In diesem Gespräch hat der G-BA eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (2). Zusätzlich geht der G-BA davon aus, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann laut G-BA z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen (2).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt gemäß § 5 Absatz 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz (3). Es wird vorrangig die Zulassungsstudie ANNEXA-4 für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet herangezogen. Zusätzlich identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Bei der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie. Nach der Screening-Phase (Dauer: < 1 Tag) erhielten alle Studienteilnehmer einen intravenösen Andexanet alfa Bolus für ca. 15-30 Minuten unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Andexanet alfa für 120 Minuten. Die letzte Follow-up Visite fand an Tag 30 statt (4). Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Andexanet alfa gemäß der Fachinformation. Andexanet alfa wird angewendet als intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Geschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis). Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya® richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban- oder Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban verstrichenen Zeit (1).

## Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Endpunkte zur Lebensqualität wurde im Rahmen der Zulassungsstudie ANNEXA-4 nicht erhoben. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens erfolgt bei der ANNEXA-4 Studie im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Folgende Endpunkte wurden in der ANNEXA-4 Studie erhoben:

### *Mortalität*

- 30-Tage Mortalität
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)

### *Morbidität*

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa
- Erreichen einer effektiven Hämostase
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa
- Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten
  - Veränderung der Glasgow-Koma Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
  - Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
  - Veränderung der Schlaganfallskala der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
- Notwendigkeit von Bluttransfusionen
  - Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben
  - Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden
- Auftreten von erneuten Blutungen
  - Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden

### ***Nebenwirkungen***

- jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich)
- UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen
- UE, die zum Tod führen
- alle UE von besonderem Interesse
- thrombotische Ereignisse

### **Datenquellen**

Für die Erstellung des Nutzendossiers erfolgte eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien mit Andexanet alfa (randomisierte klinische Studien [RCT] und weitere Untersuchungen) sowie zur Identifizierung von Studien (RCT und weiteren Untersuchungen) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde gemäß Verfahrensordnung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal WHO), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3). Es wurden folgende Suchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-1)
- Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-2)
- Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4-3)

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor-Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Vergleichstherapie</b>	optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	andere Vergleichstherapie	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach §6 VerfO (3) gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2).
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit Andexanet alfa**

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor-Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Vergleichstherapie</b>	keine Einschränkung	keine Einschränkung	Bei der pivotalen ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine einarmige Studie. Ein indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomperator ist demnach nicht möglich, weshalb eine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie nicht sinnvoll ist.
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	andere Intervention oder abweichende Dosierung	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach §6 VerfO (3) gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2).
<b>Vergleichstherapie</b>	nicht eingeschränkt	nicht eingeschränkt	-
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)

<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

### *Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung konnte bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche keine RCT-Studie eingeschlossen werden, weshalb die Suche auch auf nicht randomisierte Studien ausgeweitet wurde. In dieser Suche wurde die pivotale ANNEXA-4 Studie identifiziert und für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa herangezogen. Zudem wurden Studien für einen möglichen historischen Vergleich identifiziert. Trotz der fehlenden Zulassung von anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet, eines fehlenden anerkannten Behandlungsstandards und fehlender Evidenz der Wirkweise dieser Arzneimittel, wurde alles versucht, um einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie, bestimmt. Zusätzliche identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Methodik der pivotalen ANNEXA-4 Studie entspricht internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP). Die ANNEXA-4 Studie wurde anhand des TREND-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Studiendokumente der ANNEXA-4 Studie herangezogen (4, 6) und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerfO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und besitzt aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial. Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapiealternative, des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs, der bis dahin vorliegenden Daten sowie der ethischen Problematik einer Placebo-Randomisierung bei einer akuten, lebensbedrohlichen Situation, wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden und klinischen Experten ein einarmiges Design gewählt. Das einarmige klinische Studiendesign der ANNEXA-4 Studie wurde von den europäischen Zulassungsbehörden bestätigt (7).

### ***Synthese der Ergebnisse***

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie, bestimmt. Zusätzliche identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Ergebnisse werden den in der VerfO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend werden zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.5 und Anhang 4-G). Zudem wurden Sensitivitätsanalysen für die primären Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit des therapeutischen Effekts zu belegen (Abschnitt 4.2.5.4).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf Grundlage einer Studie erfolgte.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

### ***Mortalität***

#### ***30-Tage Mortalität***

Bis Tag 30 verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 54 von 352 Studienteilnehmer der Safety-Population, was 15,3 % der Studienteilnehmer entspricht. Davon wurden 47 von 297 Studienteilnehmer (15,8 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und sieben von 55 Studienteilnehmern (12,7 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57, Tabelle 4-4).

Die mediane Zeit bis zum Tod beträgt in der ANNEXA-4 Studie 13,5 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-6). Bei Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 14,0 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) und bei Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden 13,0 Tage (Spanne: 2 – 23 Tage) (Tabelle 4-59).

Bei 37 (10,5 %) Studienteilnehmern wurde als Todesursache ein kardiovaskuläres Ereignis und bei zwölf (3,4 %) Studienteilnehmern wurde eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache berichtet. Bei drei Studienteilnehmern konnte die Todesursache nicht sicher festgestellt werden und bei zwei Studienteilnehmern ist die Todesursache nicht bekannt (Tabelle 4-58).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 37 von 227 Studienteilnehmer (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen bis Tag 30. Davon waren 31 Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen mit der niedrigen Dosierung an Andexanet alfa und sechs Studienteilnehmern mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-106).

#### Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „30-Tage Mortalität“

Die 30-Tage-Mortalität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikationen berichteten Gesamtpopulationen zwischen 14 und 32 % (berechneter Median: 22,2 %) (Tabelle 4-61). Abgesehen von einer Studie (Schulman et al.), berichteten sämtliche eingeschlossene Publikation von einer 30-Tage-Mortalität von zum Teil deutlich über 20 %. Im Vergleich dazu beträgt die 30-Tage-Mortalität in der ANNEXA-4 Studie 15,3 % (Tabelle 4-57, Tabelle 4-4).

Die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikationen berichteten Gesamtpopulationen zwischen 5,1 und 37 % (berechneter Median: 28,1 %) (Tabelle 4-63). Der Wert für die 30-Tage Mortalität beträgt in der Studie von Beyer-Westendorf et al. (8) 5,1 % und weicht damit deutlich von den Ergebnissen der anderen Studien ab. Die 30-Tage Mortalität in der Studie von Beyer Westendorf et al. (8) wird nur für 98 von 1755 Studienteilnehmern (5,5 %) berichtet. Bei den 98 Studienteilnehmern war ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Blutungen notwendig. Ohne diesen „Ausreißer“ beträgt die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20,0 bis 37 % (berechneter Median: 33,9 %). In der ANNEXA-4 Studie verstarben 37 von 227 Studienteilnehmer (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (6).

Ergänzend zu den Studien, die für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) sowie der Zulassungsstudie von Rivaroxaban (Rocket-AF) ergänzend dargestellt, da hier Blutungen und Mortalität in einem randomisierten, prospektiven Studiensetting erhoben wurden. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Apixaban betrug die 30-Tage Mortalität in der ARISTOTLE-Studie 43,2 % und bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban in der Rocket-AF-Studie 48,0 % (Tabelle 4-63) (9, 10).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANEXXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANEXXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

#### *Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus*

36 von 348 Studienteilnehmer (10,3 %) verstarben vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon wurden 31 von 295 Studienteilnehmern (10,5 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und fünf von 53 Studienteilnehmern (9,4 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57, Tabelle 4-4).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben 27 von 227 Studienteilnehmern (11,9 %) vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon waren 23 Studienteilnehmer mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und vier Studienteilnehmer mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-107).

#### Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“

Der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus trat in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 9,5 bis 33 % (berechneter Median 15,0 %) der Studienteilnehmern (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 10,3 % der Studienteilnehmern in der ANEXXA-4 Studie auf (Tabelle 4-57, Tabelle 4-4). Dabei betrug die mediane Länge des Krankenhausaufenthalts bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 4,9 und 11 Tagen (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANEXXA-4 Studie (11).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen trat der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 14,2 bis 45,5 % (berechneter Median: 23,0 %) der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 11,9 % der Studienteilnehmern in der ANEXXA-4 Studie auf (Tabelle 4-107). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2,9 bis 11 Tage (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANEXXA-4 Studie (11).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANEXXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANEXXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

### *Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignissen (30-Tage Mortalität)*

21 von 352 Studienteilnehmern (6,0 %) sind in der Studie ANEXXA-4 aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention mit Andexanet alfa verstorben. Davon verstarben 19 von 297 Studienteilnehmern (6,4 %), die mit einer niedrigen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden und zwei von 55 Studienteilnehmern (3,6 %), die mit einer hohen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden (Tabelle 4-60, Tabelle 4-4). Alle Todesfälle aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen sind kardiovaskulären Todesursachen zuzuordnen (Tabelle 4-58).

### Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“

In der Studie von Majeed et al. (12) traten innerhalb von 30 Tagen 18 von 27 Todesfälle (66,7 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen auf. In der Studie von Schenk et al. (13) verstarb ein Studienteilnehmer von drei Studienteilnehmern (33,3 %) und in der Studie von Schulman et al. (14) verstarben sieben von neun Studienteilnehmern (77,8 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse. Im Vergleich dazu verstarben in der ANEXXA-4 Studie insgesamt 21 von 54 Studienteilnehmern (38,9 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse.

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANEXXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANEXXA-4 Studie.

### **Morbidität**

#### *Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa*

Die Anti-FXa-Aktivität ist ein relevanter Marker, um die Aufhebung der Antikoagulation (die durch FXa-Inhibitoren ausgelöst wurde) zu beurteilen und liefert somit einen direkten Nachweis des Wirkprinzips. Kann der Antikoagulation bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit FXa-Inhibitoren nicht wirksam entgegengewirkt werden, können weitere intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich sein, bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen schwere neurologische Schädigungen auftreten oder der Patient aufgrund einer unkontrollierbaren Blutung in eine lebensbedrohliche Situation geraten oder versterben.

Nach der Verabreichung von Andexanet alfa fällt die Anti-FXa-Aktivität schnell und substanziell ab (Abbildung 4-7). In der Studie von Siegal et al. konnte gezeigt werden, dass die Anti-FXa-Aktivität innerhalb von zwei bis fünf Minuten abfällt (15). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die eine Vortherapie mit Apixaban hatten, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -93,4 % (-99,5 %; 0,0 %) (Tabelle 4-67, Tabelle 4-4 und Abbildung 4-7). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die eine Antikoagulation mit Rivaroxaban hatten, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -92,5 % (-98,4 %; 34,0 %) (Tabelle 4-67, Tabelle 4-4 und Abbildung 4-7).

Auch bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen reduzierte sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Efficacy-Population um mehr als 90 % (Tabelle 4-68).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Anti-FXa-Aktivität durch eine Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population um mehr als 90 % gesenkt wurde, was einer schnellen und nahezu vollständigen Aufhebung der Antikoagulation entspricht.

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ wurde in keinen Studien erhoben, da durch die in den Studien verwendeten Interventionen keine spezifische Inhibierung der Anti-FXa-Aktivität möglich ist.

*Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Durch das Erreichen einer effektiven Hämostase wird der Gesundheitszustand der Patienten stabilisiert und/oder eine lebensbedrohliche Situation der Patienten verhindert/behoben. Eine effektive Hämostase erreichten in der ANNEXA-4 Studie zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa 204 von 249 Studienteilnehmern der Efficacy-Evaluable-Population (81,9 %). 82,7 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 78,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72, Tabelle 4-4). Die Ergebnisse konnten durch eine Auswertung der Ergebnisse anhand der Safety-Population bestätigt werden (Tabelle 4-72).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wird bei 80,4 % der Studienteilnehmern (Efficacy-Evaluable-Population) eine effektive Hämostase erreicht. Die Ergebnisse konnten auch in der Safety-Population bestätigt werden (Tabelle 4-73).

### Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde in mehreren Studien, die für einen historischen Vergleich eingeschlossen wurden, erhoben. Eine gute bis sehr gute Hämostase wurde bei 76 und 82 % der Studienteilnehmern der jeweiligen Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien erreicht, wenn der Endpunkt wie in der ANNEXA-4 Studie anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) erhoben wurde. Bei Studien, die den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ anhand von anderen Kriterien erhoben haben, konnte bei 62 % bis 94,7 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreicht werden. In der Studie von Majeed et al. konnte eine effektive Hämostase bei 69,1 % der Studienteilnehmer (12), bei Gerner et al. bei 64,9 % der Studienteilnehmer (17) und bei Purrucker et al. bei 62 % der Studienteilnehmer (18) erreicht werden. In der Studie von Schulman et al. konnten 85 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreichen (14). Die Studie von Berger et al. konnte eine effektive Hämostase bei 18 von 19 Studienteilnehmern (94,7 %) (19) zeigen und weicht mit diesem Ergebnis deutlich von den anderen Studienergebnissen ab. Die publizierten Daten von Purrucker et al. (18) und Gerner et al. (17), die Daten aus deutschen Registern zu NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen berichten, zeigen somit eine deutlich geringere prozentuale Anzahl an Studienteilnehmern mit einer effektiven Hämostase im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 80,4 % bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen.

Sowohl die Kriterien für die Bewertung der Hämostase als auch die Bewertungszeitpunkte und -modalitäten in den eingeschlossenen Studien sind heterogen, so dass anhand der publizierten Informationen nur begrenzt ein Vergleich mit den Daten aus der ANNEXA-4-Studie möglich ist. Die retrospektive Bewertung der Hämostase auf Basis von Patientenakten, teils durch die behandelnden Ärzte und der möglichen Kenntnis der Bewerter über den aktuellen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer zum Auswertungszeitpunkt, deuten auf eine hohes Verzerrungspotenzial hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ zwar in einigen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wurde, aber methodische Unterschiede in der Erhebung und Studiendurchführung den Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie nicht ermöglichen.

### *Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten*

#### Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Die GCS wird im klinischen Alltag verwendet, um die Tiefe und Dauer von Bewusstseinsänderung und den komatösen Zustand bei Patienten mit akuten Hirnverletzungen zu bewerten (20). Das primäre Ziel der GCS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten mit intrakraniellen Blutungen im Studienverlauf festzustellen (21). Eine höhere Punktzahl bei der GCS zeigt hierbei einen besseren Patientenzustand an.

Die mediane Veränderung (Min; Max) der GCS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen der Efficacy-Population 0 Punkte (-8,0; 2,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-10,0; 2,0) und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-9,0; 6,0). Dasselbe Ergebnis ergibt sich für die Analyse der Safety-Population. Es konnte kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, festgestellt werden (Tabelle 4-78, Tabelle 4-4).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich keine klinische Verschlechterung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

Die binären Analysen bestätigen, dass in der Population der Patienten mit intrakraniellen Blutungen keine Verschlechterung des neurologischen Zustands im Studienverlauf auftrat.

#### Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Die mRS wird im klinischen Alltag verwendet, um das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall zu beurteilen (22) und legt einen Schwerpunkt auf die Mobilität (23) sowie die Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Eine niedrige Punktzahl der mRS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Das primäre Ziel der mRS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten im Studienverlauf festzustellen (21).

Die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population 0 Punkte (-5,0; 4,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-2,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-4,0; 6,0) (Tabelle 4-80, Tabelle 4-4).

Sowohl in der Efficacy-Population als auch in der Safety-Population wurden zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, vergleichbare Effekte beobachtet (Tabelle 4-80, Tabelle 4-4).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in Bezug auf den Median keine Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

Die binären Analysen bestätigen, dass in der Population der Patienten mit intrakraniellen Blutungen keine Verschlechterung des neurologischen Zustands im Studienverlauf auftrat.

### Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Die Schlaganfallskala des NIHSS ist im klinischen Alltag ein Score-System zur Beurteilung der neurologischen Verschlechterung (24). Je höher die Punktzahl ist, desto höher ist die neurologische Einschränkung der Patienten. Das primäre Ziel der NIHSS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten im Studienverlauf festzustellen (21).

Eine niedrige Punktzahl des NIHSS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -0,5 Punkte (-10; 22,0) (Tabelle 4-82, Tabelle 4-4).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine mediane Veränderung in der Efficacy-Population und Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, um -0,5 bzw. -1 Punkte jeweils nach 30 Tagen beobachtet werden konnte. Diese Veränderung war vor allem bei Studienteilnehmern mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa zu beobachten.

Die binären Analysen bestätigen, dass in der Population der Patienten mit intrakraniellen Blutungen keine Verschlechterung des neurologischen Zustands im Studienverlauf auftrat.

### Ergebnisse zum Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ nach einer Stunde, 12 Stunden oder 30 Tagen erhoben haben. Notwendigkeit von Bluttransfusionen

### Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben

Ein starker Blutverlust, der Bluttransfusionen notwendig macht, kann für den Patienten lebensbedrohlich sein. Trotz hoher Sicherheit der Bluttransfusionen, kann ein grundsätzliches Risiko für Infektionen oder immunologische Reaktionen durch die Gabe von Blutprodukten nicht vollständig ausgeschlossen werden (25). Zudem kann die Verfügbarkeit von kompatiblen Blutprodukten eingeschränkt sein.

Bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa-Infusion blieben 210 Studienteilnehmer (82,7 %) der Efficacy-Population transfusionsfrei. 82,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 86 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben blieben bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion transfusionsfrei (Tabelle 4-86, Tabelle 4-4).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 82,7 % der Efficacy-Population von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion transfusionsfrei waren.

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“

Für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ wurden Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, wenn die Bluttransfusionen nicht die Primärtherapie darstellten.

Der Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ wurde in keiner Studie erhoben. In neun Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach der Behandlung mit (4F-)PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben. Die Anzahl an Studienteilnehmern die eine Bluttransfusion zusätzlich zur Gabe von PPSB erhielten, lag zwischen 7,7 und 50 % (berechneter Median: 20,9 %) (Tabelle 4-88), im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, wo eine Transfusion mit Erythrozyten bei 17,3 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population notwendig war (Tabelle 4-86). In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien von Apixaban (ARISTOTLE) und Rivaroxaban (ROCKET-AF) erhielten 37,8 % der Studienteilnehmer mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban eine Bluttransfusion (10) und 40,8 % der Studienteilnehmer mit schweren Blutungen unter Therapie eine Transfusion mit Erythrozyten (26).

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden

Die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt wurden betrug im Median (Min; Max) eine Einheit (1,0; 4,0). Es wurden nicht mehr als vier Transfusionen benötigt. Unterschiede zwischen der niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa bestehen nicht. Für die Safety-Population ergeben sich dieselben Ergebnisse (Tabelle 4-87, Tabelle 4-4).

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“

Die „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung durchgeführt werden“ variierte in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Einheit bis maximal zwölf Einheiten. Im Vergleich dazu wurde in der ANNEXA-4 Studie im Median eine Einheit und insgesamt maximal vier Einheiten verabreicht (11) (Tabelle 4-87).

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

*Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden*

Erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung traten bei vier Studienteilnehmern auf, wobei diese nur bei einem Studienteilnehmer durch das EAC bestätigt werden konnte. Der Studienteilnehmer mit erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“. wurde mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-91, Tabelle 4-4).

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“ wurde in keiner Studie erhoben. In vier Studien wurde jedoch das Auftreten erneuten Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben, die im Folgenden dargestellt werden.

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam es bei 4,5 % bis 53 % der Studienteilnehmer zu erneuten Blutungen nach der Behandlung mit PPSB (13, 19, 27, 28) (Tabelle 4-92). Im Vergleich dazu traten in der ANNEXA-4 Studie erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei 1,39 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-91). Dabei betrug der Erhebungszeitraum zur Beurteilung des Auftretens von erneuten Blutungen bei den Studien für einen historischen Vergleich 2 bis 30 Tage im Vergleich zu 24 Stunden bei der ANNEXA-4 Studie.

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

### ***Nebenwirkungen***

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE, jegliche SUE, UE nach Schweregrad (leicht//moderat/schwer/tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE, die zum Tod führen, alle UE von besonderem Interesse, sowie thrombotische Ereignisse dargestellt.

Bei 250 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population (71,0 %) ist während der 30-tägigen ANNEXA-4 Studie ein UE aufgetreten. Jegliche SUE traten bei 144 von 352 Studienteilnehmern (40,9 %) der Safety-Population auf. Bei 137 von 352 Studienteilnehmern (38,9 %) kam es zu einem leichten UE, bei 113 von 352 Studienteilnehmern (32,1 %) zu einem moderaten UE, bei 57 von 352 Studienteilnehmern (16,2 %) zu einem schweren UE, bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) zu einem lebensbedrohlichen UE und bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) zu einem tödlichen UE. Bei zwei Studienteilnehmern von 352 Studienteilnehmern (0,6 %) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit Andexanet alfa. Bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) führten die UE zum Tod des Studienteilnehmers. Bei 35 von 352 Studienteilnehmern (9,9 %) traten UE von besonderem Interesse auf. Dabei traten bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) thrombotische Ereignisse auf (Tabelle 4-95, Tabelle 4-4).

### ***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“***

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen nur der Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben. In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt das Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen für die Gesamtpopulation 3,6 % bis 15,4 % (berechneter Median: 9,0 %) (Tabelle 4-105) im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 9,7 % (Tabelle 4-95). Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern in den eingeschlossenen Studien die Ergebnisse zum Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben haben, eine Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie erfolgt war.

Bei den Ergebnissen zu dem Auftreten von thrombotischen Ereignissen ist zu beachten, dass in der ANNEXA-4 Studie nur 2,3 % der Studienteilnehmer ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien erlitten. Kein Studienteilnehmer mit gastrointestinalen Blutungen, 3,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen und 2,9 % der Studienteilnehmer mit anderen Blutungen erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien (Tabelle 4-104). Kein Studienteilnehmer erlitt nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ein thrombotisches Ereignis (Tabelle 4-104). Alle Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie hatten eine Grunderkrankung, die eine Antikoagulation notwendig machte. Damit sind diese Studienteilnehmer in einem Zeitraum ohne Antikoagulation einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse ausgesetzt. In gesunden Studienteilnehmern führte die Gabe von Andexanet alfa nicht zum Auftreten von schweren thrombotischen Ereignissen (15).

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ festhalten, dass eine Schlussfolgerung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte der ANNEXA-4 Studie und den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden kann. Zudem wird dieser Endpunkt maßgeblich von der schnellen Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einer erfolgreichen Behandlung der Blutung beeinflusst.

### ***Subgruppenanalysen***

Für die dargestellten Subgruppenanalysen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei der ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt.

Die deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen dient der transparenten Darstellung der Subgruppen. Eine Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht erfolgen. Für die Studie für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Subgruppenanalysen vor.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
<b>Mortalität (Safety-Population)</b>				
30-Tage Mortalität <sup>b</sup>	n/N (%): 54/352 (15,3) [exakter 95 %-KI]: [11,7; 19,5]	n/N (%): 47/297 (15,8) [exakter 95 %-KI]: [11,9; 20,5]	n/N (%): 7/55 (12,7) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 24,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus <sup>c</sup>	n/N (%): 36/348 (10,3) [exakter 95 %-KI]: [7,4; 14,0]	n/N (%): 31/295 (10,5) [exakter 95 %-KI]: [7,3; 14,6]	n/N (%): 5/53 (9,4) [exakter 95 %-KI]: [3,1; 20,7]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) <sup>d</sup>	n/N (%): 21/352 (6,0) [exakter 95 %-KI]: [3,7; 9,0]	n/N (%): 19/297 (6,4) [exakter 95 %-KI]: [3,9; 9,8]	n/N (%): 2/55 (3,6) [exakter 95 %-KI]: [0,4; 12,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Morbidität</b>				
<b>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Population)</b>				
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa <sup>e</sup>	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 134 Median (Min; Max) -93,4 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,4]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 128 Median (Min; Max) -93,3 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,1]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6 Median (Min; Max) -96,4 (-97,4; -94,5) [Median 95 %-KI]: [-97,4; -94,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 100 Median (Min; Max) -92,5 (-98,4; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-94,2; -90,3]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 77 Median (Min; Max) -90,3 (-98,2; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-92,4; -86,7]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 23 Median (Min; Max) -97,2 (-98,4; 4,5) [Median 95 %-KI]: [-97,9; -95,8]	
<b>Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Evaluable-Population)</b>				
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa <sup>f</sup>	n/N (%): 204/249 (81,9) [exakter 95 %-KI]: [76,6; 86,5]	n/N (%): 172/208 (82,7) [exakter 95 %-KI]: [76,9; 87,6]	n/N (%): 32/41 (78,0) [exakter 95 %-KI]: [62,4; 89,4]	<b>nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
<b>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Efficacy-Population)<sup>g</sup></b>				
Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 51 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 50 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-7,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 34 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 15 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 2,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 5/69 (7,2) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 64/69 (92,8)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 2/51 (3,9) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 49/51 (96,1)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/18 (16,7) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 15/18 (83,3)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 9/69 (13,0) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 60/69 (87,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 6/50 (12,0) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 44/50 (88,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 16/19 (84,2)	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens	
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>		
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 5/49 (10,2) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 44/49 (89,8)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/34 (8,8) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 31/34 (91,2)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 2/15 (13,3) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 13/15 (86,7)		
Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 3,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-1,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>	
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]		
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 144 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 118 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 26 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]		
Binäre Analyse zur Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 8/71 (11,3) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 63/71 (88,7)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 3/52 (5,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 49/52 (94,2)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 5/19 (26,3) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 14/19 (73,7)	<b>nicht quantifizierbar</b>	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 10/71 (14,1) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 61/71 (85,9)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 7/52 (13,5) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 45/52 (86,5)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 16/19 (84,2)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 63/144 (43,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 81/144 (56,3)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 56/118 (47,5) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 62/118 (52,5)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 7/26 (26,9) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 19/26 (73,1)	
	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 67 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 66 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 48 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 10,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): -0,5 (-4,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44 Median (Min; Max): -0,5 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-2,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 32 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 13,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 12 Median (Min; Max): -3,0 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-6,0; 0,0]	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 3/67 (4,5)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 64/67 (95,5)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 2/49 (4,1)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 47/49 (95,9)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 1/18 (5,6)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 17/18 (94,4)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 9/66 (13,6)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 57/66 (86,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 7/48 (14,6)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 41/48 (85,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 2/18 (11,1)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 16/18 (88,9)	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 4/44 (9,1)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 40/44 (90,9)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 3/32 (9,4)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 29/32 (90,6)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 1/12 (8,3)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 11/12 (91,7)	
<b>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Efficacy-Population)<sup>h</sup></b>				
Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusion erhalten haben	n/N (%): 44/254 (17,3) [exakter 95 %-KI]: [12,9; 22,5]	n/N (%): 38/211 (18,0) [exakter 95 %-KI]: [13,1; 23,9]	n/N (%): 6/43 (14,0) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 27,9]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44  Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0)  [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 38  Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0)  [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6  Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 3,0)  [Median 95 %-KI]: [1,0; 3,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
<b>Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden (Safety-Population)<sup>i</sup></b>				
Auftreten erneuter Blutungen	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 0/139 (0,00)	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Nebenwirkungen (Safety-Population)<sup>j</sup></b>				
jegliche UE	n/N (%): 250/352 (71,0)	n/N (%): 208/297 (70,0)	n/N (%): 42/55 (76,4)	<b>kein größerer Schaden</b>
jegliche SUE	n/N (%): 144/352 (40,9)	n/N (%): 121/297 (40,7)	n/N (%): 23/55 (41,8)	<b>kein größerer Schaden</b>
leichte UE	n/N (%): 137/352 (38,9)	n/N (%): 113/297 (38,0)	n/N (%): 24/55 (43,6)	<b>kein größerer Schaden</b>
moderate UE	n/N (%): 113/352 (32,1)	n/N (%): 96/297 (32,3)	n/N (%): 17/55 (30,9)	<b>kein größerer Schaden</b>
schwere UE	n/N (%): 57/352 (16,2)	n/N (%): 49/297 (16,5)	n/N (%): 8/55 (14,5)	<b>kein größerer Schaden</b>
lebensbedrohliche UE	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 6/55 (10,9)	<b>kein größerer Schaden</b>
tödliche UE	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen	n/N (%): 2/352 (0,6)	n/N (%): 2/297 (0,7)	n/N (%): 2/55 (3,6)	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum Tod führen	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	<b>kein größerer Schaden</b>
alle UE von besonderem Interesse	n/N (%): 35/352 (9,9)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 7/55 (12,7)	<b>kein größerer Schaden</b>
Thrombotische Ereignisse	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 27/297(9,1)	n/N (%): 7/55 (12,7)	<b>kein größerer Schaden</b>
<p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Subgruppe der Studienteilnehmern, die mit Edoxaban behandelt wurden (kein Todesfall) wurde von der Analyse ausgeschlossen. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet.</p> <p>c: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Vier Studienteilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen.</p> <p>d: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Todesursache und der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt.</p> <p>e: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Vier Studienteilnehmer wurden mit Edoxaban und 16 Studienteilnehmern mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt.</p> <p>f: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Fünf Patienten, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Fünf Patienten, die aufgrund von</p>				

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen. g: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Eingeschlossen sind nur Patienten mit intrakraniellen Blutungen. h: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. i: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Gesamtkohorte umfasst nur 139 Patienten, da dieser Endpunkt erst nach Amendment 4 erhoben wurde. Bei insgesamt vier Patienten wurden erneute Blutungen berichtet, wobei diese Blutungen nur bei einem Patienten vom EAC bestätigt werden konnten. j: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### Abschließende Bewertung des Zusatznutzens

Schwere Blutungen unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban stellen eine lebensbedrohliche Komplikation für die Patienten dar (26, 29). Es wird geschätzt, dass 2017 in Deutschland bei 4.745 bis 31.484 Patienten (Spanne: 4.126 – 33.177 Patienten) Blutungen aufgrund der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind (30). Mit den derzeit zur Verfügung stehenden unspezifischen, unterstützenden Maßnahmen sind diese Blutungen teils schwer kontrollierbar. Besonders deutlich zeigt sich der therapeutische Bedarf bei intrakraniellen Blutungen mit 30-Tage Mortalitätsraten von 45,3 % bzw. 48,0 % (9, 10) und häufig langfristigen kognitiven und körperlichen Einschränkungen bei überlebenden Patienten (18). Im Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Arzneimittel zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban zugelassen und es existiert kein einheitlicher Behandlungsstandard für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Zudem ist die Wirkung der trotz fehlender Zulassung zum Einsatz kommenden Arzneimittel zur Behandlung schwerer Blutungen nicht ausreichend belegt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung: 2019-B-078) wurde die „dünne bzw. fehlende Evidenz zur Fragestellung“ ebenfalls bestätigt (2).

Andexanet alfa als spezifisches Antidot weist gegenüber diesen unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch und schnell in einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Situation aufgehoben werden kann (31). Der hohe therapeutische Bedarf, und dass Andexanet alfa als geeignetes Mittel gesehen wird diesen Bedarf zu decken, zeigt sich auch darin, dass zahlreiche Leitlinien bereits vor Zulassung Andexanet alfa empfohlen haben bzw. empfehlen (32-38). Dies wird auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) unterstrichen.

Andexanet alfa bietet eine neuartige, zielgerichtete Therapieoption zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban beim Auftreten von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen (31) in einem Anwendungsgebiet, für das bisher kein spezifisches, nachweislich wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Andexanet alfa kann zur Deckung des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch eine Vermeidung von Todesfällen sowie von langfristigen Folgeschäden bei den betroffenen Patienten beitragen. Die Ergebnisse zur Mortalität, zur prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität, zum Erreichen einer effektiven Hämostase, zu den Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie das sehr gute Sicherheitsprofil von Andexanet alfa stellt einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Andexanet alfa dar.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa (Ondexxya®) bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1). Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Andexanet alfa soll, wenn möglich, im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen. Im G-BA Beratungsgespräch vom 17.06.2019 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine „optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen“ bestimmt (2).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird gemäß § 5 Absatz 3 VerfO basierend auf der bestverfügbaren Evidenz erfolgen (3). Es wird vorrangig die Zulassungsstudie ANNEXA-4 für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet herangezogen. Bei der ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine einarmige Phase-III-Studie, bei der Studienteilnehmer mit akuten schweren Blutungen unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Enoxaparin) mit Andexanet alfa behandelt werden, um eine Aufhebung der Antikoagulation zu erzielen.

Weiterhin erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie, um Studien zu identifizieren, die potenziell für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Andexanet alfa herangezogen werden können. Detaillierte Informationen zu der Recherche und den identifizierten Studien sind in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.3.2.3.2 verfügbar.

### **Patientenpopulation**

Bei der Zielpopulation von Andexanet alfa handelt es sich um erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).

### **Intervention**

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Andexanet alfa gemäß der Fachinformation. Andexanet alfa wird angewendet als intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Geschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis). Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya® richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban- oder Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban verstrichenen Zeit (1).

In der ANNEXA-4 Studie konnten als Begleittherapie Blutprodukte (Erythrozyten), die Transfusion von Thrombozyten, systemische Antifibrinolytika ( $\epsilon$ -Aminocaprinsäure, Tranexamsäure) und andere systemische hämostatische Mittel sowie lokale hämostatische Mittel (z. B. mikrofibrilläres Collagen, auf Chitosan basierende Produkte) und topische Vasokonstriktoren (z. B. Epinephrin) eingesetzt werden. Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogel, Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]), wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden vermieden. Anschließend konnten die Ärzte Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer jederzeit einsetzen. Die Gabe von Vollblut und Prokoagulanzen wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden ebenfalls vermieden, es sei denn, sie waren zur Behandlung der Patienten notwendig. Der Einsatz dieser Medikamente während der Studie sowie das Datum, die Zeit, die Dosis und der Wirkstoff wurden erfasst. In Ausnahmefällen, wenn eine Blutstillung durch die Gabe von Andexanet alfa nicht erreicht werden konnte, konnte zudem 3-oder 4-Faktor PPSB, aktiviertes PPSB, rekombinanter Faktor VIIa, Plasma oder gefrorenes Frischplasma eingesetzt werden (4).

## Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet von Andexanet alfa zur Aufhebung der Antikoagulation bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierbaren Blutungen bei erwachsenen Patienten, die mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, fand am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (2). Darin wurde vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen (2).

Bei der Zulassungsstudie ANNEXA-4 handelt es sich um eine einarmige nichtvergleichende Studie. In einer systematischen Literaturrecherche konnte keine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) identifiziert werden, bei der Patienten mit Andexanet alfa oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Die Vorlage indirekter Evidenz über einen adjustierten Vergleich ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ANNEXA-4 Studie nicht möglich. Im Rahmen einer systematischen Literatursuche sollen Studien für einen potenziellen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. Zusätzlich werden, wenn möglich, Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) (10, 29) und Rivaroxaban (ROCKET-AF) (9, 26) dargestellt. Bei diesen Studien mit hohem Evidenzgrad ist jedoch zu beachten, dass die Wirksamkeitsdaten auf Apixaban und Rivaroxaban bezogen sind.

## Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Endpunkte zur Lebensqualität wurde im Rahmen der Zulassungsstudie ANNEXA-4 nicht erhoben. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens erfolgt bei der ANNEXA-4 Studie im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Folgende Endpunkte wurden in der ANNEXA-4 Studie erhoben:

### *Mortalität*

- 30-Tage Mortalität
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)

### *Morbidität*

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa

- Erreichen einer effektiven Hämostase
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa
- Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten
  - Veränderung der Glasgow-Koma Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
- Notwendigkeit von Bluttransfusionen
  - Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben
  - Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden
- Auftreten von erneuten Blutungen
  - Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das Endpoint Adjudication Committee (EAC) bestätigt wurden

### ***Nebenwirkungen***

- jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich)
- UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen
- UE, die zum Tod führen
- alle UE von besonderem Interesse
- thrombotische Ereignisse

**Studientypen**

Bei der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie. Da für die Aufhebung der Antikoagulation bei akuten schweren Blutungen unter Therapie mit den direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Arzneimittel zugelassen waren, die aktuell verfügbaren Therapiemöglichkeiten sich auf unterstützende Maßnahmen ohne ausreichenden Nachweis der Wirksamkeit beschränken und gleichzeitig ein hoher therapeutischer Bedarf bei einem sehr schweren Krankheitsbild besteht, wurde als Studientyp, in Absprache mit den Zulassungsbehörden, ein einarmiges Studiendesign gewählt (7).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7). Es wurden folgende Suchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-5)
- Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-6)
- Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4-7)

#### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor-Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Vergleichstherapie</b>	optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	andere Vergleichstherapie	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach §6 VerfO (3) gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2).
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor-Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Intervention</b>	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Vergleichstherapie</b>	keine Einschränkung	keine Einschränkung	Bei der pivotalen ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine einarmige Studie. Ein indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomperator ist demnach nicht möglich, weshalb eine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie nicht sinnvoll ist.
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen- dimensionen nach § 5 Abs. 2 Verfo (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 Verfo (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beur- teilung von Methodik/- Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	Patienten ohne direkte FXa-Inhibitor Therapie; Patienten, die nicht mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden; Patienten, die unter einer Apixaban oder Rivaroxaban Behandlung keine lebensbedrohliche oder nicht-beherrschbare Blutung haben; Patienten unter 18 Jahren	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	andere Intervention oder abweichende Dosierung	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT nach §6 Verfo (3) gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (2).
<b>Vergleichstherapie</b>	nicht eingeschränkt	nicht eingeschränkt	-
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 Verfo (3), Sicherheit zur Schadensabwägung (5)
<b>Studientyp</b>	keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I Studien	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 Verfo (3)
<b>Studiendauer</b>	akute/kurzfristige Behandlung	keine Akutbehandlung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2.3.2) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Andexanet alfa**

Die systematischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt 11.07.2019). Die Suchen dienten der Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Diese erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchen wurden auf humane Studien eingeschränkt. Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden zudem auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

#### **Bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt 11.07.2019). Die Suche diente der Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchen wurden auf humane Studien eingeschränkt. Die Suche in MEDLINE und EMBASE wurde zudem auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2.3.2) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/) (<https://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Suche in Studienregistern nach Studien mit Andexanet alfa (RCT und weitere Untersuchungen)**

Für die Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien und weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), WHO ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 10.07.2019).

### **Suche in Studienregistern nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RCT und weitere Untersuchungen)**

Für die Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien und weiterer Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), WHO ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 10.07.2019).

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Bibliographische Literaturrecherche**

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Konnte ein Ausschluss durch den Titel oder die Zusammenfassung nicht erfolgen, wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt wurden. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen.

**Suche in Studienregistern**

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4).

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung sämtlicher eingeschlossener Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

#### **Verzerrungspotential auf Studienebene**

Da es sich bei sämtlichen identifizierten Studien um einarmige oder vergleichende, unverblindete Interventions- oder Beobachtungsstudien handelt, konnte die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen nicht bewertet werden.

Es wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden, wenn möglich, die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und die Plausibilität des Patientenflusses bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

#### **Verzerrungspotential auf Endpunktebene**

Da es sich bei sämtlichen identifizierten Studien um einarmige oder vergleichende, unverblindete Interventions- oder Beobachtungsstudien handelt, konnte die Verblindung der Endpunkterheber nicht bewertet werden.

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Analyse der Daten, zur Prüfung auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

### Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (5) ableiten zu können (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 (5).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Informationen der ANNEXA-4 Studie wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (39) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-42, Tabelle 4-44, Tabelle 4-46 und Tabelle 4-48 dargestellt.

Die Informationen der Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden anhand der Items 2 bis 22 des STROBE-Statements 2007 (40) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Rahmen, Studienteilnehmer, Variablen, Datenquellen/Messmethoden, Bias, Studiengrößen, quantitative Variablen, statistische Methoden), Ergebnisdarstellung (Teilnehmer, Deskriptive Daten, Ergebnisdaten, Hauptergebnisse), Diskussion (Hauptergebnisse, Einschränkungen, Interpretation, Übertragbarkeit) und Finanzierung dargestellt. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-43, Tabelle 4-45, Tabelle 4-47 und Tabelle 4-49 dargestellt.

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die ANNEXA-4 Zulassungsstudie sowie, wenn möglich, unterstützend die Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

#### **Patientencharakteristika**

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene ANNEXA-4 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden folgende Patientencharakteristika zur Beschreibung der Studienpopulation dargestellt (Tabelle 4-46):

- Patienteneinschluss nach Protokollversion
- Alter
- Alter (Kategorie)
- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Region
- FXa-Inhibitor
- Blutungstyp
- Body-Mass-Index (BMI)

Um die Krankheitsgeschichte detaillierter darzustellen, werden in Tabelle 4-48 die folgenden Charakteristika dargestellt:

- Vorhofflimmern
- Hypertonie
- venöse Thromboembolie
- tiefe Venenthrombose
- Lungenembolie
- kongestive Herzinsuffizienz
- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- transitorische ischämische Attacke
- schwere periphere Gefäßerkrankung

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren nur für einige der oben genannten Patientencharakteristika Informationen verfügbar. Fehlende Informationen wurden in den entsprechenden Tabellen (Tabelle 4-47, Tabelle 4-49) mit keine Angabe (k. A.) gekennzeichnet.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit, die in der ANNEXA-4 Studie erhoben wurden, berücksichtigt. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie nicht erhoben.

In den für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogenen Studien wurden Daten zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. In Tabelle 4-9 ist dargestellt welche Endpunkte in den jeweiligen Studien erhoben wurden. Es werden nur patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden können.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	ANNEXA-4 Studie	Allison et al.	Arachillage et al.	Berger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Beynon et al.	Engelbart et al.	Gerner et al.	Green et al.	Harrison et al.	Majeed et al.	Milling et al.	Müller et al.	Purrucker et al.	Schenk et al.	Schulman et al.	Sholzberg et al.	Smith et al.	Testa et al.
<b>Mortalität</b>																			
30-Tage Mortalität	• <sup>a</sup>		•		•	•			•		•	•			•	•			
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	• <sup>a</sup>	•		•		•	•	•		•		•	•	•			•	•	•
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	• <sup>a</sup>										•				•	•			
<b>Morbidität</b>																			
prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität	•								•										•
Erreichen einer effektiven Hämostase	•	• <sup>d</sup>		•			• <sup>d</sup>	•		• <sup>d</sup>	•			•		•		•	• <sup>d</sup>
Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten	• <sup>b</sup>							• <sup>d</sup>											
Notwendigkeit von Bluttransfusionen	•	•	•								•	•	•		•	•		•	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	ANNEXA-4 Studie	Allison et al.	Arachillage et al.	Berger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Beynon et al.	Engelbart et al.	Gerner et al.	Green et al.	Harrison et al.	Majeed et al.	Milling et al.	Müller et al.	Purrucker et al.	Schenk et al.	Schulman et al.	Sholzberg et al.	Smith et al.	Testa et al.
Auftreten von erneuten Blutungen	•		•	•		•									•				• <sup>d</sup>
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																			
<b>Sicherheit</b>																			
30-Tage Mortalität	•		•		•	•			•		•	•			•	•			• <sup>d</sup>
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	•	•		•		•	•	•		•		•	•	•			•	•	•
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	•										•				•	•			
unerwünschte Ereignisse	• <sup>c</sup>		• <sup>e</sup>				• <sup>e</sup>				• <sup>e</sup>	• <sup>e</sup>			• <sup>e</sup>	• <sup>e</sup>			
<p>a: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b: Die Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten wurden mittels GCS, mRS und NIHSS erhoben.</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse beinhaltet eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE; jegliche SUE; UE nach Schweregrad (leicht, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse und thrombotische Ereignisse.</p> <p>d: Der Endpunkt wird aufgrund der abweichenden Operationalisierung nicht für den historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen.</p> <p>e: In der Studie wurde die Anzahl an thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen erfasst.</p> <p>Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>																			

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene ANNEXA-4 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Endpunkte folgendermaßen operationalisiert:

## 1. Mortalität

### *Mortalität in der ANNEXA-4 Studie*

Die Erfassung der Mortalität erfolgte in der ANNEXA-4 Studie anhand der folgenden Endpunkte:

- 30-Tage Mortalität
  - Todesursachen (30-Tage Mortalität)
  - mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)

### *Operationalisierung*

In der ANNEXA-4 Studie erfolgte die Dokumentation der Mortalität im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Der Überlebensstatus wurde in der ANNEXA-4 Studie am Behandlungstag (zwölf Stunden nach der Behandlung), 72 Stunden nach der Behandlung und zur Follow-up Visite an Tag 30 erhoben. Bei Studienteilnehmern, die die Studie vor der Follow-up Visite abgebrochen haben oder bei Studienteilnehmern mit unbekanntem Überlebensstatus, wurde der Zeitpunkt der letzten Erhebung zur Bewertung des Gesamtüberlebens herangezogen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen. Unterstützend werden zu dem Endpunkt „30-Tage Mortalität“ die Todesursachen nach 30 Tagen zusammengefasst dargestellt und nach kardiovaskulär-bedingt/nicht-kardiovaskulär-bedingt klassifiziert. Die mediane Zeit bis zum Tod wird als Anzahl an Tagen/Stunden von der Einwilligung bis zum Tod beschrieben (4). Alle Todesfälle und die Todesursache wurden in der ANNEXA-4 Studie durch ein unabhängiges EAC beurteilt (21).

Die Analyse der Endpunkte „30-Tage Mortalität“, „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ und „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ erfolgte auf Basis der Safety-Population und schließt alle Studienteilnehmer ein, die mit Andexanet alfa behandelt wurden. Die Ergebnisse werden zusätzlich für die beiden Dosierungsarme (niedrige bzw. hohe Dosierung) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen.

### *Validierung*

Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Alle Todesfälle und die Todesursache wurden in der ANNEXA-4 Studie durch ein unabhängiges EAC beurteilt (21). Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

Mortalität ist per Definition patientenrelevant (3, 5) und die Verlängerung des Gesamtüberlebens (im vorliegenden Fall die Häufigkeit überlebender Studienteilnehmer) ist gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant zu betrachten (50).

### ***Mortalität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Zur Mortalität wurden ausschließlich Studien mit Erhebung der „30-Tage Mortalität“, „Tod vor Entlassung aus der Krankenhaus“ oder „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ berücksichtigt, da diese Erhebungszeiträume einen Vergleich mit dem Endpunkten zur Mortalität in der ANNEXA-4 Studie ermöglichen.

Die 30-Tage Mortalität wurde in sechs Studien (12-14, 27, 43, 45) erhoben. Daten zum Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus lagen in sieben Studien vor (41, 42, 45-49). Zudem wurde für den historischen Vergleich die Mortalität für intrakranielle Blutungen dargestellt, wenn die Studie die Subgruppe Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen darstellt oder die Gesamtpopulation der Studie Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen umfasst. Die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern intrakraniellen Blutungen lag bei sechs Studien (8, 12, 14, 27, 28, 45) vor und der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen bei acht Studien (17-19, 28, 42, 44, 45, 47). Der Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) wurde in drei Studien erhoben (12-14) (Tabelle 4-9).

Die Daten zur Mortalität wurden vorwiegend aus den Krankenhausakten entnommen. In der Studie von Schulman et al. (14) erfolgte, wie in der ANNEXA-4 Studie, eine Bewertung der Todesfälle durch ein unabhängiges EAC. In der Studie von Majeed et al. (12) wurde die Sicherheit anhand eines Datenüberwachungskomitee überwacht. In allen anderen Studien fand keine Beurteilung der Todesfälle oder Todesursachen durch ein unabhängiges Komitee statt (8, 13, 17-19, 27, 28, 41-49).

## 2. Morbidität

Die Morbidität wurde in der ANNEXA-4 Studie durch die folgenden Endpunkte erfasst:

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)
- Erreichen einer effektiven Hämostase
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)
- Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten
  - Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
  - binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline
- Notwendigkeit von Bluttransfusionen
  - Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben
  - Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden
- Auftreten von erneuten Blutungen
  - Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden

### ***Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität in der ANNEXA-4 Studie***

#### *Operationalisierung*

Die Fähigkeit von Andexanet alfa zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von FXa-Inhibitoren wurde mittels der Veränderung der Anti-FXa-Aktivität beurteilt. Die Anti-FXa-Aktivität ist ein Maß für die Intensität der Antikoagulation und dient der Therapiekontrolle bei der Gabe von FXa-Inhibitoren (51-53). Die Anti-FXa-Aktivität wurde im humanen Plasma mittels eines modifizierten chromogenen Assays bestimmt. Der Gerinnungstest zur Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität ist auf den jeweiligen FXa-Inhibitor kalibriert. Daher erfolgten die Messungen und Ergebnisdarstellungen der Anti-FXa-Aktivität getrennt für die einzelnen FXa-Inhibitoren. Die Anti-FXa-Aktivität wird für Apixaban und Rivaroxaban in ng/ml angegeben. Wurde bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban eine Anti-FXa-Aktivität von über 950 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse der Höchstwert von 950 ng/ml verwendet (obere Bestimmungsgrenze). Wurde eine Anti-FXa-Aktivität von weniger als 4,0 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse als niedrigster Wert 4,0 ng/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze). Bei Enoxaparin behandelten Studienteilnehmern wurde bei einer gemessenen Anti-FXa-Aktivität  $< 0,10$  IU/ml als niedrigster Wert 0,10 IU/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze). Die Laboruntersuchungen zur Anti-FXa-Aktivität erfolgten in der ANNEXA-4 Studie zu Baseline, zum Ende (oder 30 Minuten nach Ende) des Bolus (EOB), nach dem Ende der Infusion (EOI) sowie vier Stunden, acht Stunden und zwölf Stunden nach der Infusion (4).

Im vorliegenden Dossier wird die Anti-FXa-Aktivität zu Baseline und zu Nadir während des Bewertungszeitraums sowie die Veränderung und prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Nadir im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Bewertungszeitraum startete fünf Minuten nach dem Ende des Bolus und endete kurz vor dem Ende der Andexanet alfa Infusion. Bei fehlender Anti-FXa-Aktivität zu Nadir wird der Baseline-Wert verwendet (21).

Der Endpunkt wird für die folgenden Populationen dargestellt:

- **Efficacy-Population:** Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin)
- **Safety-Population:** Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Neben der Darstellung für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) werden die Ergebnisse auch für die beiden Dosierungsarme von Andexanet alfa (niedrige bzw. hohe Dosierung) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant (21). Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

Für diesen primären Endpunkt erfolgt zudem eine gesonderte Datendarstellung für alle Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse). Dabei werden neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen auch die Ergebnisse für die beiden Dosierungsarme von Andexanet alfa (niedrige bzw. hohe Dosierung) der Efficacy-Population und Safety-Population bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

#### *Validierung*

Die Anti-FXa-Aktivität wurde anhand standardisierter Labormethoden für jeden einzelnen FXa-Inhibitor in einem Zentrallabor bestimmt. Die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik, die nicht durch eine subjektive Einschätzung der behandelten Person beeinflusst wird. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung der Anti-FXa-Aktivität ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Die Anti-FXa-Aktivität ist ein relevanter Marker, um die Aufhebung der Antikoagulation (die durch FXa-Inhibitoren ausgelöst wurde) zu beurteilen und liefert somit einen direkten Nachweis des Wirkprinzips und der Effektivität der Substanz. Kann der Antikoagulation bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit FXa-Inhibitoren nicht effektiv entgegengewirkt werden, können weitere intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich sein, bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen schwere neurologische Schädigungen auftreten oder der Patient aufgrund einer unkontrollierbaren Blutung in eine lebensbedrohliche Situation geraten oder versterben. Somit ist die Anti-FXa-Aktivität als patientenrelevant zu bewerten.

#### ***Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ wurde in keinen der identifizierten Studien erhoben. In den Studien Green et al. (43) und Testa et al. (49) wurde jedoch die Anti-FXa-Aktivität vor und nach der jeweiligen Behandlung erhoben.

In der Studie von Green et al. (43) erfolgte die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten:

- vor der Behandlung mit Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und bis zu einem Tag nach der Aufnahme

- so bald wie möglich nach der Verabreichung von Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und innerhalb von zwei Tagen nach der Aufnahme

In der Studie von Testa et al. (49) wurde die Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- vor der Intervention mit Hämostatika (wie PPSB) oder anderen unterstützenden Maßnahmen
- nach der Intervention

Der Erhebungszeitpunkt in den beiden Studien ist abweichend zur ANNEXA-4 Studie, bei der die Anti-FXa-Aktivität zur Baseline und Nadir dokumentiert wurde. Zudem wird in beiden Studien nur der Median der Anti-FXa-Aktivität und nicht die prozentuale Veränderung dargestellt. Die Anti-FXa-Aktivität liegt zudem in beiden Studien nur für einen geringen Anteil der Gesamtpopulation vor (Green et al.:  $n \leq 11$ ; Testa et al.:  $n \leq 13$ ) und die Post-Baseline Werte wurden nicht für alle Studienteilnehmer erhoben (43, 49).

### ***Erreichen einer effektiven Hämostase in der ANNEXA-4 Studie***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ wurde in der ANNEXA-4 Studie nach einhergehender Beratung mit den Zulassungsbehörden (Food and Drug Administration (FDA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)) in leicht modifizierter Form mittels des objektiven Bewertungssystems nach Sarode et al. (16) erhoben. In Tabelle 4-10 sind die Abweichungen zu dem Bewertungssystem nach Sarode et al. (16) unterstrichen.

Das verwendete Bewertungssystem ermöglicht die Beurteilung des Erreichens einer effektiven Hämostase nach verschiedenen Blutungstypen (muskuloskelettale, intrakranielle, perikardikale, intraspinale und andere nicht-sichtbare Blutungen, wie gastrointestinale Blutungen). Für jeden Blutungstyp liegen definierte Bewertungskriterien vor, auf dessen Basis das Erreichen einer Hämostase als „sehr gut“, „gut“ oder „unzureichend/fehlend“ eingestuft wird (Tabelle 4-10). Die Bewertung des Endpunktes erfolgt für jeden Studienteilnehmer durch ein unabhängiges EAC. Der primäre klinische Endpunkt der ANNEXA-4 Studie wird laut Definition erreicht, wenn eine sehr gute oder gute Hämostase erreicht wird (4).

Tabelle 4-10: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven (sehr guten oder guten) Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen (modifiziert nach Sarode et al.)

Hämostase	sichtbare Blutungen	nicht-sichtbare Blutungen
<b>sehr gut</b>	Hämostase $\leq$ 1 Stunde nach dem Ende der Infusion UND keine zusätzlichen Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig (keine Verabreichung von Plasma, anderen Blutprodukte inkl. Vollblut [mit Ausnahme von Erythrozyten] oder Blutgerinnungsfaktoren nach der initialen Behandlung mit Andexanet alfa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskelettale Blutungen: Schmerzlinderung ODER keine Zunahme der Schwellung ODER eindeutige Verbesserung der objektiven Zeichen einer Blutung <math>\leq</math> 1 Stunde nach Ende der Infusion UND keine Verschlechterung des Zustandes <u>innerhalb von zwölf Stunden</u></li> <li>• intrakranielle Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intrazerebrales Hämatom: Erhöhung des Hämatomvolumens (bestimmt durch CT oder MRT) um <math>\leq</math> 20 % eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ <u>subarachnoidale Blutungen: Erhöhung der maximalen Dicke um <math>\leq</math> 20 % des dichtesten Bereichs der Follow-Up Untersuchung eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> <li>○ <u>subdurales Hämatom: Erhöhung der maximalen Dicke um <math>\leq</math> 20 % 1 Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> </ul> </li> <li>• <u>perikardiale Blutungen: Keine Erhöhung des Perikarderguss bei Wiederholung des Echokardiogramms innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion</u></li> <li>• <u>intraspinale Blutungen: Keine Erhöhung der Hämatomgröße (bestimmt durch CT oder MRT) innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion</u></li> <li>• nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit<sup>a</sup> von <math>\leq</math> 10 % <u>nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline</u></li> </ul>
<b>gut</b>	Hämostase zwischen $>$ 1 Stunde und $\leq$ 4 Stunden nach dem Ende der Infusion UND keine zusätzlichen Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig (nicht mehr als zwei Einheiten an Plasma, anderen Blutprodukten inkl. Vollblut [ausgenommen sind Erythrozyten] oder Blutgerinnungsfaktoren nach der initialen Behandlung mit Andexanet alfa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskelettale Blutungen: Schmerzlinderung ODER keine Zunahme der Schwellung ODER eindeutige Verbesserung der objektiven Zeichen einer Blutung <math>&gt;</math> 1 Stunde und <math>\leq</math> 4 Stunden nach Ende der Infusion UND keine Verschlechterung des Zustandes <u>innerhalb von zwölf Stunden</u></li> <li>• intrakranielle Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intrazerebrales Hämatom: Erhöhung des Hämatomvolumens (bestimmt durch CT oder MRT) um <math>&gt;</math> 20 % aber <math>\leq</math> 35 % <u>zwölf Stunden</u> nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ <u>subarachnoidale Blutungen: Erhöhung der maximalen Dicke um <math>&gt;</math> 20 % aber <math>\leq</math> 35 % des dichtesten Bereichs der Follow-Up Untersuchung <u>zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></u></li> </ul> </li> </ul>

Hämostase	sichtbare Blutungen	nicht-sichtbare Blutungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>subdurales Hämatom: Erhöhung der maximalen Dicke um &gt; 20 % aber &lt; 35 % zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> <li>• <u>perikardiale Blutungen: Erhöhung des Perikarderguss (bestimmt durch Echokardiogramm) um ≤ 10 % innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion.</u></li> <li>• <u>intraspinale Blutungen: Erhöhung der Hämatomgröße (bestimmt durch CT oder MRT) um ≤ 10 % innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion</u></li> <li>• nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit<sup>a</sup> von &gt; 10 % bis ≤ 20 % <u>nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline</u></li> </ul>
<b>unzureichend/ fehlend</b>	Hämostase > 4 Stunde nach dem Ende der Infusion UND/ODER zusätzliche Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig (mehr als zwei Einheiten an Plasma, anderen Blutprodukten inkl. Vollblut [ausgenommen sind Erythrozyten] oder Blutgerinnungsfaktoren nach der initialen Behandlung mit Andexanet alfa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>muskuloskelettale Blutungen: keine Verbesserung innerhalb von 4 Stunden nach Ende der Infusion UND/ODER der Zustand hat sich innerhalb von zwölf Stunden verschlechtert</u></li> <li>• <u>intrakranielle Blutungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>intrazerebrales Hämatom: Erhöhung des Hämatomvolumens (bestimmt durch CT oder MRT) um &gt;35 % zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> <li>○ <u>subarachnoidale Blutungen: Erhöhung der maximalen Dicke &gt; 35 % des dichtesten Bereichs der Follow-Up Untersuchung zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> <li>○ <u>subdurales Hämatom: Erhöhung der maximalen Dicke um &gt; 35 % zwölf Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline</u></li> </ul> </li> <li>• <u>perikardiale Blutungen: Erhöhung der Hämatomgröße (bestimmt durch CT oder MRT) um ≥ 10 % innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion</u></li> <li>• <u>intraspinale Blutungen: Erhöhung der Hämatomgröße (bestimmt durch CT oder MRT) um &gt; 10 % innerhalb von zwölf Stunden nach Ende der Infusion</u></li> <li>• nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit<sup>a</sup> &gt; 20 % <u>nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline</u></li> </ul>
<p>Abweichungen zu den Kriterien nach Sarode et al. (16) sind in der Tabelle unterstrichen.</p> <p>a: Zur Bewertung des Erreichens der Hämostase wird die geringste prozentuale Abnahme des Hämoglobin/Hämatokrit verwendet. Für die korrigierte Berechnung des Hämoglobin und Hämatokrit wird angenommen, dass für jede Einheit an Erythrozyten über eine Transfusion der Hämoglobinwert um 1 g/dl und der Hämatokrit um 3 % ansteigt.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Das Erreichen der effektiven Hämostase wurde in der ANNEXA-4 Studie zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Behandlung beurteilt. Hierzu wurden die definierten Bewertungskriterien zu Baseline und in Abhängigkeit von den Bewertungskriterien zu verschiedenen Zeitpunkten bis maximal zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung erhoben (Tabelle 4-10). Bei Studienteilnehmern, bei denen das Erreichen einer effektiven Hämostase aufgrund von nicht-administrativen Gründen nicht bestimmt werden konnte, wurde eine unzureichende oder fehlende Blutstillung angenommen. Bei fehlenden Werten aufgrund von administrativen Gründen wurde der Studienteilnehmer von der Analyse ausgeschlossen.

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der folgenden Populationen:

- Efficacy-Evaluable-Population: Alle Studienteilnehmer der Efficacy-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden
- Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse): Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)

Die Ergebnisse werden neben den drei Gesamtpopulationen (Efficacy-Evaluable-Population, Safety-Population, Efficacy-Population) zudem für die verschiedenen Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

Für diesen primären Endpunkt erfolgt zudem die Darstellung der Daten gesondert für die Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse). Das Erreichen der Hämostase bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wird für die Gesamtpopulationen und die beiden Dosierungsarme von Andexanet alfa (niedrige bzw. hohe Dosierung) der Efficacy-Population und Safety-Population dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

### *Validierung*

Zur Beurteilung des Erreichens der Hämostase wurde in der ANNEXA-4 Studie ein leicht modifiziertes Bewertungssystem nach Sarode et al. (16) eingesetzt. Das Bewertungssystem nach Sarode et al. entstand in Zusammenarbeit mit der FDA bei der Zulassung von PPSB zur Aufhebung der Antikoagulation bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (16). Bei dieser Referenzpopulation (Patienten mit akuten starken Blutungen unter Therapie mit VKA), die mit PPSB oder gefrorenem Frischplasma (GFP) behandelt wurden, handelte es sich um eine andere, aber verwandte Population mit schweren Blutungen unter Antikoagulationstherapie. Im Rahmen der ANNEXA-4 Studie wurde der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ in Zusammenarbeit mit der FDA entwickelt. Im Beratungsgespräch mit dem CHMP der EMA wurde der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ bestätigt (4, 7).

Die Beurteilungskriterien für eine effektive Hämostase basieren in der ANNEXA-4 Studie auf objektiven Messgrößen (CT/MRT, korrigiertes Hämoglobin), wodurch eine einheitliche Definition zur Beurteilung der Hämostase gegeben ist und das Verzerrungspotenzial reduziert ist. Zur weiteren Minimierung von Verzerrungen wurden mit der Implementierung des Protokoll Amendment 4 Patienten ausgeschlossen, bei denen die Beurteilung der klinischen Hämostase primär von subjektiven Beurteilungen abhängt (z. B. bei muskuloskelettalen Blutungen, intraartikulären Blutungen, sichtbaren Blutungen) (4).

In einer Studie von Davis et al. (54) konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Hämatomvolumens bei intrakraniellen Blutungen einen negativen Einfluss auf die Mortalität sowie die klinische Prognose der Patienten hat. Neben anderen Studien (17, 18, 55, 56), wurde in dieser Studie eine Volumenerhöhung um mehr als 33 % als ein signifikanter Anstieg des Hämatomvolumens beurteilt (54). Zudem wurde in Studien zur Therapie schwerer Blutungen mit PPSBs (14, 48), ebenfalls eine Volumenerhöhung um mehr als 35 % als signifikanter Anstieg des Hämatomvolumens bewertet, was die klinische Relevanz der Kriterien für die Erhebung der Hämostase bei intrakranielle Blutungen nach Sarode et al. (16) bestätigt.

Die Beurteilung der Hämostase erfolgt in der ANNEXA-4 Studie für alle Studienteilnehmer durch ein unabhängiges EAC. Nur Studienteilnehmer mit bewerteter Hämostase durch das EAC werden in die Analysen eingeschlossen. Auch die endgültige Entscheidung, ob ein Studienteilnehmer aufgrund von administrativen oder nicht-administrativen Gründen nicht-auswertbar ist, wurde durch das EAC beurteilt (4).

Die Erhebung der Hämostase anhand der Kriterien nach Sarode et al. (16) ist im Anwendungsgebiet etabliert, ermöglicht einen Vergleich der Ergebnisse mit zukünftigen Studien, wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden gewählt und ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

Durch das Erreichen einer effektiven Hämostase wird der Gesundheitszustand der Patienten stabilisiert und/oder eine lebensbedrohliche Situation der Patienten verhindert/behoben. Eine Verbesserung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (50).

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Dabei wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet das Stillen von Blutungen bzw. die Wiederherstellung einer normalen Blutgerinnung (Hämostase) als patientenrelevant bewertet. Zudem wurde das Erreichen einer effektiven (guten bis sehr guten) Hämostase, operationalisiert über das Vorhandensein bzw. das Stillen von sichtbaren Blutungen, als patientenrelevant eingestuft.

### ***Erreichen einer effektiven Hämostase in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

#### *Schulman et al.*

In der prospektiven Studie von Schulman et al. (14) wurde die Hämostase bei Studienteilnehmern mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten Blutungen unter Therapie mit PPSB erhoben. Die Bewertung erfolgte subjektiv durch den Notarzt oder verantwortlichen Arzt, wobei der Arzt angewiesen war sich an die Kriterien der Bewertungsleitlinie zu halten. In der Studie basiert die Bewertungsrichtlinie, wie in der ANNEXA-4 Studie, auf der Publikation von Sarode et al. (16). Abwandlungen existieren jedoch in Bezug auf die Bewertung der intrakraniellen Blutungen. Neben der Erhöhung des Hämatomvolumens (nach Sarode et al. (16)) konnte zusätzlich eine neurologische Verbesserung bzw. eine minimale Verschlechterung zu der Bewertung einer guten oder moderaten Hämostase führen. Zudem wurden die Kategorien abweichend zu Sarode et al. (16) als gut und moderat anstatt sehr gut und gut benannt. Die Effektivität der Hämostase durch eine Behandlung mit PPSB nach 24 Stunden wurde von einem behandelten Arzt sieben Tage nach dem Blutungsereignis rückwirkend bewertet (14).

Die Bewertung erfolgte anhand der in Tabelle 4-11 dargestellten modifizierten Kriterien nach Sarode et al. Änderungen im Vergleich zu Sarode et al. (16) sind in der Tabelle unterstrichen.

Tabelle 4-11: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven (guten oder moderaten) Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen (modifiziert nach Sarode et al.)

Bewertung	sichtbare Blutungen	Nicht-sichtbare Blutungen
<b>gut</b>	Hämostase $\leq$ 1 Stunde nach dem Ende der Infusion UND keine zusätzlichen Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskelettale Blutungen: Schmerzlinderung ODER keine Zunahme der Schwellung ODER eindeutige Verbesserung der objektiven Zeichen einer Blutung <math>\leq</math> 1 Stunde nach Ende der Infusion UND keine Verschlechterung des Zustandes innerhalb von 24 Stunden</li> <li>• intrakranielle Blutungen: Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>\leq</math> 20 % <u>und/oder jede neurologische Verbesserung, die in den folgenden zwölf Stunden festgestellt wird oder - wenn sich der Patient bis zur Behandlung mit FEIBA zunehmend verschlechtert – sogar eine Stabilisierung des Zustands.</u></li> <li>• nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit von <math>\leq</math> 10 % nach 24 Stunden im Vergleich zu Baseline (initiale Korrektur der Abnahme des Hämoglobins mit Erythrozyten, mit einem Auslöser der Transfusion von Hämoglobin <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> [d. h. Transfusion von Erythrozyten wenn der Hämoglobinwert <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> ist])</li> </ul>
<b>moderat</b>	Hämostase zwischen $> 1$ Stunde und $\leq 4$ Stunden nach dem Ende der Infusion UND keine zusätzlichen Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskelettale Blutungen: Schmerzlinderung ODER keine Zunahme der Schwellung ODER eindeutige Verbesserung der objektiven Zeichen einer Blutung <math>&gt; 1</math> Stunde und <math>\leq 4</math> Stunden nach Ende der Infusion UND keine Verschlechterung des Zustandes innerhalb von 24 Stunden</li> <li>• Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>&gt; 20</math> %, aber <math>\leq 35</math> % <u>und/oder eine minimale Verschlechterung des neurologischen Zustands.</u></li> <li>• nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit von <math>&gt; 10</math> % bis <math>\leq 20</math> % nach 24 Stunden im Vergleich zu Baseline (initiale Korrektur der Abnahme des Hämoglobins mit Erythrozyten, mit einem Auslöser der Transfusion von Hämoglobin <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> [d. h. Transfusion von Erythrozyten wenn der Hämoglobinwert <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> ist])</li> </ul>
<b>unzureichend/ fehlend</b>	Hämostase $> 4$ Stunde nach dem Ende der Infusion UND/ODER zusätzliche Maßnahmen sind zur Koagulation notwendig (Plasma, Vollblut oder Blutgerinnungsfaktoren).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskelettale Blutungen: keine Verbesserung innerhalb von 4 Stunden nach Ende der Infusion UND/ODER der Zustand hat sich innerhalb von 24 Stunden verschlechtert</li> <li>• Erhöhung des Hämatomvolumens (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>&gt; 35</math> % 24 Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline <u>UND/ODER eine deutliche Verschlechterung des Zustands oder Tod.</u></li> </ul>

Bewertung	sichtbare Blutungen	Nicht-sichtbare Blutungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>nicht-sichtbare Blutungen, die oben nicht beschrieben wurden (z. B. gastrointestinale Blutungen): Abnahme des korrigierten Hämoglobins/Hämatokrit &gt; 20 % nach 24 Stunden im Vergleich zu Baseline (initiale Korrektur der Abnahme des Hämoglobins mit Erythrozyten, mit einem Auslöser der Transfusion von Hämoglobin <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> [d. h. Transfusion von Erythrozyten wenn der Hämoglobinwert <math>\leq 80 \pm 1\text{g/l}</math> ist])</li> </ul>
<p>Abweichungen zu den Kriterien nach Sarode et al. (16) sind in der Tabelle unterstrichen.  Quelle: Schulman et al. (14).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In einer Post-hoc Analyse wurde zusätzlich auch die Anzahl an Studienteilnehmern mit einer effektiven Hämostase strikt nach den Kriterien nach Sarode et al. (16) berechnet. Diese Analyse konnte nur mit den Studienteilnehmern durchgeführt werden, bei denen eine zweite Bildgebung vorhanden war, um die Veränderung des Hämatomvolumens zu bestimmen. Die Beurteilung erfolgte durch einen zweiten CT-Scan nach einer medianen Zeit von 15 Stunden (14).

In einer weiteren Ad-hoc Analyse erfolgte zudem die Beurteilung der Hämostase anhand der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)-Kriterien (14).

#### *Smith et al.*

In der Studie von Smith et al. (48) wurde das Erreichen einer effektiven Hämostase durch die Behandlung mit 4F-PPSB retrospektiv anhand von Patientenakten anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) bewertet.

#### *Majeed et al.*

In der Studie von Majeed et al. (12) wurden die Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“ (57) zur Beurteilung der Hämostase bei Patienten mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten schweren Blutungen unter Therapie mit PPSB angewendet. Eine Übersicht der verwendeten Kriterien ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Bewertungssystem zum Erreichen einer effektiven Hämostase bei sichtbaren und nicht-sichtbaren Blutungen anhand der Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“

Blutung	Bewertung
<b>nicht sichtbare Blutungen</b>	<p>Eine effektive Hämostase ist erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>der Hämoglobinspiegel 48 Stunden nach der ersten Behandlung mit Erythrozyten und Blutstillungsmittel stabil ist (eine Reduktion um <math>\leq 10\%</math> des initialen Hämoglobinlevels stellt ein stabiles Niveau dar)</li> <li>spätestens 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung ist keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich</li> <li>invasive Eingriffe werden entweder vermieden oder mit einem maximalen Blutverlust durchgeführt, der die erwartete Menge des Blutverlusts bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet</li> </ul>

<b>Blutung</b>	<b>Bewertung</b>
<b>sichtbare Blutungen</b>	<p>Eine effektive Hämostase wird erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die sichtbaren Blutungen hören innerhalb von vier Stunden nach der Verabreichung eines hämostatischen Mittels auf</li> <li>• spätestens 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung ist keine weitere Infusionen von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich</li> <li>• invasive Eingriffe werden entweder vermieden oder mit einem maximalen Blutverlust durchgeführt, der die erwartete Menge des Blutverlusts bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet</li> </ul>
<b>muskuloskeletale Blutungen</b>	<p>Eine effektive Hämostase wird erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen werden gelindert und die Schwellung verbessert sich innerhalb von 24 Stunden.</li> <li>• eine Fasziotomie wird entweder vermieden oder mit einem Blutverlust durchgeführt, der den erwarteten Wert bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet</li> <li>• 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung ist keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich</li> </ul> <p>Eine gute Hämostase ist erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei der Entlassung ist keine neurologische Dysfunktion oder der Verlust von Gliedmaßen feststellbar (der Zeitpunkt Krankenhausentlassung kann gegebenenfalls durch Tag 30 ersetzt werden)</li> </ul>
<b>intrakranielle Blutungen</b>	<p>Eine effektive Hämostase wird erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Hämatomvolumen ist stabil oder Erhöhung des Hämatomvolumens um &lt; 35 % im Vergleich zum Ausgangswert, bestimmt durch CT-Scans innerhalb von zwölf Stunden (Zeitfenster: 6 – 24 Stunden nach dem ersten CT)</li> <li>• keine Verschlechterung der erweiterten Glasgow-Koma-Skala (GOS-E) nach 24 Stunden im Vergleich zu Baseline</li> <li>• 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung ist keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich</li> </ul> <p>Eine effektive Hämostase mit einem guten klinischen Outcome ist erreicht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei der Entlassung liegt keine neurologische Verschlechterung/Dysfunktion vor (der Zeitpunkt Krankenhausentlassung kann gegebenenfalls durch Tag 30 ersetzt werden), erhoben mittels einem validierten Wertungssystem (z. B. GOS-E) im Vergleich zu Baseline</li> <li>• alle oben genannten Kriterien müssen erfüllt sein, damit die Therapie als wirksam angesehen werden kann</li> </ul>
<p>Quelle: Majeed et al. (12), Bewertungssystem beruht auf Khorsand et al. (57). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Kriterien ermöglichen eine Beurteilung von sichtbaren, nicht-sichtbaren, muskuloskelettalen und intrazerebralen Blutungen (12). Bei nicht intrakraniellen Blutungen wurden Daten zur Veränderung des Hämoglobinspiegels, die Notwendigkeit von Transfusionen von Blutprodukten, die Notwendigkeit einer Intervention oder Operation um die Blutung zu stoppen und die Verabreichung von anderen hämostatischen Mitteln vor oder nach der Gabe von PPSB erhoben. Für intrakranielle Blutungen wurde, wenn verfügbar der CT-Scan innerhalb von 24 Stunden mit dem initialen CT-Scan verglichen (12).

Die patientenindividuelle Beurteilung erfolgte auf Basis von Patientenakten durch zwei unabhängige Gerinnungsspezialisten als „effektiv“ und „nicht effektiv“. Bei Unstimmigkeiten bezüglich der Bewertung wurden diese durch eine Diskussion behoben und ein Konsensus erzielt.

*Gerner et al.*

In der retrospektiven Studie von Gerner et al. (17) wurde bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen das Auftreten einer Hämatomvergrößerung unter Therapie mit PPSB anhand von Patientenakten bewertet. Das Auftreten einer Hämatomvergrößerung wird in der Studie definiert als die Zunahme des parenchymalen Volumens von  $> 33\%$  von der ersten Untersuchung bis zum Follow-up Imaging (17).

*Purrucker et al.*

In der Studie von Purrucker et al. (18) wurde bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie nach Ermessen des Arztes inklusive der Behandlung mit hämostatischen Faktoren (z. B. PPSB) beurteilt. Das Hämatomvolumen wurde anhand von zwei identischen Aufnahmen mittels Computertomografie und Magnetresonanzbildgebung von zwei unabhängigen, erfahrenen Neurologen beurteilt und das Hämatomvolumen mittels eines für die jeweilige Blutungsstelle spezifischen Volumenberechners kalkuliert. Bei Abweichungen von  $> 30\%$  zwischen den Bewertern oder technischen Problemen, wurden die Aufnahmen erneut ausgewertet, bis ein Konsens erreicht war (18). Aus dem arithmetischen Mittelwert beider Bewerter wurde der modifizierte Graeb Score nach der Methode von Hinson et al. (58) berechnet (18).

Um die Vergrößerung des Hämatomvolumens zu bestimmen, wurden Aufnahmen zu Baseline und innerhalb von drei bis 72 Stunden nach der ersten Aufnahme ausgewertet. Eine substanzielle Hämatomvergrößerung war definiert als eine relative Zunahme des Hämatoms um  $\geq 33\%$  oder eine absolute Zunahme um  $\geq 6$  ml im Vergleich zur ersten Aufnahme (18).

*Berger et al.*

In der retrospektiven Studie von Berger et al. (19) wurde bei Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie mit 4F-PPSB beurteilt. Die Erhebung der Hämostase erfolgte 24 Stunden nach der Gabe von 4F-PPSB. Die Beurteilung erfolgte anhand der vorliegenden CT-Aufnahmen, die von nicht unabhängigen Neurochirurgen oder Neurologen bewertet wurden. Eine effektive Hämostase wurde erreicht, wenn die erste Bildgebung innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von 4F-PPSB keine Veränderung oder eine Verbesserung des Hämatomvolumens zeigte. Alle Hämatomvergrößerungen wurden als Nichterreichen einer Hämostase gewertet (19).

In der Studie von Allison et al. (41), Engelbart et al. (42) und Testa et al. (49) wurde ebenfalls die Hämostase nach der Behandlung der Blutung beurteilt. Die Kriterien zur Beurteilung der Hämostase sind in den Studien nicht detailliert genug, um die Ergebnisse für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie heranzuziehen.

***Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten in der ANNEXA-4 Studie***

Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten wurde in der ANNEXA-4 Studie anhand der GCS, der mRS und der NIHSS beurteilt.

*Operationalisierung***Glasgow-Koma-Skala (GCS)**

Die GCS wird im klinischen Alltag verwendet, um die Tiefe und Dauer von Bewusstseinsänderung und den komatösen Zustand bei Patienten mit akuten Hirnverletzungen zu bewerten. Die Skala erleichtert die einheitliche Beurteilung der akuten Hirnschädigungen und ist ebenfalls hilfreich, um die Dauer eines komatösen Zustand der Patienten zu definieren (20). In der ANNEXA-4 Studie wurde die GCS verwendet um eine Bewusstseinsveränderung der Studienteilnehmer über den Studienverlauf darzustellen (4). Idealerweise würde die erste Beurteilung der GCS in einem prämorbidem Zustand der Studienteilnehmer erfolgen, was im Rahmen der Studie jedoch nicht möglich war. Das primäre Ziel der GCS in der ANNEXA-4 Studie ist es deshalb, eine mögliche klinische Verschlechterung der Studienteilnehmer im Studienverlauf festzustellen (21).

Bei der GCS handelt es sich um einen Summenscore, der aus drei Kategorien (Augen öffnen, beste Sprachantwort und beste motorische Antwort) besteht. Für die Beurteilung der einzelnen Kategorien der GCS wird zunächst geprüft, ob Umstände vorliegen, die das Öffnen der Augen, die Sprachantwort und die motorische Antwort einschränken (z. B. Verletzungen, Intubation). Im nächsten Schritt wird das Augenöffnen, der Sprachinhalt und die Motorik (rechts und links) beobachtet. Der Patient wird im Anschluss auf eine definierte Weise stimuliert (akustisch: gesprochene oder gerufene Ansprache; physisch: Druck auf Fingerspitzen, Trapezius oder Foramen supraorbitale). Die Reaktion auf den Stimulus wird entsprechend der höchsten beobachteten Reaktion eingestuft. Auf Basis der zu bewertenden Reaktion, wird in den drei Kategorien nach festgelegten Kriterien jeweils eine Punktzahl vergeben (59). Die Kriterien und die damit verbundenen Punktzahlen für die zu bewertende Reaktion sind in Tabelle 4-13 beschrieben. Die einzelnen Bewertungen der drei Kategorien werden summiert, um den Gesamt-GCS-Score eines Studienteilnehmers zu erhalten. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt 15, die minimale Punktzahl drei. Eine höhere Punktzahl der GCS zeigt einen besseren neurologischen Zustand der Studienteilnehmer an.

Die GCS wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie vor der Andexanet alfa Gabe sowie eine Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Transfusion erhoben (4).

Tabelle 4-13: Glasgow-Koma-Skala

zu bewertende Reaktion	Punktzahl	Kriterium
<b>Augen öffnen</b>	4	spontan geöffnet
	3	auf Ansprechen oder lautes Rufen
	2	bei Fingerspitzen-Stimulus
	1	Öffnen zu keiner Zeit, keine verfälschenden Einflüsse
	nicht beurteilbar	verschlossen aufgrund lokaler Umstände
<b>beste Sprachantwort</b>	5	korrekte Angabe von Name, Ort und Datum
	4	desorientiert, aber verständliche Kommunikation
	3	verständliche Einzelwörter
	2	nur Stöhnen, Ächzen
	1	keine hörbare Antwort und keine verfälschenden Einflüsse
	nicht beurteilbar	Intubation oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden
<b>beste motorische Antwort</b>	6	befolgt zweiteilige Aufforderung
	5	bringt Hand über Clavicula auf Kopf-/Hals-Stimulus
	4	beugt Arm schnell im Ellenbogen, Merkmale nicht vorherrschend abnormal
	3	beugt Arm, Merkmale eindeutig vorherrschend abnormal
	2	streckt Arm im Ellenbogen
	1	keine Bewegung von Armen und keine verfälschenden Einflüsse

zu bewertende Reaktion	Punktzahl	Kriterium
	nicht beurteilbar	Lähmung oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden
<b>Summenscore</b>	<b>3 – 15</b>	
Quelle: Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde (59). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im vorliegenden Dossier wird die GCS eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Zudem wird eine binäre Analyse durchgeführt, wobei eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten gewertet wird (21).

Die Ergebnisdarstellung der GCS erfolgt bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen im Rahmen der ANNEXA-4 Studie in den folgenden Populationen:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zudem einzeln für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hoch Dosierung) jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

#### *Validität*

Die GCS wurde 1974 von den Neurochirurgen Teasdale und Jennett erstmals definiert (20) und 1976 weiterentwickelt (60). Seitdem ist der GCS ein wichtiger Bestandteil in der klinischen Praxis zur Beurteilung von Bewusstseinsänderungen (61) und findet Anwendung bei der Beurteilung der Auswirkungen intrakranieller Blutungen bei Patienten unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren (17, 28, 41, 44). Die definierten Kriterien zur Beurteilung ermöglichen eine schnelle Erhebung, auch in Notfallsituationen, und eine leichte Reproduzierbarkeit. Die GCS steht in vielen verschiedenen Sprachen zur Verfügung, womit sichergestellt ist, dass die Erhebung einheitlich erfolgt (61).

Neben der Veränderung der GCS über die Zeit kann im Rahmen einer binären Analyse bestimmt werden, ob es bei den Studienteilnehmern zu einer Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte kommt. Der Schwellenwert einer Veränderung der GCS um zwei oder mehr Punkte stellt eine klinische relevante Einschränkung dar, die sich in einer starken Reduzierung in einer der drei in der GCS bewerteten Kategorien (Augen öffnen, beste Sprachantwort und beste motorische Antwort) oder in mindestens zwei von den drei Kategorien äußert.

#### *Patientenrelevanz*

Die Verhinderung von schweren neurologischen Schädigungen bei intrakraniellen Blutungen ermöglicht die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (50) als patientenrelevant zu bewerten.

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078). Dort wurden neurologische Symptome wie Bewusstseinsstörungen generell als patientenrelevant beurteilt. Die klinische Relevanz einer Bewusstseinsänderung von zwei oder mehr Punkten auf der GCS wurde zudem als plausibel bezeichnet(2).

#### Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Die mRS wird im klinischen Alltag verwendet, um das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall zu beurteilen (22) und legt einen Schwerpunkt auf die Mobilität (23) sowie die Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Die mRS dient in der ANNEXA-4 Studie dazu das Ausmaß von Behinderungen aufgrund von blutungsbedingten neurologischen Schäden zu erfassen (4). Idealerweise würde die erste Beurteilung der mRS in einem prämorbidem Zustand der Studienteilnehmer erfolgen, was im Rahmen der Studie jedoch nicht möglich war. Das primäre Ziel der mRS in der ANNEXA-4 Studie ist es deshalb, eine mögliche klinische Verschlechterung der Studienteilnehmer im Studienverlauf festzustellen (21).

Der Studienteilnehmer wird anhand der mRS persönlich befragt, welche Tätigkeiten allein verrichtet werden können und bei welchen Tätigkeiten Hilfe notwendig ist. Auf einer Skala von null bis sechs (0 = keine Symptome, 6 = Tod infolge des Apoplex) wird bewertet, wie sehr der Alltag der Patienten eingeschränkt ist und auf welche Hilfe die Patienten im Alltag angewiesen sind (22, 62) (Tabelle 4-14). Die mRS wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie vor der Andexanet alfa Gabe sowie eine Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Transfusion erhoben (4).

Tabelle 4-14: Modifizierte Rankin-Skala

Score	Kriterien
0	keine Symptome
1	keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten.
2	leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltageingeschränkt.
3	mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. mit Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) gehen.
4	höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex
Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung der mRS eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Eine binäre Analyse stellt die Anzahl an Patienten mit einer Erhöhung der mRS um einen Punkt nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline dar, um eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustand der Patienten zu bewerten (2, 23, 63).

Die Ergebnisdarstellung der mRS erfolgt bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen in den folgenden Populationen:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Die Ergebnisse werden zudem einzeln für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

### *Validität*

Die mRS wurde erstmals 1957 von Rankin beschrieben (64). Seit dieser Zeit hat die Popularität der mRS zugenommen und der mRS ist heute das am häufigsten verwendete Bewertungsinstrument in Schlaganfallstudien (23). Auch zur Beurteilung des neurologischen Zustand bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren wird die mRS in der Praxis angewendet (17, 18). Die Validität der mRS ist aufgrund von starken Korrelationen mit Schlaganfallskalen der Pathologie (zum Beispiel Infarkt volumen) und einer Übereinstimmung mit anderen Schlaganfallskalen belegt (22, 65).

Eine Veränderung der mRS um einen Punkt gilt als klinisch relevant (23, 63).

### *Patientenrelevanz*

Die Verhinderung von schweren neurologischen Schädigungen bei intrakraniellen Blutungen ermöglicht die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (50).

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Dort wurde die Erhebung des Ausmaßes der Behinderung aufgrund von neurologischen Schäden durch die mRS als patientenrelevant eingestuft. Laut G-BA Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-078) wird dabei eine Veränderung von einem Punkt als klinisch relevant betrachtet (2).

### National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die Schlaganfallskala des NIHSS ist im klinischen Alltag ein Score-System zur Beurteilung der neurologischen Verschlechterung (24). Die NIHSS standardisiert die neurologischen Grunduntersuchungen und bewertet vor allem Aspekte, die bezüglich eines Schlaganfalls am relevantesten sind (23). In der ANNEXA-4 Studie stellt die NIHSS das beste klinische Maß für die fokale neurologische Veränderung der Studienteilnehmer dar (4). Das primäre Ziel der NIHSS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Studienteilnehmer im Studienverlauf festzustellen (21).

Die NIHSS wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie vor der Andexanet alfa Gabe sowie eine Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Transfusion erhoben (4). Die NIHSS umfasst 13 Fragen zu elf Items, von denen jedes Item einen Wert zwischen null und vier besitzt, was die jeweilige Funktionalität in diesem Item widerspiegelt. Dabei wird die Bewusstseinslage, Orientierung, das Befolgen von Aufforderungen, die Blickbewegung, das Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik von Armen und Beinen, Ataxie der Extremitäten, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie sowie die Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect) beurteilt. Für jedes Item bedeutet eine Punktzahl von null eine normale Funktion in dieser spezifischen Fähigkeit, während eine höhere Punktzahl ein gewisses Maß an Beeinträchtigung anzeigt (Tabelle 4-15) (24).

Tabelle 4-15: Beurteilungskriterien der Schlaganfallskala der NIHSS

Item	Score	Abstufungen/Punktwert	
1a	<b>Bewusstseinslage (Vigilanz)</b>	(0) wach, unmittelbar antwortend (1) benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) somnolent, bedarf wiederholter Stimulation, um aufmerksam zu sein oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht ist schlaff und ohne Reflexe	
1b	<b>Orientierung</b>	Frage nach Monat und Alter (Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet) (0) beantwortet beide Fragen richtig (1) beantwortet eine Frage richtig (2) beantwortet keine Frage richtig	
1c	<b>Befolgung von Aufforderungen</b>	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgaben richtig aus	
2	<b>Blickbewegungen (Okulomotorik)</b>	(0) normal (1) „partielle Parese“; dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okuluzephalen Reflexes nicht überwunden werden kann	
3	<b>Gesichtsfeld</b>	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (z. B. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit)	
4	<b>Fazialisparese</b>	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasobialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (fehlende Bewegungen ob. und unterer Teil des Gesichts)	
5	<b>Motorik Arme</b>	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) Position gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich, (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) kein Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt (4) keine Bewegung Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt null Punkte!	Linker Arm    Rechter Arm

Item	Score	Abstufungen/Punktwert
6	Motorik Beine	<p>(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5 Sekunden in der Position)</p> <p>(1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht)</p> <p>(2) aktiv Bewegung gegen die Schwerkraft, (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)</p> <p>(3) kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett</p> <p>(4) keine Bewegung</p> <p>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt null Punkte!</p>
		<p>Linker Arm</p> <p>Rechter Arm</p>
7	Extremitäten-ataxie	<p>(0) fehlend</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden</p> <p>Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet!</p> <p>Welche Extremität? Re Arm <input type="checkbox"/> Li Arm <input type="checkbox"/> Re Bein <input type="checkbox"/> Li Bein <input type="checkbox"/></p>
8	Sensibilität	<p>(0) normal; kein Sensibilitätsverlust</p> <p>(1) leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr</p> <p>(2) schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr</p>
9	Sprache	<p>(0) keine Aphasie; normal</p> <p>(1) leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses; keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorlegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wordkarte zuordnen.</p> <p>(2) schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen.</p> <p>(3) stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) normal</p> <p>(1) leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden</p> <p>(2) schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch</p> <p>Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit null Punkten bewertet.</p>

Item	Score	Abstufungen/Punktwert
11	<b>Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)</b>	(0) keine Abnormalität (1) visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums. Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit: 0
Quelle: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (66). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Einzelbewertungen zu jedem Item werden summiert, um den Gesamt-NIHSS eines Studienteilnehmers zu berechnen. Die maximale Punktzahl beträgt 42 Punkte und die minimale Punktzahl null (Tabelle 4-16). Je höher die Punktzahl ist, desto höher ist die neurologische Einschränkung. Eine Punktzahl von 21 oder höher beschreibt in der Regel eine schwere Beeinträchtigung (23).

Tabelle 4-16: Schlaganfallskala der NIHSS

Score	Kriterien
0	keine Symptome eines Schlaganfalls
1-4	leichter Schlaganfall
5-15	moderater Schlaganfall
16-20	moderater bis schwerer Schlaganfall
21-42	schwerer Schlaganfall
Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im Dossier wird die NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden, nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 und die jeweilige Veränderung zu Baseline dargestellt. Studienteilnehmer werden von der Analyse ausgeschlossen, wenn kein Wert zu Baseline vorliegt. Bei fehlender Erhebung der NIHSS zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, wird der zuletzt erhobene NIHSS Wert vor diesem Zeitpunkt verwendet. In einer binären Analyse wurde neben der Veränderung der NIHSS eine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte als eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes angesehen (4).

Die Ergebnisdarstellung der NIHSS erfolgt bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den folgenden Populationen:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Die Ergebnisse werden zudem für die beiden Dosierung von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

### *Validität*

Die NIHSS ist die am meisten verwendete Skala in der Neurologie. Die Skala wurde Anfang der 1980er Jahren entwickelt, um eine kontinuierliche Berichterstattung einer neurologische Verschlechterung in klinischen Studien zu beurteilen (23, 67). Der NIHSS beruht auf einem Konsens aus Maßnahmen der aussagekräftigsten vorhandenen Schlaganfalluntersuchungsskalen (Toronto Stroke Scale, Oxbury Initial Severity Scale and Cincinnati Stroke Scale) und wurde wiederum durch ein Gremium an Schlaganfallforschern weiterentwickelt (23). Die Bewertung anhand der NIHSS ist zuverlässig und kann sowohl von ausgebildeten Neurologen als auch Nicht-Neurologen bewertet werden (23). Die Beurteilung des Ausmaß eines Schlaganfalls anhand der NIHSS wird von der Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durch das CHMP der EMA empfohlen (68). Bisherige Studien verwendeten bereits die NIHSS bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren (17, 44).

In der ANNEXA-4 Studie wird eine Erhöhung der NIHSS um vier oder mehr Punkte als eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes angesehen (4). Eine Veränderung um mehr als zwei Punkte in der NIHSS stellt laut einer Publikation von Harrison et al. eine klinisch frühe Verbesserung oder Verschlechterung dar (23). Somit stellt eine Erhöhung der NIHSS um vier oder mehr Punkte als Schwelle für eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes, wie der Endpunkt in der ANNEXA-4 Studie erhoben wurde, eine konservativere Auswertung dar.

### *Patientenrelevanz*

Die Verhinderung von schweren neurologischen Schädigungen bei intrakraniellen Blutungen ermöglicht die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (50).

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Dort wurden neurologische Symptome wie Bewusstseinsstörungen generell als patientenrelevant beurteilt.

### ***Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ erhoben haben.

Bei den Studien von Gerner et al. (17) und Purruicker et al. (18) wurde die mRS nach 90 Tagen und damit zu einem erheblich späteren Zeitpunkt als in der ANNEXA-4 Studie erhoben. In der Studie von Purruicker et al. (18) wurde zudem die NIHSS nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Behandlung erfasst. Die Ergebnisse dazu liegen in der Publikation jedoch nicht vor. Aufgrund der abweichenden Erhebungszeiträume bzw. der nicht dargestellten Ergebnisse werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht für den historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

### ***Notwendigkeit von Bluttransfusionen in der ANNEXA-4 Studie***

#### *Operationalisierung*

Die Notwendigkeit von Bluttransfusionen wurde in der ANNEXA-4 Studie mit dem Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ und dem Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion“ erfasst. Gründe für die Gabe eine Bluttransfusion war ein Hämoglobinwert von  $< 8,0 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1 \text{ g/dl}$ ) (4).

Die Analyse der Endpunkte erfolgt auf Basis der folgenden Populationen:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Die Ergebnisse werden neben der Gesamtpopulation (Efficacy-Population, Safety-Population) zudem für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen.

#### *Validität*

Die Gabe von Bluttransfusionen erfolgt, wenn der Hämoglobinwert auf  $< 8$  g/dl sinkt (4). Die Erhebung der Endpunkte zur Notwendigkeit von Bluttransfusionen ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Ein starker Blutverlust, der Bluttransfusionen notwendig macht, kann für den Patienten lebensbedrohlich sein. Trotz hoher Sicherheit der Bluttransfusionen, kann ein grundsätzliches Infektionsrisiko durch die Gabe von Blutprodukten nicht vollständig ausgeschlossen werden (25). Zudem kann die Verfügbarkeit von kompatiblen Blutprodukten eingeschränkt sein. Bei versehentlicher Gabe von nicht-kompatiblen Blutprodukten können schwerwiegende immunologische Reaktionen die Folge sein. Somit ist das Ausbleiben von Bluttransfusionen als patientenrelevant zu bewerten.

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Der G-BA hält es insbesondere für patientenrelevant, ob es zu einer Veränderung des Blutungsereignisses kommt (2).

***Notwendigkeit von Bluttransfusionen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Die Endpunkte „Anzahl an Patienten, die vor Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ und „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“ wurden in keiner der eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben.

In acht Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach der Behandlung zu abweichenden oder unbekanntem Erhebungszeiträumen erhoben. In der Studie von Müller et al. (46) wurde die Notwendigkeit von Bluttransfusionen unter Therapie mit 4F-PPSB während des Krankenhausaufenthalts erhoben. In der Studie von Schenk et al. (13) wurde die Notwendigkeit von Bluttransfusionen unter Therapie mit 4F-PPSB bis 24 Stunden nach der Behandlung erfasst. In den anderen Studien lag kein expliziter Erhebungszeitraum vor (12, 14, 27, 41, 45, 48).

In sechs Studien wurde die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten angegeben (12, 14, 27, 41, 45, 46).

Gründe und Kriterien für die Notwendigkeit der Bluttransfusionen gehen aus den Publikationen zu den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hervor.

***Auftreten von erneuten Blutungen in der ANNEXA-4 Studie******Operationalisierung***

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde definiert als Blutungen an derselben anatomischen Stelle bei Studienteilnehmern innerhalb von 24 Stunden nach der initialen Andexanet alfa Behandlung und nach einer anfänglich guten/sehr guten Hämostase (4).

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der folgenden Populationen:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)
- Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden

Die Ergebnisse werden neben der Gesamtpopulation (Efficacy-Population, Safety-Population) zudem für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.

In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.

#### *Validität*

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde durch die Dokumentation der Blutungsstelle, Zeit bis zur erneuten Blutung und der Behandlung erfasst. Das Auftreten von erneuten Blutungen wurde durch ein unabhängiges EAC bewertet (4) und ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Das therapeutische Ziel von Andexanet alfa ist eine Aufhebung der Wirkung der Faktor-Xa-Hemmung und damit die Ermöglichung einer dauerhaften Stillung der betreffenden Blutung. Erneute Blutungen bei Patienten nach einer Andexanet alfa Behandlung stellen eine schwere Komplikation dar und erhöhen die Gefahr einer lebensbedrohlichen Situation. Deshalb ist die Verbesserung des Gesundheitszustands durch die Vermeidung von erneuten Blutungen gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (50).

Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Dort wurde das Auftreten von erneuten Blutungen (in Abhängigkeit der Schwere der Blutung) als patientenrelevant eingestuft.

#### ***Auftreten von erneuten Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ und einer anfänglich guten/sehr guten Hämostase wurde in keiner Studie erhoben.

In den Studien von Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beynon et al. (28) und Schenk et al. (13) wurde jedoch das Auftreten erneuter Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben. In der Studie von Arachillage et al. (27) erfolgte die Erhebung des Auftretens erneuter Blutungen bei Studienteilnehmern unter Therapie mit PPSB nach 48 Stunden und 30 Tagen nach der Behandlung. In der Studie von Berger et al. (19) wurde das Auftreten erneuter Blutung über einen Beobachtungszeitraum von drei Tagen nach der Behandlung mit 4F-PPSB erhoben. Das Auftreten von erneuten Blutungen wurde in der Studie von Schenk et al. (13) über einen Erhebungszeitraum von 30 Tagen beobachtet. In der Studie von Beynon et al. (28) lagen keine Angaben zum Erhebungszeitraum von notwendigen Bluttransfusionen nach der Behandlung mit PPSB vor.

Das Auftreten erneuter Blutungen wurde in den Studien abweichend von der ANNEXA-4 Studie nicht für Studienteilnehmer mit einer anfänglichen guten/sehr guten Hämostase dargestellt, sondern für die Gesamtpopulation. Insgesamt liefern die Publikationen keine detaillierten Kriterien zur Operationalisierung des Auftretens der erneuten Blutungen. Berger et al. (19) bewerteten das Auftreten von erneuten Blutungen anhand von bildgebenden Verfahren. In der Studie von Beynon et al. (28) erfolgte die Beurteilung von erneuten Blutungen anhand von einem kranialen CT. Das kraniale CT wurde nur bei 73 % der Gesamtpopulation erhoben. In der Studie von Arachillage et al. (27) und Schenk et al. (13) wurden keine Angaben zur Erhebung des Auftretens von erneuten Blutungen dargestellt.

In der Studie von Testa et al. (49) wurde ebenfalls das Auftreten von erneuten Blutungen erhoben. Der Erhebungszeitraum umfasste sechs Monate und der Anteil an Studienteilnehmern mit erneuten Blutungen wurde abweichend von der ANNEXA-4 Studie nur bei Studienteilnehmern mit einer Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie dargestellt. Für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie wird daher die Studie von Testa et al. für den Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen“ nicht herangezogen.

#### ***Nebenwirkungen in der ANNEXA-4 Studie***

Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte in der ANNEXA-4 Studie anhand folgender Endpunkte:

- jegliche UE
- jegliche SUE
- UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich)
- UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen
- alle UE von besonderem Interesse
- thrombotische Ereignisse

#### ***Operationalisierung***

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 18.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) dargestellt. Bei der Detaildarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten UEs ( $\geq 5\%$ ) dargestellt. Für SUE erfolgte die Detaildarstellung bei den häufigsten SUE ( $\geq 1\%$ ). Die UEs wurden vor, während, bis zwölf Stunden sowie 72 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa und an der Follow-up Visite an Tag 30 in der ANNEXA-4 Studie erhoben (21).

Ein UE ist jedes nicht erwünschte Ereignis oder jedes nachteilige Vorkommnis, das einem Teilnehmer während des Studienverlaufs oder in der vom Protokoll festgelegten Zeit nach Beendigung der Studie widerfährt, unabhängig davon, ob dieses Ereignis durch das Studienpräparat bedingt ist oder nicht. SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern oder ein medizinisch wichtiges Ereignis, das den Patienten gefährdet und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich macht, um ein SAE zu vermeiden (4).

Die Schweregrade der UE wurde anhand folgender Kriterien beurteilt (4):

- leicht: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, die mühelos toleriert werden können
- moderat: hinreichende Beschwerden, um Interferenzen mit den normalen Alltagsaktivitäten zu verursachen
- schwer: Unfähigkeit normale Alltagsaktivitäten auszuführen
- lebensbedrohlich: unmittelbares Risiko des Todes beim Auftreten der Reaktion

UE von besonderem Interesse sind in der ANNEXA-4 Studie thrombotische oder embolische Ereignisse jedes Schweregrades sowie schwere oder schwerwiegende Reaktionen auf die Infusion. Thrombotische Ereignisse werden wie folgt eingeteilt: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, arterielle systemische Embolie, vorübergehenden Durchblutungsstörung (21).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Studienteilnehmer an der Gesamtpopulation, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten sind, dargestellt. Die Sicherheitsanalysen werden für die Safety-Population dargestellt. Neben der gesamten Safety-Population werden die Ergebnisse auch für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrige und hohe Dosierung) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.

#### *Validität*

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (data safety monitoring board, DSMB) überprüfte alle Sicherheitsdaten während der Studie alle sechs Monate. Darüber hinaus wurden die Sicherheitsdaten laufend vom Sponsor überprüft. Das Vorliegen von thrombotischen Ereignissen wurde durch das EAC beurteilt (4).

#### *Patientenrelevanz*

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Zudem ist das Auftreten von UE und SUE per se als patientenrelevant anzusehen. Für Andexanet alfa hat am 17.06.2019 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-078) (2). Dort wurden Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft.

### ***Nebenwirkungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen wurde in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur das Auftreten von thrombotischen Ereignissen berichtet. Es werden im folgenden nur Studien mit einem Erhebungszeitraum der thrombotischen Ereignisse über 30 Tage berücksichtigt, da diese Studien einen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ermöglichen.

Die Erhebung von thrombotischen Ereignissen (30 Tage) erfolgte in der Studie von Arachillage et al. (27), Engelbart et al. (42), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schenk et al. (13) und Schulman et al. (14).

In der Studie von Arachillage et al. (27) und in der Studie von Majeed et al. (12) wurde unter thrombotischen Ereignissen das Auftreten von arteriellen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, arterielle Thromboembolie) oder venösen Thromboembolien (tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) nach der Behandlung mit PPSB erfasst. In der Studie von Milling et al. (45) wurde unter thrombotischen Ereignissen Schlaganfälle, systemische Embolie, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie nach der Behandlung individueller Maßnahmen erfasst. Thrombotische Ereignisse umfassten in der Studie von Engelbart et al. (42) tiefe Venenthrombose, Myokardinfarkt, pulmonale Embolie und ischämischer Schlaganfall. In der Studie von Schulman et al. (14) zählten zu den thrombotischen Ereignissen symptomatisch tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall, Thrombose der Herzklappe oder Herzkammer, symptomatisch periphere arterielle Thrombose und Myokardinfarkt, die nach der Behandlung mit PPSB erfasst wurden. Bei Schenk et al. (13) lagen keine Angaben zu der Definition von thrombotischen Ereignissen vor. Eine Beurteilung der thrombotischen Ereignisse anhand eines unabhängiges EAC, wie in der ANNEXA-4 Studie, erfolgte nur in der Studie von Schulman et al. (14). In der Studie von Majeed et al. (12) wurde die Sicherheit anhand eines Datenüberwachungskomitee überwacht.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden.

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Der Bewertung liegt nur einer Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

---

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sensitivitätsanalysen wurde durchgeführt, um eine Robustheit der Ergebnisse aus der primären Analyse zu bewerten. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen bei einer Subgruppe von besonderem Interesse (Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen) durchgeführt.

In der ANNEXA-4 Studie sind für die beiden primären Endpunkte „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ und „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ folgende Sensitivitätsanalysen relevant:

#### **Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa**

In der ANNEXA-4 Studie wurde der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ zusätzlich in der Subgruppe von besonderem Interesse untersucht:

- Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.

#### **Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa**

Um die Konsistenz der Ergebnisse der Primäranalyse zu überprüfen, wurde in der ANNEXA-4 Studie der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ zusätzlich in folgender Population untersucht:

- Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)

Zudem wurde das „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ in der Subgruppe von besonderem Interesse untersucht:

- Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Rahmen der Dossier-Erstellung werden Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Die in der VerfO geforderten Subgruppenanalyse zu Geschlecht, Alter sowie Zentrums- und Ländereffekte (hier: Region) wurden durchgeführt. In die Studie wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die schwere Blutungen gemäß den ISTH-Kriterien aufweisen. Aus diesem Grund wurde keine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. -stadium durchgeführt.

Interaktions- und Homogenitätstests wurden nicht durchgeführt, da es sich bei der ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt. Eine Subgruppenanalyse wurde

nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (5).

Die Reihenfolge der dargestellten Endpunkte entspricht der Reihenfolge der Darstellung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.3.3. Die Ergebnisse werden nach den Eigenschaften aus Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Subgruppenanalyse der ANNEXA-4 Studie

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Subgruppenanalyse</b>
Alter	< 65 Jahre 65 – 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	weiblich männlich
Abstammung	Weiß Schwarz oder Afroamerikanisch andere fehlend
Region	Nordamerika Europa
Faktor-Xa-Inhibitor	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban Enoxaparin
Blutungsstelle	gastrointestinale Blutungen intrakranielle Blutungen andere Blutungen
eGFR	≥ 50 ml/min < 50 ml/min fehlend
Generation von Andexanet alfa	Generation 1 Generation 2
Dosis von Andexanet alfa	niedrige Dosis (400 mg Bolus und 480 mg Infusion) hohe Dosis (800 mg Bolus und 960 mg Infusion)
Quelle: Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2.3.2)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
18-513 (NCT03661528) <sup>a</sup>	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	30 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andexanet alfa</li> <li>• Standard of Care</li> </ul>
18-513 (EudraCTR: 2018-002620-17) <sup>a</sup>	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	30 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andexanet alfa</li> <li>• Usual of Care</li> </ul>
<p>a: Zu der Studie 18-513 liegen noch keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand: 18.07.2019

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
18-513 (NCT03661528)	Zu der Studie 18-513 liegen noch keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
18-513 (EudraCTR: 2018-002620-17)	Zu der Studie 18-513 liegen noch keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

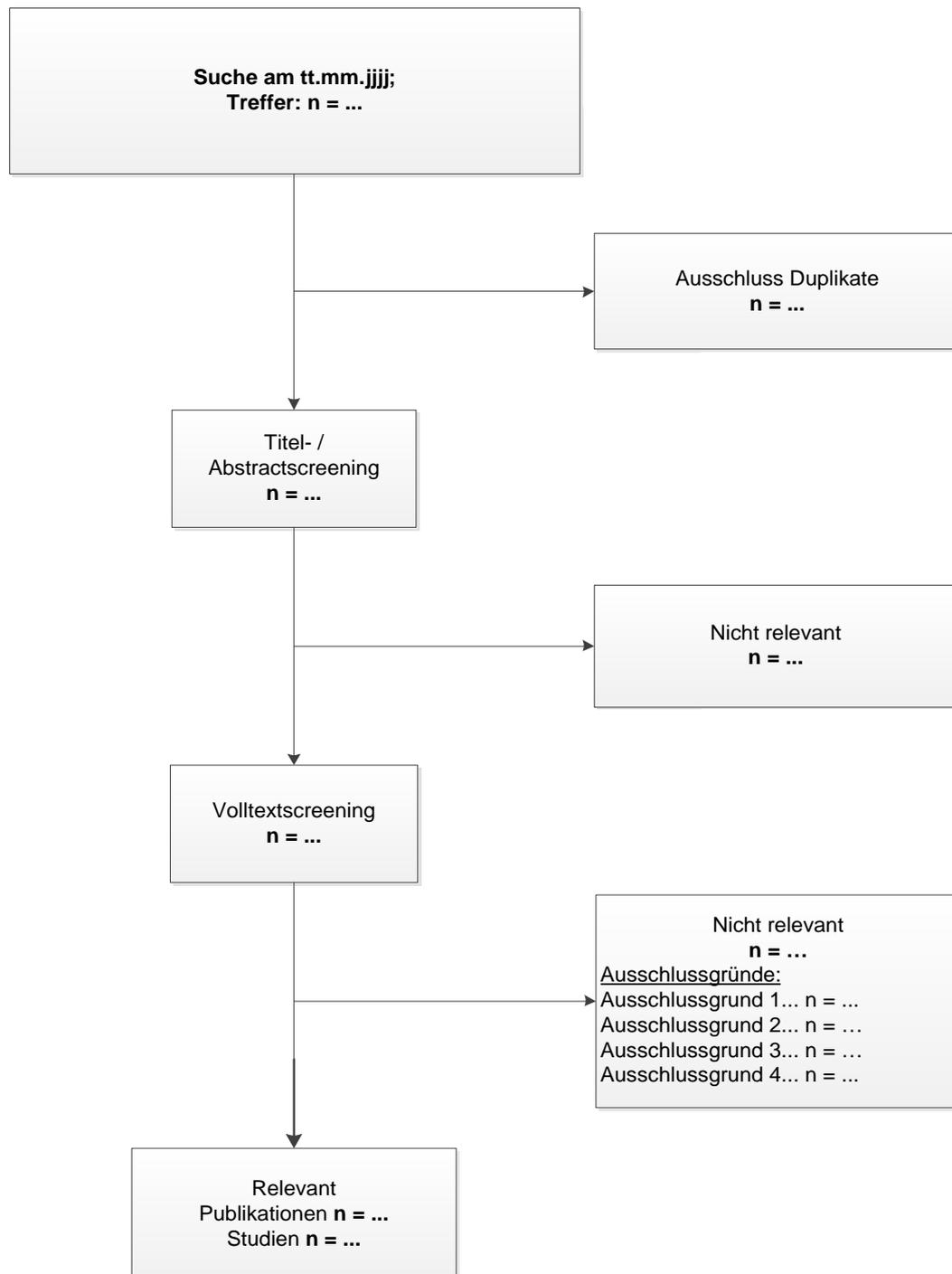
#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*



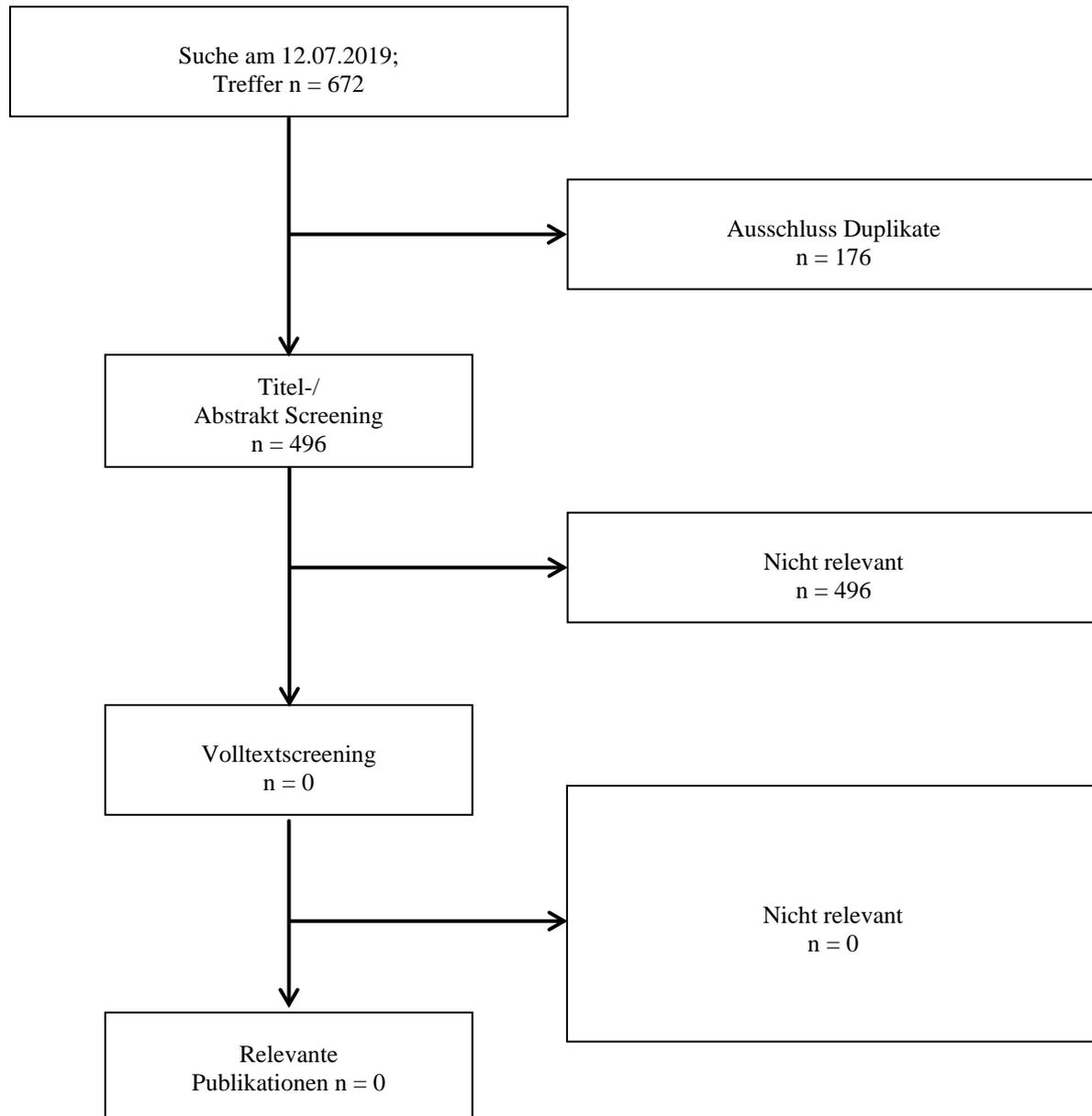


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 12.07.2019 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 672 Treffer, wobei 176 Duplikate enthalten waren, sodass nach der Duplikateliminierung 496 Treffer verblieben. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der 496 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, wurde kein Treffer als relevant eingestuft. Eine Volltextsuchung war deshalb nicht notwendig.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
18-513 <sup>b</sup> (NCT03661528)	ClinicalTrials.gov: (69) WHO ICTRP: (70)	ja	nein	laufend
18-513 <sup>b</sup> (EudraCTR: 2018-002620-17)	EU Clinical Trials Register: (71) PharmNet.Bund: (72)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  b: Zu der Studie liegen noch keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Durch die Studienregistersuche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die Studie 18-513 identifiziert. Bisher liegen zu dieser Studie jedoch noch keine Daten vor, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 18.07.2019

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde.

#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
nicht zutreffend						

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
nicht zutreffend			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
14-505 ANNEXA-4 (NCT02329327)	ja	ja	laufend	30 Tage	• Andexanet alfa <sup>b</sup>
18-513 (NCT03661528) <sup>a</sup>	nein	ja	laufend	30 Tage	• Andexanet alfa • Standard of Care
18-513 (EudraCTR: 2018-002620-17) <sup>a</sup>	nein	ja	laufend	30 Tage	• Andexanet alfa • Usual of Care

a: Bisher liegen noch keine Ergebnisse zu dieser Studie vor.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen: 18.07.2019

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-38 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
18-513 (NCT03661528)	Laufende Studie Bisher liegen noch keine Ergebnisse zu dieser Studie vor.
18-513 (EudraCTR: 2018-002620-17)	Laufende Studie Bisher liegen noch keine Ergebnisse zu dieser Studie vor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

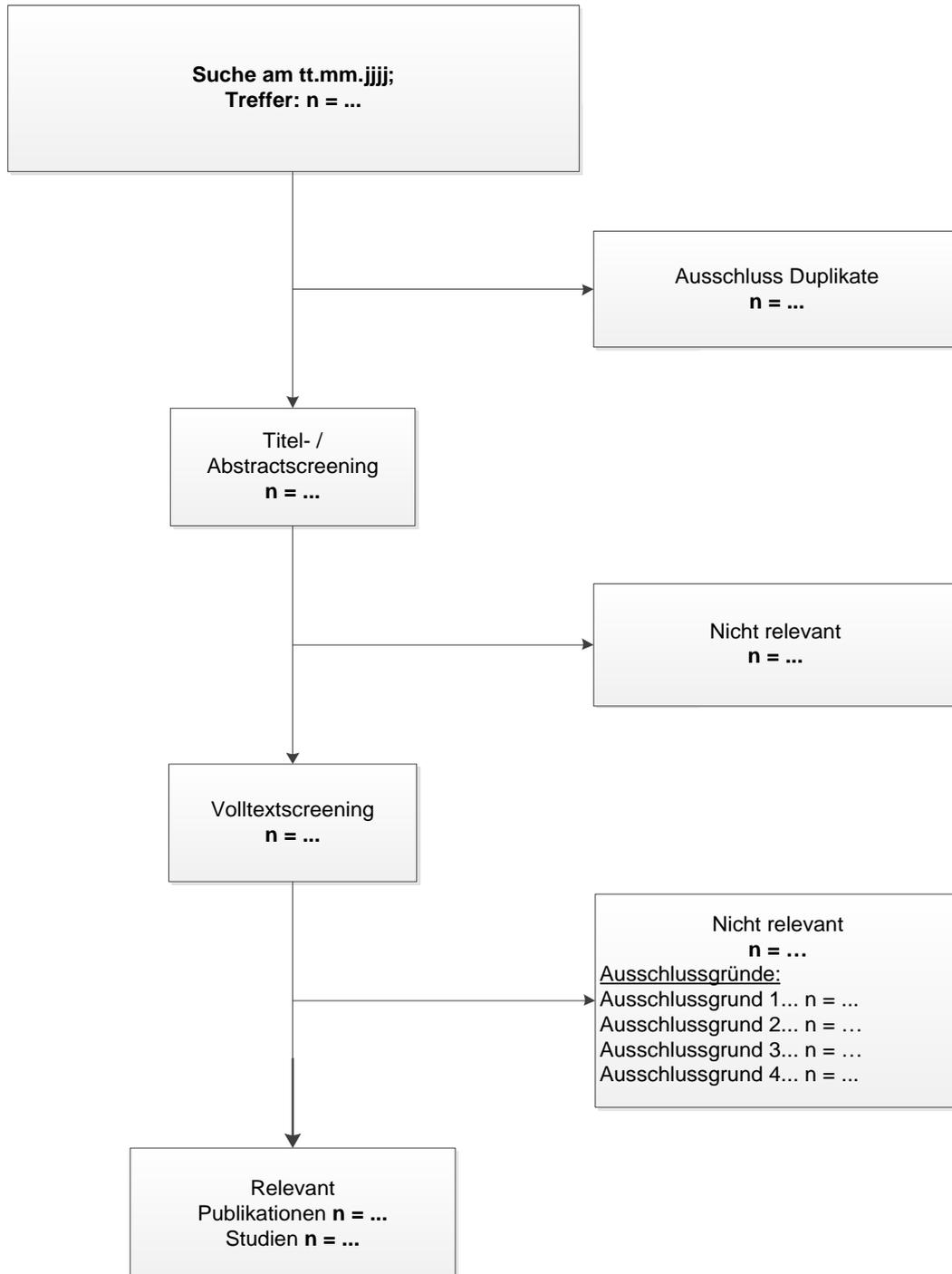
*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach*

*Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*



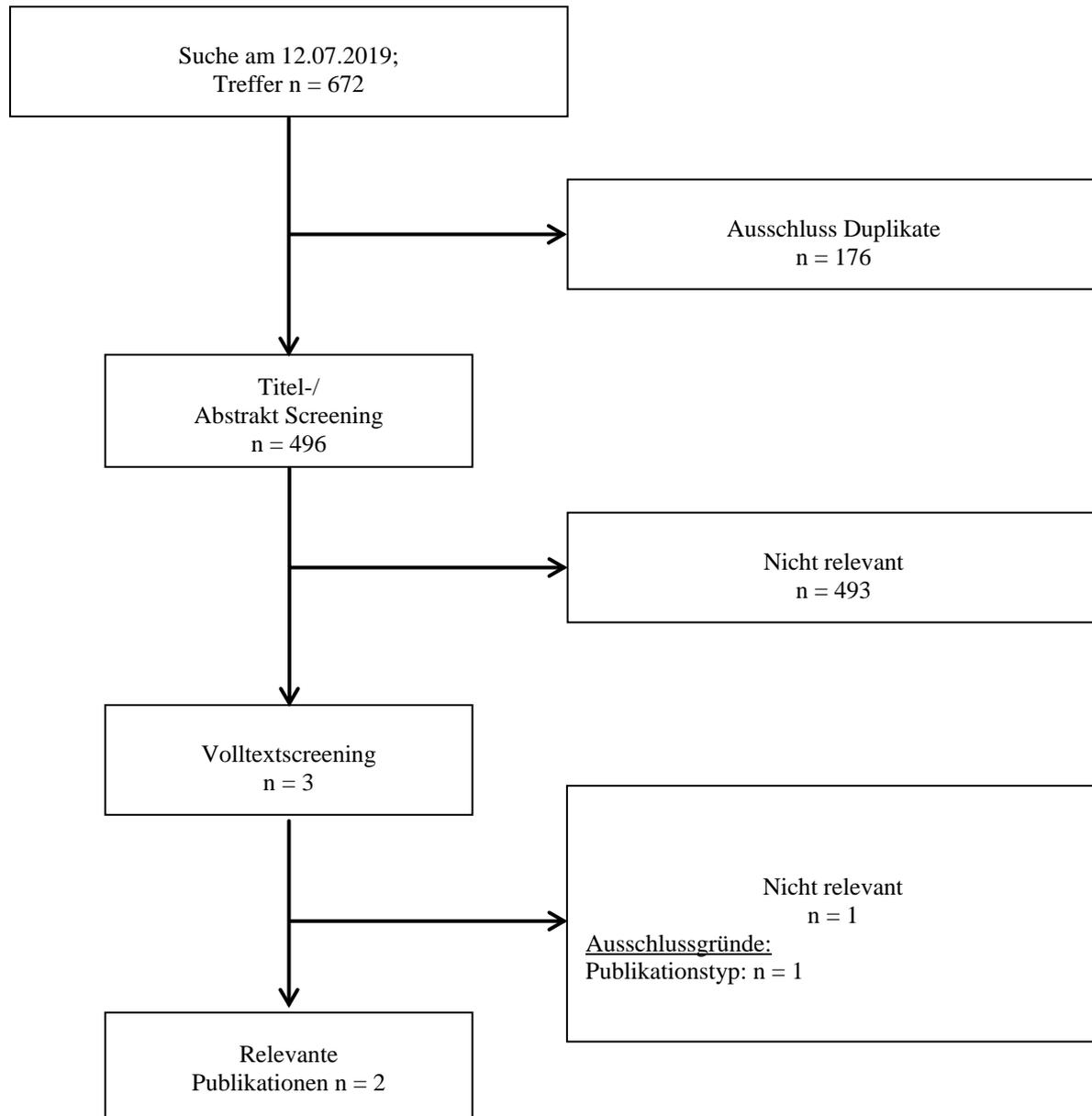


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel (Andexanet alfa)

Die am 12.07.2019 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 672 Treffer, wobei 176 Duplikate enthalten waren, sodass nach der Duplikateliminierung 496 Treffer verblieben. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der 496 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, war eine Volltextsuchung in drei Fällen notwendig. Insgesamt wurden zwei Treffer als relevant eingestuft.

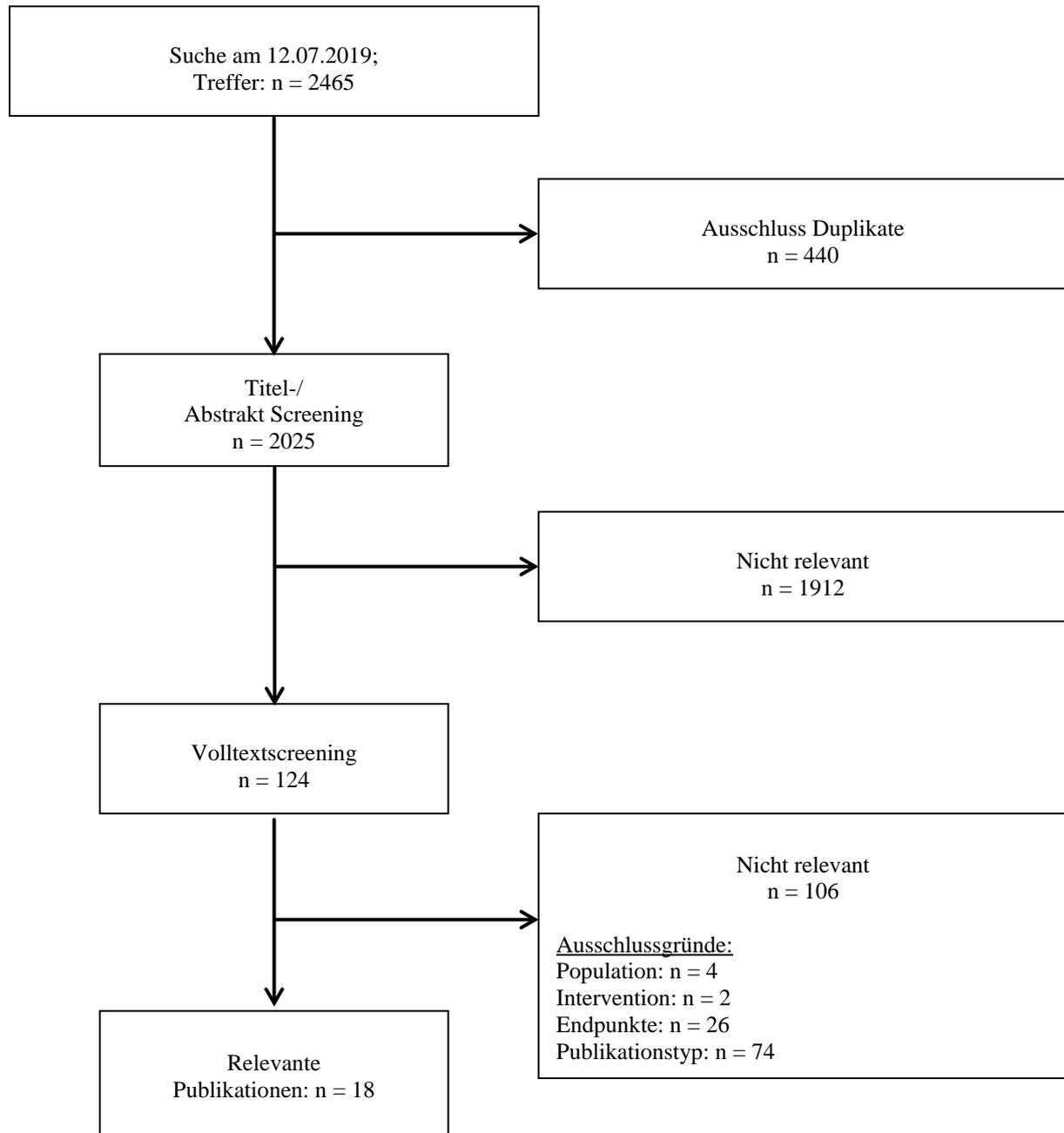


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Die am 12.07.2019 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 2465 Treffer, wobei 440 Duplikate enthalten waren, sodass nach der Duplikateliminierung 2025 Treffer verblieben. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der 2025 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, war eine Volltextsichtung in 124 Fällen notwendig. Insgesamt wurden 18 Treffer als relevant eingestuft.

#### **4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
14-505 ANNEXA-4 (NCT02329327)	ClinicalTrials.gov: (73) EU Clinical Trials Register: (74) WHO ICTRP: (75) PharmNet.Bund: (76)	ja	ja	laufend
18-513 (NCT03661528)	ClinicalTrials.gov: (69) WHO ICTRP: (70)	nein	nein	laufend
18-513) (EudraCTR: 2018-002620-17)	EU Clinical Trials Register: (71) PharmNet.Bund: (72)	nein	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 18.07.2019

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
14-505 ANNEXA-4 (NCT02329327)	ja	ja	nein	ja (6)	ja ClinicalTrials.gov: (73) EU Clinical Trials Register: (74) WHO ICTRP: (75) PharmNet.Bund: (76)	ja (77, 78)
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
Allison et al.	nein	nein	nein	nein	nein	ja (41)
Arachillage et al.	nein	nein	k. A	nein	nein	ja (27)
Berger et al.	nein	nein	nein	nein	nein	ja (19)
Beyer- Westendorf et al.	nein	nein	ja	nein	ja ClinicalTrials.gov: (79) WHO ICTRP: (80)	ja (8)
Beynon et al.	nein	nein	k. A	nein	nein	ja (28)
Engelbart et al.	nein	nein	nein	nein	nein	ja (42)
Gerner et al.	nein	nein	ja	nein	ja ClinicalTrials.gov: (81) WHO ICTRP: (82)	ja (17)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Green et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (43)
Harrison et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (44)
Majeed et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (12)
Milling et al.	nein	ja	nein	nein	nein	ja (45)
Müller et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (46)
Purrucker et al.	nein	nein	ja	nein	ja ClinicalTrials.gov: (83) WHO ICTRP: (84)	ja (18)
Schenk et al.	nein	nein	ja	nein	ja EU Clinical Trials Register: (85)	ja (13)
Schulman et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (14)
Sholzberg et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (47)
Smith et al.	nein	nein	nein	nein	nein	ja (48)
Testa et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja (49)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante ANNEXA-4 Studie herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine 30-tägige einarmige Phase-III-Studie.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1). Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Tabelle 4-42), die Intervention (Tabelle 4-44) und der Studienpopulation (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-48) wird nachfolgenden dargestellt. Es werden ausschließlich die für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant identifizierten Endpunkte dargestellt.

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Angaben zur Charakterisierung der ANNEXA-4 Studie wurden dem Studienprotokoll (4) und Studienbericht (6) der ANNEXA-4 Studie entnommen.

#### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Zur Einordnung des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa in den aktuellen therapeutischen Kontext werden ergänzend 18 Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezogen. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4-43), die Interventionen (Tabelle 4-45) und die Studienpopulationen (Tabelle 4-47, Tabelle 4-49)

werden nachfolgend dargestellt. Es werden nur patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die auch in der ANNEXA-4 Studie erhoben werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>14-505 ANNEXA-4 Studie</b>						
14-505 ANNEXA-4 Studie	einarmig, nicht randomisiert, unverblindet	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsene Patienten</li> <li>• Behandlung mit FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin)</li> <li>• akute schwere Blutung</li> <li>• eine Aufhebung der Antikoagulation ist erforderlich</li> </ul>	Screening: N = 375  Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 352  Safety-Population <sup>a</sup> : N = 352  Studienteilnehmer (Safety-Population), die das Follow-up abgeschlossen haben: N = 351  Efficacy-Population <sup>b</sup> : N = 254  Efficacy-Evaluable-Population <sup>c</sup> : N = 249	Screening-Phase: < 1 Tag Behandlungsphase: < 1 Tag Nachbehandlungsphase: < 1 Tag Follow-up: bis Tag 30	63 Studienzentren in Nordamerika und Europa 1/2015 – jetzt	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ binäre Analyse zur Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf</li> </ul> </li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						<p>Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ binäre Analyse zur Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ binäre Analyse zur Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Notwendigkeit von Bluttransfusionen             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Infusion eine Bluttransfusion erhalten haben</li> <li>○ Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient (vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Infusion)</li> </ul> </li> <li>● Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30-Tage Mortalität</li> <li>○ Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>○ Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> <li>○ unerwünschte Ereignisse<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul>

a: Die Safety-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mit Andexanet alfa behandelt wurden.  
 b: Die Efficacy-Population umfasst Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin)  
 c: Die Efficacy-Evaluable Population umfasst alle Studienteilnehmer der Efficacy-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte.  
 d: unerwünschte Ereignisse beinhaltet eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE; jegliche SUE; UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse und thrombotische Ereignisse.  
 Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6).  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
Allison et al.	retrospektive Beobachtungsstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 33	Dauer des Krankenhausaufenthaltes: 7,1 Tage (IQR: 3,2 – 12,2)	1 Krankenhaus in den USA 5/2013 – 6/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum)<sup>b</sup></li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul>
Arachillage et al.	retrospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 344	30 Tage	1 Krankenhaus in UK 1/2016 – 4/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 48 Stunden und 30 Tagen)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Berger et al.	retrospektive Studie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 216	14 Tage	1 Krankenhaus in den USA 3/2014 – 12/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach drei Tagen)</li> </ul>
Beyer-Westendorf et al.	prospektives Register	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 1775	90 Tage	NOAC Register im Verwaltungsbezirk Dresden (Sachsen) in Deutschland 10/2011 – 12/2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> </ul>
Beynon et al.	retrospektive Studie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 55	30 Tage	1 Therapiezentrum in Deutschland 9/2011 – 3/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Engelbart et al.	retrospektive Fallserienstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 42	Dauer des Krankenhausaufenthalts (Zeitraum unbekannt)	1 Krankenaus in den USA 1/2014 – 4/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum) <sup>b</sup></li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>
Gerner et al.	retrospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrazerebralen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 146	3 Monate	19 Hochschulzentren in Deutschland 01/2011 – 12/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Erhebung nach 90 Tagen) <sup>b</sup></li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> </ul>
Green et al.	prospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 421	30 Tage	32 Krankenhäuser in UK 10/2013 – 8/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Tage-Mortalität</li> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Erhebung schnellstmöglich bis zwei Tage nach der Behandlung)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Harrison et al.	retrospektive, Beobachtungsstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Faktor-Xa-Inhibitoren oder Vitamin-K-Antagonisten</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 42	Dauer des Krankenhausaufenthalts (~ 7 Tage)	9 Krankenhäusern in den USA 07/2013 – 12/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum) <sup>b</sup></li> </ul>
Majeed et al.	prospektive, Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 84	30 Tage	25 Studienzentren in Schweden 01/2014 – 10/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Milling et al.	retrospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Enoxaparin</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 56	30 Tage	5 Krankenhäuser in den USA 01/2014 – 04/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>
Müller et al.	retrospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: 346 Patienten	Dauer des Krankenhausaufenthalts (117,6 Stunden [72-227 Stunden])	1 Krankenhaus in der Schweiz 06/2012 – 07/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> </ul>
Purrucker et al.	prospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit intrazerebralen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 61	90 Tage	38 Schlaganfallzentren in Deutschland 02/2012 – 12/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung zwischen drei und 72 Stunden)</li> <li>• Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Erhebung nach 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 90 Tagen) <sup>b</sup></li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Schenk et al.	prospektive, unverblindete Beobachtungsstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer lebensbedrohlichen Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 13	30 Tage	1 Krankenhaus in Österreich 08/2014 – 10/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 30 Tagen)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>
Schulman et al.	prospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 66	30 Tage	9 Krankenhäuser in Kanada 07/2014 – 07/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Sholzberg et al.	retrospektive Fallserienstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Blutungen</li> <li>• Behandlung mit Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 26	Dauer des Krankenhausaufenthalts (11 Tage [1 – 90 Tage])	5 Krankenhäuser in Kanada 01/2011 – 12/2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> </ul>
Smith et al.	retrospektive Beobachtungsstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Patienten: N = 31	Dauer des Krankenhausaufenthalts (7,2 Tage)	1 Krankenhaus in den USA 07/2014 – 05/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul>
Testa et al.	prospektive Kohortenstudie	<u>Studienteilnehmer:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen</li> <li>• Behandlung Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban</li> </ul>	Eingeschlossene Patienten: N = 117	6 Monate	15 Studienzentren in Europa, USA und Asien 01/2015 – 12/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden) <sup>b</sup></li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach sechs Monaten) <sup>b</sup></li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
--------	--	--	---	--	--------------------------------------	--

a: Es werden nur patientenrelevante Endpunkte der ANNEXA-4 Studie dargestellt.

b: Der Endpunkt wird aufgrund der abweichenden Operationalisierung nicht für den historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention Andexanet alfa <sup>a</sup>	Vorbehandlung	Begleittherapie
<b>14-505 ANNEXA-4 Studie</b>			
14-505 ANNEXA-4 Studie	<p><u>Niedrige Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>initialer Bolus: 400 mg (Zielbereich: 30 mg/min)</li> <li>kontinuierliche Infusion: 480 mg (4 mg/min)</li> </ul> <p><u>Hohe Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>initialer Bolus: 800 mg (Zielbereich: 30 mg/min)</li> <li>kontinuierliche Infusion: 960 mg (8 mg/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutprodukte (Erythrozyten)</li> <li>Thrombozytentransfusion</li> <li>systemische Antifibrinolytika (z. B. ε-Aminocaprinsäure, Tranexamsäure) und andere systemische hämostatische Mittel</li> <li>lokale hämostatische Mittel (z. B. mikrofibrilläres Collagen, auf Chitosan basierende Produkte) und topische Vasokonstriktoren (z. B. Epinephrin)</li> </ul> <p>Die Gabe von Vollblut und Prokoagulanzen wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden vermieden, es sei denn, sie waren zur Behandlung der Studienteilnehmer notwendig.</p> <p>Folgende Arzneimittel wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Andexanet alfa <sup>a</sup>	Vorbehandlung	Begleittherapie
			<p>Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden vermieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogel, Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])</li> </ul> <p>Wenn eine Blutung durch Andexanet alfa nicht unter Kontrolle gebracht werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-oder 4-Faktor PPSB</li> <li>• aktiviertes PPSB</li> <li>• rekombinanter Faktor VIIa</li> <li>• Plasma</li> <li>• gefrorenes Frischplasma</li> </ul>
<p>a: Der Studienteilnehmer erhält Andexanet alfa als intravenösen Bolus für ca. 15 bis 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion für 120 Minuten. Die Dosis von Andexanet alfa ist abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors.                  Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6).                  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>			
Allison et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB-Gabe (35 Einheiten/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionen (frisches, gefrorenes Plasma; Erythrozytenkonzentrat oder Thrombozyten)</li> </ul>
Arachillage et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB-Gabe und -Dosis nach Ermessen des zuständigen Arztes; mediane Dosis:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gesamte Studienpopulation: 2000 Einheiten [1000 – 4500 Einheiten]</li> <li>○ Apixaban-behandelte Studienteilnehmer: 25,0 Einheiten/kg [18,5 – 43,0 Einheiten/kg]</li> <li>○ Rivaroxaban-behandelte Studienteilnehmer: 26,8 Einheiten/kg [16,7 – 50,0 Einheiten/kg]</li> <li>○ Warfarin-behandelte Studienteilnehmer: 25,8 Einheiten/kg [16,8 – 44,3 Einheiten/kg]</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranexamsäure</li> <li>• Transfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten, gefrorenes Frischplasma)</li> </ul>
Berger et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB (Kcentra®) (25 Einheiten/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion mit Thrombozyten</li> <li>• Gabe andere Blutprodukte (Erythrozyten, Plasma, Kryopräzipitat, Fibrinogenkonzentrat) war möglich und musste dokumentiert werden</li> <li>• Gabe weiterer hämostatischer Mittel (Desmopressin, Protamin, Vitamin K, 3F-PPSB, aktiviertes 4F-PPSB) war möglich und musste dokumentiert werden</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
Beyer-Westendorf et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB</li> <li>• Transfusionen</li> <li>• antithrombozytäre Therapie</li> <li>• nichtsteroidalen Antirheumatika</li> <li>• Vitamin K</li> <li>• rekombinanter Faktor VII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxaban</li> </ul>	k. A.
Beynon et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB in verschiedenen Dosierungen nach Ermessen des Prüfarztes (2000 Einheiten [500 – 3500 Einheiten]); primär wurden die Leitlinienempfehlungen von 25 Einheiten/kg Körpergewicht befolgt</li> <li>• Tranexamsäure (Cyclokapron®)</li> <li>• Transfusionen von Blutprodukten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	k. A.
Engelbart et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aPPSB (FEIBA) (verschiedene Dosierungen in der Dosierungsspanne von 25 - 50 Einheiten/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranexamsäure</li> <li>• Vitamin K</li> <li>• gefrorenes Frischplasma</li> <li>• PPSB</li> <li>• Thrombozyten</li> <li>• chirurgische Eingriffe</li> </ul>
Gerner et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB (verschiedene Dosierungen)</li> <li>• gefrorenes Frischplasma</li> <li>• Thrombozytenkonzentrate</li> <li>• Tranexamsäure</li> <li>• aktivierter Faktor VII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
Green et al.	<p>Art und Dosis der Therapie sowie die Anwendung unterstützender Maßnahmen lag im Ermessen des zuständigen Arztes. Häufigste Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Bluttransfusion (Erythrozyten, gefrorenes Frischplasma, Thrombozyten, Kryopräzipitat)</li> <li>• PPSB: häufig gewichtsabhängig dosiert, mediane Dosis: 35 IU/kg [25 - 49 IU/kg]</li> <li>• Tranexamsäure</li> <li>• Vitamin K</li> <li>• FEIBA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban</li> </ul>	k. A.
Harrison et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB in verschiedenen Dosierungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktor-Xa-Inhibitor oder VKA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin K bei Studienteilnehmern unter Therapie mit VKA</li> </ul>
Majeed et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB: 1500 Einheiten oder 2000 Einheiten mit einem Körpergewicht von weniger oder mehr als 65 kg (25 Einheiten/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionen (Erythrozyten, Plasma, Thrombozyten)</li> </ul>
Milling et al.	<p>Art und Dosis der Therapie sowie die Anwendung unterstützender Maßnahmen lag im Ermessen des zuständigen Arztes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• häufigste Gerinnungshemmer und Plasmaprodukte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plasmafraktion mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 1803,0 Einheiten [1690,0 – 2719,5 Einheiten]</li> </ul> </li> <li>○ gefrorenes Frischplasma <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 2,0 Einheiten [2,0 – 2,8 Einheiten]</li> </ul> </li> <li>○ Thrombozyten</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Enoxaparin</li> </ul>	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 2,0 Pools [1,8 – 3,5 Pools]</li> <li>○ PPSB           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 1740,0 Einheiten [1620,0 – 2120,0 Einheiten]</li> </ul> </li> <li>○ Vitamin K           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 7,5 mg [6,3 – 8,8 mg]</li> </ul> </li> <li>○ Protaminsulfat <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 92,5 mg [88,8 – 96,3 mg]</li> </ul> </li> <li>• häufigste unterstützende Behandlungen:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythrozytenkonzentrat               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 2,5 Einheiten [2,0 – 4,0 Einheiten]</li> </ul> </li> <li>○ Krystalloid               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediane Dosis: 1050,0 ml (1000,0 – 2000,0 ml)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• häufigste unterstützende Maßnahmen:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Endoskopie</li> <li>○ mediane Anzahl: 1,0 [1,0 – 1,8]</li> </ul> </li> </ul>		
Müller et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB: 1700 – 3000 Einheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyten-Konzentrat</li> <li>• gefrorenes Frischplasma</li> <li>• Tranexamsäure</li> <li>• Bluttransfusionen</li> </ul>
Purrucker et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB oder andere hämostatische Maßnahmen nach Ermessen des zuständigen Arztes</li> <li>○ PPSB durchschnittliche Dosis: 2390 Einheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
Schenk et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB (Beriplex®): 25 Einheiten/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulantien, Katecholamine, Antibiotika, prokoagulatorische Medikamente, Antifibrinolytika (Tranexamsäure), Tranfusionen (Erythrozyten), Fibrinogenkonzentrate</li> </ul>
Schulman et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB: 2.000 Einheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxaban und Apixaban</li> <li>• Antifibrinolytika und lokale Hämostatika waren vor der Behandlung mit PPSB erlaubt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bluttransfusionen</li> </ul>
Sholzberg et al.	<p>Art und Dosis der Behandlung lag im Ermessen des zuständigen Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aPPSB</li> <li>• PPSB</li> <li>• unterstützende hämostatische Maßnahmen: Frischplasma, Thrombozyten, Kryopräzipitat, Fibrinogenkonzentrat und nicht transfusionsbasierte Behandlungen mit Tranexamsäure, Desmopressin und Vitamin K</li> <li>• keine hämostatische Behandlung erforderlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung von unterstützenden Maßnahmen lag im Ermessen des Prüfarztes: gefrorenes Frischplasma, Thrombozyten, Kryopräzipitat, Fibrinogenkonzentrat und nicht transfusionsbasierte Behandlungen mit Tranexamsäure, Desmopressin und Vitamin K</li> </ul>
Smith et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4F-PPSB (Kcentra®): 25 Einheiten/kg oder 50 Einheiten/kg (maximale Dosis: 5000 Einheiten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban oder Rivaroxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bluttransfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten)</li> <li>• Kryopräzipitat</li> <li>• gefrorenes Frischplasma</li> </ul>
Testa et al.	<p>Behandlung nach Ermessen des zuständigen Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Behandlung</li> <li>• Symptombehandlung durch Flüssigkeitsaustausch ± Erythrozytentransfusionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Dabigatran</li> <li>• 11 % der Studienteilnehmer wurden begleitend mit antithrombozytären Arzneimitteln behandelt</li> </ul>	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Optimierte Standardtherapie	Vorbehandlung	Begleittherapie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrinolytika</li> <li>• Idarucizumab</li> <li>• PPSB ± Antifibrinolytika, Vitamin K, orale Aktivkohle</li> <li>• chirurgische Maßnahme + PPSB</li> </ul>		
<p>Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Patienteneinschluss nach Protokollversion n (%)	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung	Region n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%) <sup>d</sup>	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD) <sup>e</sup>
<b>14-505 ANNEXA-4 Studie</b>											
Safety-Population <sup>a</sup>	352	Originalprotokoll: 1 (0,3) Amendment 1: 5 (1,4) Amendment 2: 196 (55,7) Amendment 3: 11 (3,1) Amendment 4: 139 (39,5)	77,4 (10,80)	< 65 Jahre: 38 (10,8) 65 – 75 Jahre: 95 (27,0) > 75 Jahre: 219 (62,2)	165/187 (46,9/53,1)	kein Hispano-amerikaner oder Latein-amerikaner: 327 (92,9) Hispano-amerikaner oder Latein-amerikaner: 14 (4,0) unbekannt/ fehlend <sup>c</sup> : 11 (3,1)	Weiß: 307 (87,2) Schwarz oder Afro-amerikaner: 29 (8,2) andere: 7 (2,0) fehlend: 9 (2,6)	Nordamerika: 212 (60,2) Europa: 140 (39,8)	Apixaban: 194 (55,1) Rivaroxaban: 128 (36,4) Edoxaban: 10 (2,8) Enoxaparin: 20 (5,7)	gastrointestinal: 90 (25,6) intrazerebral: 227 (64,5) andere: 35 (9,9)	27,0 (5,92)
Efficacy-Population <sup>b</sup>	254	k. A.	77,1 (11,15)	< 65 Jahre: 29 (11,4) 65 – 75 Jahre: 68 (26,8) > 75 Jahre: 157 (61,8)	125/129 (49,2/50,8)	kein Hispano-amerikaner oder Latein-amerikaner: 238 (93,7) Hispano-amerikaner oder Latein-amerikaner: 6 (2,4)	Weiß: 222 (87,4) Schwarz oder Afro-amerikaner: 21 (8,3) andere: 5 (2,0) fehlend: 6 (2,4)	Nordamerika: 151 (59,4) Europa: 103 (40,6)	Apixaban: 134 (52,8) Rivaroxaban: 100 (39,4) Edoxaban: 4 (1,6) Enoxaparin: 16 (6,3)	gastrointestinal: 62 (24,4) intrazerebrale: 171 (67,3) andere: 21 (8,3)	27,0 (6,21)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Patienteneinschluss nach Protokollversion n (%)	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung	Region n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%) <sup>d</sup>	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD) <sup>e</sup>
						amerikaner: 9 (3,5) unbekannt/ fehlend <sup>c</sup> : 7 (2,8)					

a: Die Safety-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mit Andexanet alfa behandelt wurden.

b: Die Efficacy-Population umfasst Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin).

c: Vier asiatische Studienteilnehmer und drei indianische oder einheimische Studienteilnehmer aus Alaska wurden als „weitere“ aufge zählt.

d: Der Blutungstyp wurde durch ein unabhängiges EAC beurteilt.

e: Der BMI wurde in der Safety-Population nur bei 341 von 352 und in der Efficacy-Population nur bei 246 von 254 Studienteilnehmer erhoben.

Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie: Tabelle 14.1.1.1 und Tabelle 14.1.1.2 (6)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen (Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>									
Allison et al.	33	73 (14,8)	k. A.	18/15 (54,5/45,5)	k. A.	Kaukasier: 17 (51,5) Afroamerikaner: 4 (12,1) Asiaten: 1 (3) andere: 11 (33,3)	Apixaban: 6 (18,2) Rivaroxaban: 7 (81,8)	gastrointestinal: 1 (3) intrazerebral: 8 (24,2) intraabdominal: 1 (3) subarachnoidal (Aneurysma): 9 (27,2) Hämatom mit aktiver Extravasation: 1 (3) Schädel-Hirn-Trauma: 13 (39,4)	k. A.
Arachillage et al.	344	Apixaban: 72,5 (7,9) Rivaroxaban: 80,1 (7,8) Warfarin: 71,5 (14,8)	k. A.	122/222 (35,5/64,5)	k. A.	k. A.	Apixaban: 40 (11,6) Rivaroxaban: 40 (11,6)	gastrointestinal: 93 (27,0) intrazerebral: 137 (39,8) viszeral: 70 (20,3) urogenital: 7 (2) muskuloskelettal: 37 (10,8)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Berger et al.	22	79,5 (k. A.)	k. A.	11/22 (50/50)	k. A.	k. A.	Apixaban: 5 (22,7) Rivaroxaban: 15 (68,2) Dabigatran: 2 (9,1)	intraparenchymal: 7 (31,8) subdural: 7 (31,8) subarachnoidal: 7 (31,8) suprasellar: 1 (4,5)	k. A.
Beyer-Westendorf et al.	1.775	74 (14) <sup>a</sup>	k. A.	862/913 (48,6/51,4)	k. A.	k. A.	Rivaroxaban: 1775 (100)	gastrointestinal: 29 (43,9) intrakraniell: 4 (6,1) muskuloskelettal: 8 (12,1) respiratorisch: 1 (1,5) urogenital: 6 (9,1) intraokular: 5 (7,6) mediastinal: 1 (1,5) andere: 12 (18,2) <sup>c</sup>	28,5 (5,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Beynon et al.	55	78 (k. A.) <sup>a</sup>	k. A.	21/34 (38/62)	k. A.	k. A.	Apixaban: 7 (16) Rivaroxaban: 42 (76) Dabigatran: 6 (14)	subdural (akut): 10 (18) subdural (chronisch): 10 (18) subdural (chronischer Akutfall): 4 (7) intrakraniell (spontan): 10 (18) subarachnoidal (spontan): 1 (2) intrakraniell oder sub-arachnoideal (traumatisch): 18 (33)	k. A.
Engelbart et al.	42	73 (68 – 82) <sup>a</sup>	k. A.	21/21 (50/50)	k. A.	k. A.	Apixaban: 14 (33) Rivaroxaban: 23 (55) Dabigatran: 5/42 (12)	intrakraniell (traumatisch): 18 (43) intrakraniell (spontan): 12 (29) extrakraniell: 12 (29)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Gerner et al.	146	Studienteilnehmer mit Hämatomvergrößerung: 76,6 (7,3) Studienteilnehmer ohne Hämatomvergrößerung: 77,9 (7,9)	k. A.	Studienteilnehmer mit Hämatomvergrößerung: 18/31 (36,7/63,3) <sup>b</sup> Studienteilnehmer ohne Hämatomvergrößerung: 51/46 (52,6/47,4) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	Apixaban: 21 (14,4) Rivaroxaban: 110 (75,3) Dabigatran: 15 (10,3)	intrakraniell: 146 (100)	k. A.
Green et al. <sup>b</sup>	421	83 (75 – 88) <sup>a</sup>	Apixaban: < 65 Jahre: 7 (8) 65 – 74 Jahre: 12 (13) 75 – 84 Jahre: 39 (44) ≥ 85 Jahre: 31 (35) Rivaroxaban: < 65 Jahre: 29 (10) 65 – 74 Jahre: 42 (15) 75 – 84 Jahre: 96 (34) ≥ 85 Jahre: 116 (41) Dabigatran: < 65: 2 (4)	Apixaban: 35/54 (39/61) Rivaroxaban: 153/130 (54/46) Dabigatran: 24/22 (52/48) Edoxaban: k. A.	k. A.	k. A.	Apixaban: 89 (21) Rivaroxaban: 283 (67) Dabigatran: 46 (11) Edoxaban: 3 (0,7)	gastrointestinal: 186 (44,2) intrakraniell: 155 (36,8) andere: 80 (19,0)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
			65 – 74 Jahre: 6 (13) 75 – 84 Jahre: 12 (26) ≥ 85 Jahre: 26 (57) Edoxaban: k. A.						
Majeed et al.	84	75,0 (70,0 – 83,0) <sup>a</sup>	k. A.	36/48 (42,9/57,1)	k. A.	k. A.	Apixaban: 39 (46,4) Rivaroxaban: 45 (53,6)	gastrointestinal: 13 (15,5) intrazerebral: 59 (70,2) viszeral: 5 (6,0) urogenital: 4 (4,8) muskuloskelettal: 3 (3,5)	k. A.
Milling et al.	56	75,6 (11,5)	k. A.	23/33 (41/59)	weiß: 43 (77)	nicht hispanisch: 43 (77)	Apixaban: 12 (21) Rivaroxaban: 38 (68) Enoxaparin: 6 (11)	gastrointestinal: 29/56 (52) intrakraniell: 19/56 (34) andere: 8/56 (14)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Müller et al.	74	77,0 (k. A.)	k. A.	29/45 (39,2/60,8)	k. A.	k. A.	Apixaban: 5 (6,7) Rivaroxaban: 67 (90,5) Dabigatran: 1 (1,4) Edoxaban: 1 (1,4)	gastrointestinal: 24 (18,9) intrakraniell: 45 (60,8) superfiziell: 4 (5,4) Extremitäten: 2 (2,7) abdominal: 2 (2,7) thorakal: 4 (5,4) okular: 1 (1,4) retroperitoneal: 1 (1,4) Hämaturie: 1 (1,4)	k. A.
Purrucker et al.	61	76,1 (11,6)	k. A.	25/36 (41/59)	k. A.	k. A.	Apixaban: 5 (8) Rivaroxaban: 49 (80) Dabigatran: 7 (12)	intrazerebral: 61 (100)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Schenk et al.	13	80 (47 – 96) <sup>a</sup>	k. A.	5/8 (38,5/61,5)	k. A.	k. A.	Rivaroxaban: 13 (100)	gastrointestinal: 1 (7,7) intrazerebral: 6 (46,2) subdural: 4 (30,8) urogenital: 1 (7,7) nach Laparotomie: 1 (7,7)	25 (8 - 34) <sup>a</sup>
Schulman et al.	66	76,9 (10,4)	k. A.	24/42 (33/67)	k. A.	k. A.	Apixaban: 29 (44) Rivaroxaban: 37 (56)	gastrointestinal: 16 (24) intrakraniell: 36 (55) intraspinal: 2 (3) retroperitoneal: 3 (5) intramuskulär: 2 (3) traumatisch: 25 (38) andere: 7 (11)	k. A.
Sholzberg et al.	26	78 (52 – 92) <sup>a</sup>	k. A.	8/18 (31/69)	k. A.	k. A.	Rivaroxaban: 9 (33,3) Dabigatran: 18 (66,7)	gastrointestinal: 13 (50) intrakraniell: 11 (42) andere: 4 (15)	78,3 (50 - 150) <sup>a</sup>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Alter (Kategorie) n (%)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Abstammung n (%)	Faktor-Xa-Inhibitor n (%)	Blutungstyp n (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)
Smith et al.	31	74 (k. A.)	k. A.	8/23 (25,8/74,2)	Kaukasier: 28 (90,3) Afroamerikaner: 3 (9,7)	k. A.	Apixaban: 17 (54,8) Rivaroxaban: 14 (45,2)	gastrointestinal: 1 (3,2) intrakraniell: 18 (58,1) perikardial: 5 (16,1) muskuloskeletal: 4 (12,9) intraspinal: 1 (3,2) intrathorakal: 1 (3,2) Epitaxis: 1 (3,2)	k. A.
Testa et al.	117	79 (74 – 85) <sup>a</sup>	k. A.	44/73 (38/62)	k. A.	k. A.	Apixaban 32 (27,4) Rivaroxaban 51 (43,5) Edoxaban 2 (1,7) Dabigatran 32 (27,4)	gastrointestinal: 42 (35,9) intrakraniell: 53 (45,3) (intra-)muskulär: 7 (6,1) retroperitoneal: 4 (3,4) Hämaturie: 3 (2,5) retinal: 2 (1,7) perikardial: 2 (1,7) Metrorrhagie: 1 (0,9) andere: 4 (2,5)	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter (Jahre) Mittelwert (SD)</b>	<b>Alter (Kategorie) n (%)</b>	<b>Geschlecht w/m (%)</b>	<b>Ethnizität n (%)</b>	<b>Abstammung n (%)</b>	<b>Faktor-Xa-Inhibitor n (%)</b>	<b>Blutungstyp n (%)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Mittelwert (SD)</b>
<p>Tabellenspalten wurden entfernt, wenn in keiner Studie Angaben vorlagen.</p> <p>a: Der Median und IQR wird dargestellt.</p> <p>b: Angaben zu der Charakteristika stammen aus der Publikation von Green et al. 2018 (86).</p> <p>c: Angabe zum Blutungstyp bezieht sich nur auf die Population mit schweren Blutungen.</p> <p>Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Vorhofflimmern n (%)	Hyper-tonie n (%)	venöse Thrombo-embolie n (%)	tiefe Venen-thrombose n (%)	Lungen-embolie n (%)	kongestive Herz-insuffizienz n (%)	Schlag-anfall n (%)	Herz-infarkt n (%)	transitorische ischämische Attacke n (%)	schwere periphere Gefäßerkrankung n (%)
<b>14-505 ANNEXA-4 Studie</b>											
Safety-Population	352	286 (81,3)	277 (78,7)	87 (24,7)	67 (19,0)	41 (11,6)	71 (20,2)	69 (19,6)	48 (13,6)	25 (7,1)	17 (4,8)
Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie: Tabelle 14.1.1.4 (6). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie Gruppe	N	Vorhofflimmern n (%)	Hypertonie n (%)	venöse Thrombo- embolie n (%)	tiefe Venenthrom- bose n (%)	Lungen- embolie n (%)	kongestive Herz- insuffizienz n (%)	Schlag- anfall n (%)	Herz- infarkt n (%)	Transito- rische ischämische Anfälle n (%)	schwere periphere Gefäß- erkrankung n (%)
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>											
Allison et al.	33	25 (75,7)	30 (90,9)	k. A.	k. A.	k. A.	10 (30,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arachillage et al.	344	16 (5,2) <sup>g</sup>	k. A.	57 (16,6)	k. A.	k. A.	k. A.	16 (5,2) <sup>g</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Berger et al.	22	17 (77,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (4,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Beyer-Westendorf et al.	1775	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	203 (11,4) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Beynon et al.	55	46 (84)	k. A.	5 (9)	k. A.	3 (5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Engelbart et al.	42	33 (79)	k. A.	10 (10)	3 (7)	k. A.	k. A.	k. A.	1 (2)	k. A.	k. A.
Gerner et al.	146	k. A.	Studien- teilnehmer mit Hämatom- ver- größerung: 43 (87,8) Studien- teilnehmer ohne Hämatom-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Vorhofflimmern n (%)	Hypertonie n (%)	venöse Thromboembolie n (%)	tiefe Venenthrombose n (%)	Lungenembolie n (%)	kongestive Herzinsuffizienz n (%)	Schlaganfall n (%)	Herzinfarkt n (%)	Transitorische ischämische Attacke n (%)	schwere periphere Gefäß-erkrankung n (%)
			vergrößerung: 93 (95,9)								
Green et al.	421	Apixaban: 76 (85) Rivaroxaban: 193 (68) Dabigatran: 38 (83) Edoxaban: k. A.	Apixaban: 50 (56) Rivaroxaban: 154 (54) Dabigatran: 28 (61) Edoxaban: k. A.	Apixaban: 11 (12) Rivaroxaban: 89 (31) Dabigatran: 3 (7) Edoxaban: k. A.	k. A.	k. A.	Apixaban: 14 (16) Rivaroxaban: 46 (16) Dabigatran: 4 (9) Edoxaban: k. A.	Apixaban: 23 (26) <sup>a</sup> Rivaroxaban: 56 (20) <sup>a</sup> Dabigatran: 17 (37) <sup>a</sup> Edoxaban: k. A.	k. A.	Apixaban: 23 (26) <sup>a</sup> Rivaroxaban: 56 (20) <sup>a</sup> Dabigatran: 17 (37) <sup>a</sup> Edoxaban: k. A.	k. A.
Harrison et al.	42	FXa-Inhibitor: 12 (50) VKA: 18 (64)	k. A.	FXa-Inhibitor: 3 (21) VKA: 6 (21)	k. A.	k. A.	k. A.	FXa-Inhibitor: IS: 2 (14) HS: 0 (0) VKA: IS: 7 (25) HS: 2 (7)	k. A.	k. A.	k. A.
Majeed et al.	84	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	21 (25,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Milling et al.	56	38 (68)	k. A.	k. A.	9 (16)	7 (13)	20 (36)	10 (18)	10 (18)	k. A.	k. A.
Müller et al.	74	48 (64,9)	k. A.	13 (17,6) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Purrucker et al.	61	59 (97)	53 (87)	2 (3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>a</sup>	k. A.	k. A. <sup>a</sup>	6 (10) <sup>c</sup>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Vorhofflimmern n (%)	Hypertonie n (%)	venöse Thromboembolie n (%)	tiefe Venenthrombose n (%)	Lungenembolie n (%)	kongestive Herzinsuffizienz n (%)	Schlaganfall n (%)	Herzinfarkt n (%)	Transitorische ischämische Attacke n (%)	schwere periphere Gefäßerkrankung n (%)
Schenk et al.	13	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schulman et al.	66	54 (82)	k. A.	8 (13)	k. A.	k. A.	k. A.	1 (2) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Sholzberg et al.	26	24 (92,3)	k. A.	1 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Smith et al.	31	28 (90,3)	k. A.	3 (9,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Testa et al.	117	99 (84)	k. A.	18 (16)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Angabe umfasst Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken.  
 b: Angaben zu der Charakteristika stammen aus der Publikation von Green et al. (86).  
 c: Angabe umfasst alle peripheren Gefäßerkrankungen.  
 d: Angabe umfasst den ischämischen Schlaganfall.  
 e: Angabe umfasst Schlaganfall und systemische Embolie.  
 f: Angabe umfasst alle thrombotischen Ereignisse.  
 g: Angabe umfasst Vorhofflimmern und Schlaganfall.  
 Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## **Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### ***Studiendesign***

Bei der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmige), multizentrische, unverblindete prospektive 30-tägige Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa bei Patienten, die unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Therapie mit FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Enoxaparin) erhalten haben. Die Studie wurde im Januar 2015 gestartet und ist zum Datum der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Derzeit werden jedoch nur noch Patienten unter Therapie mit Edoxaban rekrutiert. Für Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban ist die Rekrutierung und Analyse bereits abgeschlossen.

### ***Studienpopulation***

Im Rahmen der ANNEXA-4 Studie wurden zum Datenschnitt vom 28.11.2018 352 Frauen (Safety-Population) und Männer in 63 Studienzentren in Nordamerika und Europa eingeschlossen und mit Andexanet alfa behandelt. 23 Studienteilnehmer (6,1 %) wurden von der Studie ausgeschlossen (Screen Failure). Die Safety-Population umfasst 352 Studienteilnehmer. 351 Studienteilnehmer (99,7 %) schlossen die 30-tägige Follow-up Visite ab oder sind verstorben. Ein Studienteilnehmer zog seine Einwilligung zur Studie nach der Behandlung zurück. 297 Studienteilnehmer der Safety-Population (84,4 %) erhielten die niedrige Dosis und 55 Studienteilnehmer (15,6 %) die hohe Dosis des Studienmedikaments. Die Efficacy-Population umfasst Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin). Die Efficacy-Population umfasst 254 Studienteilnehmer (72,2 % der Safety-Population). Die Efficacy-Evaluable-Population umfasst alle Studienteilnehmer der Efficacy-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte. Die Efficacy-Evaluable-Population umfasst 249 Studienteilnehmer.

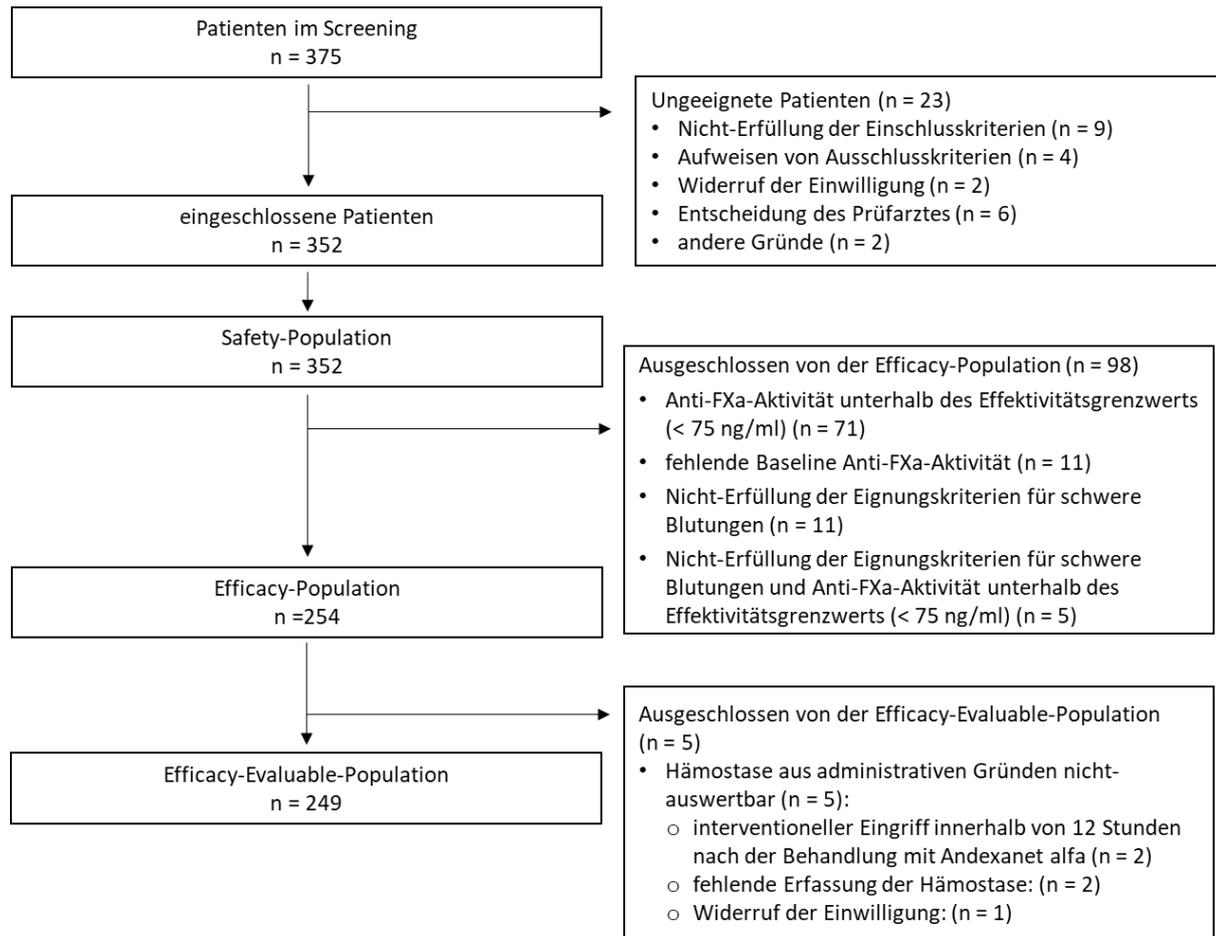


Abbildung 4-4: Patientenfluss der ANNEXA-4 Studie

Das Label von Andexanet alfa (Ondexxya®) schließt erwachsene Patienten ein, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1). Da der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen schwere Blutungen unter der Behandlung mit Enoxaparin oder Edoxaban aufgetreten sind in der ANNEXA-4 Studie bei weniger als 10 % (Edoxaban: 10 Studienteilnehmer [2,8%]; Enoxaparin: 20 Studienteilnehmer [5,7%]) liegt, wurden diese Studienteilnehmer nicht aus der Gesamtpopulation herausgerechnet.

### **Intervention**

Bei der ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine Open-label-Studie. Nach der Screening-Phase (Dauer: < 1 Tag) erhielten alle Studienteilnehmer einen intravenösen Andexanet alfa Bolus für ca. 15 – 30 Minuten unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Andexanet alfa für 120 Minuten. Die letzte Follow-up Visite fand an Tag 30 statt (Abbildung 4-5).

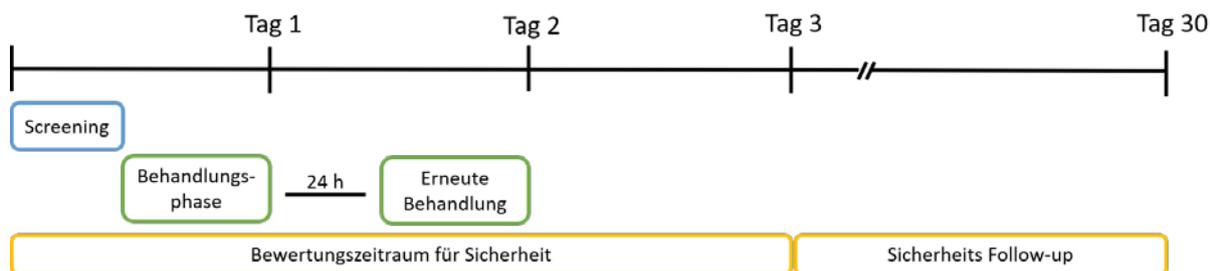


Abbildung 4-5: Studiendesign der ANNEXA-4 Studie

Die Dosis von Andexanet alfa hängt von der zuletzt eingenommenen Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin) ab. Die niedrige Dosis wurde Studienteilnehmern verabreicht, wenn seit der letzten Einnahme eines FXa-Inhibitors mindestens acht Stunden vergangen waren. Zudem wurde die niedrige Dosis Studienteilnehmern verabreicht, wenn seit der letzten Einnahme eines FXa-Inhibitors weniger als acht Stunden vergangen waren und die Studienteilnehmer Rivaroxaban ( $\leq 10$  mg), Apixaban ( $\leq 5$  mg) oder Enoxaparin ( $\leq 40$  mg) erhalten haben (siehe Tabelle 4-50). Bei der niedrigen Dosierung wurde den Studienteilnehmern ein initialer Bolus (400 mg, Zielbereich: 30 mg/min), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (480 mg, 4 mg/min) mit Andexanet alfa verabreicht (4).

Die hohe Dosis wurde Studienteilnehmern verabreicht, wenn seit der letzten Einnahme eines FXa-Inhibitors weniger als acht Stunden vergangen waren und die Studienteilnehmer Rivaroxaban ( $> 10$  mg), Apixaban ( $> 5$  mg), Enoxaparin ( $> 40$  mg) oder Edoxaban (60 mg) erhalten haben. Bei einem unbekanntem Zeitpunkt der letzten Einnahme eines FXa-Inhibitors wurde ebenfalls die hohe Dosis von Andexanet alfa verabreicht (siehe Tabelle 4-50). Bei der hohen Dosierung wurde den Studienteilnehmern ein initialer Bolus (800 mg, Zielbereich: 30 mg/min), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (960 mg, 8 mg/min) mit Andexanet alfa verabreicht (4).

Tabelle 4-50: Dosierung von Andexanet alfa

FXa-Inhibitor	FXa-Inhibitor Dosis (Letzte Dosis)	Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitor Dosis vor der Behandlung mit Andexanet alfa	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	$\geq 8$ Stunden
Rivaroxaban	$\leq 10$ mg	niedrige Dosis	niedrige Dosis
	$> 10$ mg oder nicht bekannt	hohe Dosis	
Apixaban	$\leq 5$ mg	niedrige Dosis	
	$> 5$ mg oder nicht bekannt	hohe Dosis	
Enoxaparin	$\leq 40$ mg	niedrige Dosis	
	$> 40$ mg oder nicht bekannt	hohe Dosis	
Edoxaban	60 mg	hohe Dosis	
nicht bekannt	nicht bekannt	hohe Dosis	

FXa-Inhibitor	FXa-Inhibitor Dosis (Letzte Dosis)	Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitor Dosis vor der Behandlung mit Andexanet alfa	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die niedrige und hohe Dosierung entspricht den Vorgaben der Fachinformation (1) von Andexanet alfa (Ondexxya®). Aus diesem Grund werden Daten für die beiden Dosierungen in Abschnitt 4.3.2.3.3 separat dargestellt.

In der Studie konnte eine erneute Gabe von Andexanet alfa in Betracht gezogen werden, wenn die Blutung anhält oder erneut auftritt, nachdem die initiale Andexanet alfa Verabreichung abgeschlossen ist und der behandelnde Arzt den klinischen Verdacht hat, dass der Patient immer noch über FXa-Inhibitor-Spiegel verfügt, die zu einer Blutung beitragen und die erneute Gabe von 24 Stunden nach Abschluss der ersten Andexanet alfa Behandlung beginnt (Abbildung 4-5).

In der ANNEXA-4 Studie konnten als Begleittherapie Blutprodukte (Erythrozyten), die Transfusion von Thrombozyten, systemische Antifibrinolytika ( $\epsilon$ -Aminocapronsäure, Tranexamsäure) und andere systemische hämostatische Mittel sowie lokale hämostatische Mittel (z. B. mikrofibrilläres Collagen, auf Chitosan basierende Produkte) und topische Vasokonstriktoren (z. B. Epinephrin) eingesetzt werden. Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogel, Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]), wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden vermieden. Anschließend konnten die Ärzte Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer jederzeit einsetzen. Die Gabe von Vollblut und Prokoagulanzen wurden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis nach der Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach zwölf Stunden ebenfalls vermieden, es sei denn, sie waren zur Behandlung der Studienteilnehmer notwendig. Der Einsatz dieser Medikamente während der Studie sowie das Datum, die Zeit, die Dosis und der Wirkstoff wurden erfasst. In Ausnahmefällen, wenn eine Blutstillung durch die Gabe von Andexanet alfa nicht erreicht werden konnte, konnte zudem 3- oder 4-Faktor PPSB, aktiviertes PPSB, rekombinanter Faktor VIIa, Plasma oder gefrorenes Frischplasma eingesetzt werden (4).

### **Endpunkte**

Die primären Endpunkte der Studie sind die „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ und das „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“.

Weitere Patienten-relevante Endpunkte im Rahmen der Morbidität sind Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand (erhoben mittels der GCS, der mRS und der NIHSS), die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und das Auftreten von erneuten Blutungen. Zusätzlich wurden die Nebenwirkungen während der Behandlung mit Andexanet alfa aufgenommen.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die ANNEXA-4 Studie wurde in 63 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt. Von 352 Studienteilnehmern in der Safety-Population wurden 140 Studienteilnehmer (39,8 %) in Europa und 212 Studienteilnehmer (60,2 %) in Nordamerika behandelt. Es liegen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

#### ***Allison et al.***

Bei der Studie von Allison et al. (41) handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Das Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob eine geringe Dosis von 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) bei Patienten mit schweren Blutungen zu einer Hämostase führt. Zwischen Mai 2013 und Juni 2015 wurden Studienteilnehmer, die im Level 1 Traumazentrum des Memorial Hermann – Texas Medical Center in den USA behandelt wurden, während ihres Krankenhausaufenthalts beobachtet. Insgesamt wurden die Daten von 33 Studienteilnehmern ausgewertet. Die mediane Dosis an PPSB lag bei 35 Einheiten/kg. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen. Die Studienteilnehmer wurden in medizinischen Zentren in den USA rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Arachillage et al.***

Bei der Studie von Arachillage et al. (27) handelt es sich um eine 30-tägige retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von 4-Faktor-PPSBs in der Aufhebung der antikoagulativen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban bei Patienten mit schweren Blutungen im Vergleich zu dem am häufigsten verwendeten Vitamin K-Antagonisten Warfarin. Zwischen Januar 2016 und April 2018 wurden durch die Auswertung elektronischer Patientenakten retrospektiv individuelle Patientendaten von 388 PPSB-behandelten Patienten einer Klinik im Vereinigten Königreich erhoben. 44 Studienteilnehmer wurden aufgrund der präoperativen Gabe von PPSB oder Nicht-Antikoagulation-assoziierten Blutungen von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 344 Studienteilnehmern mit schweren Blutungen (gemäß den ISTH-Kriterien) ausgewertet. Die mediane Dosis an PPSB lag bei 2000 U. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität), die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen und thrombotische Ereignisse. Die Studienteilnehmer wurden in einem Krankenhaus in Großbritannien rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Berger et al.***

Bei der Studie Berger et al. (19) handelt es sich um eine 14-tägige retrospektive Studie. Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer niedrigeren Dosierung von 4F-PPSB bei Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen durch die Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit und der thrombotischen Wirkung zu untersuchen. Patienten wurden zwischen März 2014 bis Dezember 2015 im NewYork-Presbyterian Hospital's Columbia University Irving Medical Center and Weill Cornell Medical Center eingeschlossen. 216 Patienten wurden mit 4F-PPSB behandelt. Davon hatten 22 Studienteilnehmer direkte orale Antikoagulantien (DOAK)-assoziierte intrakranielle Blutungen. Bei drei Studienteilnehmern konnte das Erreichen einer effektiven Hämostase nicht erhoben werden, weshalb die Hämostase nur bei 19 Studienteilnehmern erhoben werden konnte. Alle Studienteilnehmer wurden mit 25 Einheiten/kg 4F-PPSB behandelt. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus), das Erreichen einer effektiven Hämostase und das Auftreten von erneuten Blutungen. Die Studienteilnehmer wurden in einem amerikanischen Krankenhaus rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Beyer-Westendorf et al.***

Bei der Studie Beyer-Westendorf et al. (8) handelt es sich um eine 90-tägige prospektive Registerstudie. Das Ziel der Studie ist die Untersuchung von Patienten hinsichtlich der Rate, der Versorgung und dem Ausgang der Behandlung von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen. Der Einschluss von Studienteilnehmern in das Register erfolgte zwischen Oktober 2011 und Dezember 2013 durch mehr als 230 Ärzte in Privatpraxen und Krankenhäusern im Verwaltungsbezirk Dresden (Sachsen) in Deutschland. 2346 Studienteilnehmer wurden in das Register eingeschlossen. Davon wurden 1776 Studienteilnehmer mit Rivaroxaban behandelt. Ein Studienteilnehmer wurde aufgrund der Off-Label Verwendung von Rivaroxaban von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt hatten 59 Studienteilnehmer der 1775 Studienteilnehmer schwere Blutungen. Die Studienteilnehmer erhielten PPSB, Transfusionen, antithrombozytäre Therapien, nichtsteroidale Antirheumatika, Vitamin K oder rekombinanten Faktor VII. Zu dem patientenrelevanten Endpunkt, der für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählt die Mortalität (30-Tage Mortalität). Die Patientendaten wurden durch mehr als 230 Ärzte in Privatpraxen und Krankenhäusern im Verwaltungsbezirk Dresden (Sachsen) in Deutschland erhoben. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

***Beynon et al.***

Die Studie von Beynon et al. (28) ist eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen, die im Krankenhaus der Universität Heidelberg zwischen September 2011 bis März 2015 behandelt worden sind. Das Ziel der Studie ist die Identifizierung von Parametern, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität von DOAK-vorbehandelten Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen bei neurooperativen Eingriffen assoziiert sind, um zur Verbesserung beim Therapiemanagement in dieser Behandlungssituation beizutragen. 55 Studienteilnehmer erhielten eine Dosis von PPSB nach Ermessen des Prüfarztes, aber hauptsächlich wurden die Leitlinienempfehlungen von 25 Einheiten/kg befolgt. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität, Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und das Auftreten von erneuten Blutungen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

***Engelbart et al.***

Bei der Studie von Engelbart et al. (42) handelt es sich um retrospektive Studie auf Basis von Fallstudien eines einzelnen Therapiezentrums. Das Ziel der Studie ist es, die Sicherheit und Effektivität von aPPSB (FEIBA) bei Studienteilnehmern, die eine Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von DOAK aufgrund des Auftretens von Blutungen oder aufgrund von notwendigen operativen Eingriffen benötigen, zu untersuchen. Zudem soll die Dosierung und Effektivität von aPPSB bei Studienteilnehmern, die eine dringende Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von DOAK benötigen, evaluiert werden. Es wurden Daten, die im Zeitraum vom Februar 2014 bis April 2017 erhoben wurden, gesammelt und ausgewertet. Insgesamt erhielten 42 der Studienteilnehmer aPPSB (FEIBA) in einer Dosierungsspanne von 25 – 50 Einheiten/kg. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und thrombotische Ereignisse. Die Patienten wurden an einem Therapiezentrum in den USA rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von aPPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Gerner et al.***

Bei der Studie von Gerner et al. (17) handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie mit einer 90-tägigen Beobachtungszeit. Das Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob Parameter, wie zum Beispiel die Gabe von PPSB, bei Patienten mit durch neue orale Antikoagulantien (NOAK) bedingten intrazerebralen Blutungen mit einem verringerten Hämatomwachstum assoziiert sind. Patienten aus 19 Hochschulzentren in Deutschland wurden zwischen 2011 und 2015 eingeschlossen und die individuellen Patientendaten wurden retrospektiv durch Überprüfung von Patientenakten und Institutionsdatenbanken an den einzelnen Hochschulzentren erhoben. Von den 1338 Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter der Einnahme von oralen Antikoagulantien nahmen 190 Patienten NOAK ein. 44 Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Von den insgesamt 146 eingeschlossenen Patienten erhielten 103 Patienten eine Behandlung mit PPSB. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und das Erreichen einer effektiven Hämostase. Die Patientendaten wurden an 19 Hochschulzentren in Deutschland erhoben. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

***Green et al.***

Die Studie von Green et al. (43) ist eine 30-tägige prospektive multizentrische Kohortenstudie, die den relativen Anteil von DOAK-assoziierten schweren Blutungen mit den Verschreibungsmustern von oralen Antikoagulantien in England innerhalb des Studienzeitraums vergleicht; Koagulationsstörungen und hämatologische Maßnahmen zur Behandlung der DOAK-assoziierten schweren Blutung beschreibt und den Zusammenhang zwischen PPSB-Behandlung und Behandlungsergebnis (Zeit bis zum Tod) untersucht. Zwischen Oktober 2013 und August 2018 wurden in 32 Kliniken in UK DOAK-behandelte Patienten, die mit einer schweren Blutung ins Krankenhaus aufgenommen wurden, durch das medizinische Personal oder das Studienpersonal identifiziert und individuelle Patientendaten erhoben. Die Daten von 421 Patienten, die nach dem Ermessen des Prüfarztes hämatologische Maßnahmen zur Behandlung der DOAK-assoziierten schweren Blutung erhielten, wurden ausgewertet. Hierzu zählte die Gabe von Bluttransfusionen, PPSB, Tranexamsäure, Vitamin K und aPPSB. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität) und die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität. Die Patienten wurden in 32 Krankenhäusern in UK rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Behandlung von schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Harrison et al.***

Die einarmige, retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Harrison et al. (44) untersucht wie sich die Behandlung mit 4F-PPSB in Bezug auf die Gesamtmortalität sowie der Hämatomentwicklung oder dem Auftreten von venösen Thromboembolien bei Patienten mit oraler FXa-Inhibitor-assoziierten oder VKA-assoziierten intrakraniellen Blutungen auswirkt. In neun Krankenhäusern eines integrierten Gesundheits- und Pflegesystems in Texas wurden Daten von Patienten, die zwischen Juli 2013 und Dezember 2015 hospitalisiert waren, erhoben. Von den 61 Patienten, die mit 4F-PPSB behandelt wurden, konnten 42 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Gabe von 4F-PPSB erfolgte in verschiedenen Dosierungen. Genaue Angaben lagen in der Publikation nicht vor. Zu dem patientenrelevanten Endpunkt, der für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählt die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus). Die Patienten wurden in neun Krankenhäusern in den USA rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von 4F-PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Majeed et al.***

Die 30-tägige prospektive, multizentrische Kohortenstudie von Majeed et al. (12) untersucht die Effektivität und Sicherheit von PPSB zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban bei schweren Blutungen. In 25 Krankenhäusern in Schweden wurden zwischen Januar 2014 und Oktober 2016 medizinische Aufzeichnungen nach Abschluss des Follow-up Visite begutachtet. 92 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden acht Patienten aufgrund von aPPSB-Gabe oder Nichterhalt von PPSB von der Analyse ausgeschlossen. Die Patienten erhielten eine mediane PPSB-Gabe von 2000 Einheiten (1500 – 2000 Einheiten). Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität, Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse [30-Tage Mortalität]), das Erreichen einer effektiven Hämostase, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und thrombotische Ereignisse. Die Patienten wurden in 25 Krankenhäusern in Schweden rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Milling et al.***

Die 30-tägige retrospektive, multizentrische Kohortenstudie von Milling et al. (45) charakterisiert eine Kohorte von Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten lebensbedrohlichen Blutungsereignissen anhand von klinischen Charakteristika, Interventionen und den Ergebnissen der Behandlung. In fünf Krankenhäusern in den USA wurden zwischen Januar 2014 und April 2016 durch den Abgleich der von ICD-9/10 Codes für Blutungen aus elektronischen Patientenakten mit Medikamentenlisten retrospektiv individuelle Patientendaten von Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen identifiziert. 56 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten nach dem Ermessen des Prüfarztes eine Behandlung wie Gerinnungshemmer und Plasmaprodukte (z. B. Plasmafraktion mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität, GFP, PPSB), unterstützende Behandlungen (z. B. Erythrozyten) und unterstützende Maßnahmen (z. B. Endoskopie). Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität, Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus), die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und thrombotische Ereignisse. Die Patienten wurden in fünf Krankenhäusern in den USA rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

**Müller et al.**

Bei der Studie von Müller et al. (46) handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie mit einer Beobachtungszeit während des Krankenhausaufenthalts. Das Ziel der Studie ist es, die Patientencharakteristika von Patienten unter Therapie mit DOAKs und Patienten unter Therapie mit VKA bei einer Behandlung mit 4F-PPSBs zur Aufhebung der Antikoagulation zu untersuchen. Zudem werden die Indikationen und die Outcomes in den beiden Gruppen verglichen. Patienten wurden in einem Zeitraum vom Juni 2012 bis Juli 2017 in der Notaufnahme des Bern University Hospital in der Schweiz aufgenommen. Von den insgesamt 352 Patienten unter Therapie mit PPSB, wurden sechs Patienten ausgeschlossen, da keine Einnahme von DOAK oder VKA erfolgte. Insgesamt erhielten 346 Patienten eine 4F-PPSB-Dosis von 1700 – 3000 Einheiten. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen. Die Patientendaten wurden in einem Krankenhaus in der Schweiz erhoben. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von 4F-PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

**Purrucker et al.**

Die prospektive, prüfartzitiierte, multizentrische Kohortenstudie von Purrucker et al. (18) untersucht den klinischen und radiologischen Verlaufs, die Behandlung und den Ausgang von intrazerebralen Blutungen bei NOAK-behandelten Patienten im Versorgungsalltag. In 38 Schlaganfallszentren in Deutschland wurden Patienten zwischen Februar und Dezember 2012 über einen 90-tägigen Zeitraum beobachtet. Es wurden die Daten zu allen Patienten für die Auswertung herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Von den 61 Patienten wurden 35 Patienten mit PPSB behandelt. Die durchschnittliche Dosis von PPSB lag bei 2390 Einheiten. Patienten, die nicht mit PPSB behandelt wurden, erhielten andere hämostatische Maßnahmen nach Ermessen des Arztes. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und das Erreichen einer effektiven Hämostase. Die Patientendaten wurden an 38 Schlaganfallszentren in Deutschland erhoben. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

***Schenk et al.***

Die monozentrische, prospektive, unverblindete Beobachtungsstudie von Schenk et al. (13) untersucht die Wirksamkeit von 4F-PPSB auf den Koagulationsstatus nach einer lebensbedrohlichen Blutung bei Rivaroxaban-behandelten Patienten über einen 30-tägigen Beobachtungszeitraum. Es wurden Daten zu 13 Patienten, die im Zeitraum von August 2014 bis Oktober 2016 an einer Pilotstudie der Medizinische Universität Innsbruck teilnahmen, vor und nach einer Behandlung mit 4F-PPSB ausgewertet. Von den 14 eingeschlossenen Patienten hat ein Patient seine Einverständniserklärung widerrufen. Insgesamt erhielten 13 Patienten 25 Einheiten/kg Körpergewicht an 4F-PPSB. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität, Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse [30-Tage Mortalität]), die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen und thrombotische Ereignisse. Die Patienten wurden an einem Krankenhaus in Österreich rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von 4F-PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Schulman et al.***

Bei der Studie von Schulman et al. (14) handelt es sich um eine 30-tägige prospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie. Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer Behandlung mit PPSB bei Patienten mit schweren Blutungen unter einer Therapie mit FXa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) zu untersuchen. Patienten wurden zwischen Juli 2014 und Juli 2017 in neun kanadischen Krankenhäusern eingeschlossen. 71 Patienten durchliefen die Screening-Phase. Fünf Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie die Kriterien für schwere Blutungen nicht erfüllten. Somit nahmen 66 Patienten an der Studie teil. Alle Patienten erhielten eine einheitliche Dosis an PPSB von 2.000 Einheiten. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (30-Tage Mortalität, Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse [30-Tage Mortalität]), das Erreichen einer effektiven Hämostase, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und thrombotische Ereignisse. Die Patienten wurden in neun kanadischen Krankenhäusern rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Sholzberg et al.***

Die retrospektive multizentrische Fallserie von Sholzberg et al. (47) untersucht die Behandlung von Rivaroxaban- oder Dabigatran-behandelten Patienten mit Blutungen. Zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 wurden durch die Auswertung elektronischer Patientenakten retrospektiv individuelle Patientendaten von der Dabigatran- oder Rivaroxaban-behandelten Patienten an fünf Kliniken in Toronto, Kanada erhoben. Insgesamt wurden in dem Erhebungszeitraum 26 Patienten mit 27 Blutungsereignissen identifiziert. Alle Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Die Behandlung der Blutung lag im Ermessen des Prüfarztes. Zu den Behandlungen zählten aktivierte PPSB, PPSB und unterstützende hämostatische Maßnahmen. Drei Patienten mussten nicht hämostatisch behandelt werden. Zu dem patientenrelevanten Endpunkt, der für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählt die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus). Die Patienten wurden in fünf Krankenhäusern in den Kanada rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Behandlung von schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Smith et al.***

Die retrospektive Beobachtungsstudie von Smith et al. (48) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von 4F-PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen im Zusammenhang mit oralen FXa-Inhibitoren. An der Medical University of South Carolina wurden von Juli 2014 bis Mai 2018 erwachsene Patienten eingeschlossen. Von den 48 gescreenten Patienten wurden 16 Patienten aufgrund von Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien ausgeschlossen. Die 31 Patienten erhielten eine maximale Dosis von 5000 Einheiten 4F-PPSB. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus), das Erreichen einer effektiven Hämostase und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen. Die Patienten wurden an einer Universität in den USA rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Verabreichung von 4F-PPSB bei schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

***Testa et al.***

Bei der Studie von Testa et al. (49) handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie. Das Ziel der Studie ist die Untersuchung von Behandlungsmaßnahmen bei Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen im Versorgungsalltag. Zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 wurden Daten zu Patientencharakteristika, Laborparameter, Lokalisation der Blutung, Behandlungsmaßnahmen und Behandlungsergebnisse von 117 Patienten mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen anhand von internetbasierten Case Report Forms in 15 Studienzentren in sieben Nationen (Belgien, Brasilien, Deutschland, Italien, Schweiz, USA und Thailand) erhoben. Die 117 Patienten erhielten eine Behandlung nach Ermessen des zuständigen Arztes, wie Symptombehandlung durch Flüssigkeitsaustausch und Bluttransfusionen, PPSB, Vitamin K, chirurgische Maßnahmen. Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen werden, zählen die Mortalität (Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus) und die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität. Die Patienten wurden in 15 Studienzentren in sieben Nationen (Belgien, Brasilien, Deutschland, Italien, Schweiz, USA und Thailand) rekrutiert. Es ist nicht bekannt, ob die Richtlinien für die Behandlung von schweren Blutungen mit den Richtlinien in Deutschland übereinstimmen.

**4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Studienteilnehmer	Behandelnde Personen			
14-505 ANNEXA-4	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>

a: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt.  
b: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.

Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78), Datenbanken klinischer Studien (73-75).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Studienteilnehmer	Behandelnde Personen			
Allison et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Arachillage et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Berger et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	hoch <sup>b</sup>
Beyer-Westendorf et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Beynon et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Engelbart et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Gerner et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Green et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>
Harrison et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Majeed et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>
Milling et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Müller et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Purrucker et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>

Schenk et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Schulman et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	hoch <sup>b</sup>
Sholzberg et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Smith et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>
Testa et al.	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>
<p>a: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt.  b: Bei der Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.</p> <p>Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Bei der pivotalen ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine einarmige unverblindete Studie, weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Studienprotokoll (4), der Studienbericht (6), der SAP (21), die Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78) sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-75) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind in der ANNEXA-4 Studie transparent dargestellt.

Bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.

### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um retrospektive bzw. prospektive Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, Fallstudien) (8, 12-14, 17-19, 27, 28, 41-49), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte.

In der Studie von Berger et al. (19) liegen Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Erhebung des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase“ ist aufgrund der Beurteilung durch nicht unabhängige Neurochirurgen oder Neurologen mit Unsicherheiten behaftet ist. Zudem wurden auch Patienten eingeschlossen, die generell ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen).

Sonstige verzerrende Aspekte lagen in der Studie Green et al. (43) und Testa et al. (49) vor, da in beiden Studien die Anti-FXa-Aktivität nur für einen Teil der Gesamtpopulation erhoben wurde und die Anti-FXa-Aktivität zum zweiten Erhebungszeitpunkt nur bei einem Teil der Studienteilnehmer bestimmt wurde.

Die Studie von Majeed et al. (12) weist auf sonstige verzerrende Aspekte. Bei der Beurteilung der Hämostase konnten bei einigen Patienten radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt werden, um die Hämostase zu beurteilen. In diesen Fällen erfolgte die Beurteilung anhand der ISTH Kriterien für andere Blutungen.

Die Studie von Purucker et al. (18) liefert ebenfalls Hinweise auf sonstige verzerrende Aspekte. Die Aussagekraft der Daten ist aufgrund der geringen Stichprobe und des Studiendesigns gemindert. Neurochirurgie-Patienten konnten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten.

In der Studie von Schulman et al. (14) liegen Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung und sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Beurteilung der Endpunkte erfolgte deutlich verzögert und die Ärzte hatten zum Zeitpunkt der Beurteilung Kenntnis über das Outcome der Patienten. Weiterhin wurden Patienten mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Patienten mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch.

In der Studie von Smith et al. (48) liegen sonstige verzerrende Aspekte aufgrund der geringen Stichprobe vor. Zudem erfolgte die Einteilung des Schweregrads der Blutung nicht anhand der ISTH-Kriterien, was einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Alle anderen Studien (8, 13, 17, 27, 28, 41, 42, 44-47) geben keine Hinweise auf eine Verzerrung auf Studienebene.

Bei allen eingeschlossen Studie handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt (8, 12-14, 17-19, 27, 28, 41-49).

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	14-505 ANNEXA-4
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>	ja
30-Tage Mortalität	ja
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	ja
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	ja
<b>Morbidität</b>	ja
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir	ja
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung	ja
Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (erhoben mittels GCS, mRS, NIHSS)	ja
Notwendigkeit von Bluttransfusionen	ja
Auftreten erneuter Blutungen	ja
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	nein
<b>Sicherheit</b>	ja
30-Tage Mortalität	ja
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	ja
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	ja
unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	ja
a: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. b: unerwünschte Ereignisse beinhaltet eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE; jegliche SUE; UE nach Schweregrad (leicht,/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse und thrombotische Ereignisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	ANNEXA-4 Studie	Allison et al.	Arachillage et al.	Berger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Beynon et al.	Engelbart et al.	Gerner et al.	Green et al.	Harrison et al.	Majeed et al.	Milling et al.	Müller et al.	Purrucker et al.	Schenk et al.	Schulman et al.	Sholzberg et al.	Smith et al.	Testa et al.
<b>Mortalität</b>																			
30-Tage Mortalität	• <sup>a</sup>		•		•	•			•		•	•			•	•			
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	• <sup>a</sup>	•		•		•	•	•		•		•	•	•			•	•	•
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	• <sup>a</sup>										•				•	•			
<b>Morbidität</b>																			
prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität	•								•										•
Erreichen einer effektiven Hämostase	•	• <sup>d</sup>		•			• <sup>d</sup>	•		• <sup>d</sup>	•			•		•		•	• <sup>d</sup>
Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten	• <sup>b</sup>							• <sup>d</sup>											
Notwendigkeit von Bluttransfusionen	•	•	•								•	•	•		•	•		•	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	ANNEXA-4 Studie	Allison et al.	Arachillage et al.	Berger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Beynon et al.	Engelbart et al.	Gerner et al.	Green et al.	Harrison et al.	Majeed et al.	Milling et al.	Müller et al.	Purrucker et al.	Schenk et al.	Schulman et al.	Sholzberg et al.	Smith et al.	Testa et al.
Auftreten von erneuten Blutungen	•		•	•		•									•				• <sup>d</sup>
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																			
<b>Sicherheit</b>																			
30-Tage Mortalität	•		•		•	•			•		•	•			•	•			• <sup>d</sup>
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus	•	•		•		•	•	•		•		•	•	•			•	•	•
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)	•										•				•	•			
unerwünschte Ereignisse	• <sup>c</sup>		• <sup>e</sup>				• <sup>e</sup>				• <sup>e</sup>	• <sup>e</sup>			• <sup>e</sup>	• <sup>e</sup>			
<p>a: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.                      b: Die Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten wurden mittels GCS, mRS und NIHSS erhoben.                      c: Unerwünschte Ereignisse beinhaltet eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE; jegliche SUE; UE nach Schweregrad (leicht, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE von besonderem Interesse und thrombotische Ereignisse.                      d: Der Endpunkt wird aufgrund der abweichenden Operationalisierung nicht für den historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen.                      e: In der Studie wurde die Anzahl an thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen erfasst.</p> <p>Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>																			

**4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4 <sup>a</sup>	<p>Der Endpunkt Mortalität wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Todesursachen (30-Tage Mortalität)</li> <li>○ mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)</li> </ul> </li> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> </ul> <p>In der ANNEXA-4 Studie erfolgte die Dokumentation der Mortalität im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit. Der Überlebensstatus wurde in der ANNEXA-4 Studie am Behandlungstag (zwölf Stunden nach der Behandlung), 72 Stunden nach der Behandlung und zur Follow-up Visite an Tag 30 erhoben. Bei Studienteilnehmern, die die Studie vor der Follow-up Visite abgebrochen haben oder bei Studienteilnehmern mit unbekanntem Überlebensstatus, wurde der Zeitpunkt der letzten Erhebung zur Bewertung des Gesamtüberlebens herangezogen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen. Unterstützend werden zu dem Endpunkt „30-Tage Mortalität“ die Todesursachen nach 30 Tagen zusammengefasst dargestellt und nach kardiovaskulär-bedingt/nicht-kardiovaskulär-bedingt klassifiziert. Die mediane Zeit bis zum Tod wird als Anzahl an Tagen/Stunden von der Einwilligung bis zum Tod beschrieben (4). Alle Todesfälle und die Todesursache wurden in der ANNEXA-4 Studie durch ein unabhängiges EAC beurteilt (21).</p> <p>Die Analyse der Endpunkte „30-Tage Mortalität“, „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ und „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ erfolgte auf Basis der Safety-Population und schließt alle Studienteilnehmer ein, die mit Andexanet alfa behandelt wurden. Die Ergebnisse werden zusätzlich für die beiden Dosierungsarme (niedrige bzw. hohe Dosierung) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer 30-Tage Mortalität, mit Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus und Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) wird mit dem exakten 95 %-KI dargestellt. Unterstützend werden zu dem Endpunkt „30-Tage Mortalität“ die Todesursachen nach 30 Tagen zusammengefasst dargestellt und nach kardiovaskulär-bedingt/nicht-kardiovaskulär-bedingt klassifiziert. Die mediane Zeit bis zum Tod wird als Anzahl an Tagen von der Einwilligung bis zum Tod beschrieben. Die mediane Zeit bis zum Tod wird als Mittelwert mit SD und als Median mit Minimum und Maximum dargestellt. Die graphische Darstellung der Zeit bis zum Tod erfolgt mit einer Kaplan-Meier Kurve.</p>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p>Für den Endpunkt Mortalität wurden ausschließlich Studien mit Erhebung der 30-Tage Mortalität, Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus oder Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) berücksichtigt, da diese Erhebungszeiträume einen Vergleich mit den Endpunkten in der ANNEXA-4 Studie ermöglichen.</p> <p>Die 30-Tage Mortalität wurde in sechs Studien (12-14, 27, 43, 45) erhoben. Daten zum Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus lagen in sieben Studien vor (41, 42, 45-49). Zudem wurde, wenn möglich, die Mortalität für intrakranielle Blutungen einzeln dargestellt. Die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern intrakraniellen Blutungen lag bei sechs Studien (8, 12, 14, 27, 28, 45) vor und der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen bei acht Studien (17-19, 28, 42, 44, 45,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>47). Der Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) wurde in drei Studien erhoben (12-14) (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-9).</p> <p>Die Daten zur Mortalität wurden vorwiegend aus den Krankenhausakten entnommen. In der Studie von Schulman et al. (14) erfolgte, wie in der ANNEXA-4 Studie, eine Bewertung der Todesfälle durch ein unabhängiges EAC (14). In der Studie von Majeed et al. (12) wurde die Sicherheit anhand eines Datenüberwachungskomitee überwacht. In allen anderen Studien fand keine Beurteilung der Todesfälle oder Todesursachen durch ein unabhängiges Komitee statt (8, 13, 17-19, 27, 28, 41-49).</p>
<p>a: Im Rahmen der ANNEXA-4 Studie wurden keine direkten primären oder sekundären Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität erhoben. Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
Allison et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Arachillage et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Berger et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Beyer-Westendorf et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Beynon et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Engelbart et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Gerner et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Green et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Harrison et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Majeed et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Milling et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Müller et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Purrucker et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schenk et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schulman et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Sholzberg et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Smith et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Testa et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>

a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.

b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie handelt.

d: Bei den Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.

e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.

f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studie einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.

Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Green et al. (43), Harrison et al. (44), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Purrucker et al. (18), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78), Testa et al. (49).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist in der ANNEXA-4 Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Alle Todesfälle und die Todesursache wurden durch ein unabhängiges EAC beurteilt (21). Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt Mortalität unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem SAP (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor.

### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudien (8, 12-14, 17-19, 27, 28, 41-49), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte.

Die Studien geben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor (8, 12-14, 17-19, 27, 28, 41-49).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel****30-Tage Mortalität und Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ und „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>30-Tage Mortalität<sup>c</sup></b>			
n/N (%)	54/352 (15,3)	47/297 (15,8)	7/55 (12,7)
[exakter 95%-KI]	[11,7; 19,5]	[11,9; 20,5]	[5,3; 24,5]
<b>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus<sup>d</sup></b>			
n/N (%)	36/348 (10,3)	31/295 (10,5)	5/53 (9,4)
[exakter 95%-KI]	[7,4; 14,0]	[7,3; 14,6]	[3,1; 20,7]
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Die Subgruppe der Studienteilnehmern, die mit Edoxaban behandelt wurden (kein Todesfall) wurde von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1)</p> <p>c: Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet.</p> <p>d: Vier Studienteilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen.</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.3.2.1b, Tabelle 14.3.2.1c, Figure 14.3.1.1            Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 1.1.            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Bis Tag 30 verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 54 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population, was 15,3 % der Studienteilnehmer entspricht. Davon wurden 47 Studienteilnehmer von 297 Studienteilnehmern (15,8 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und sieben Studienteilnehmer von 55 Studienteilnehmern (12,7 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57).

36 von 348 Studienteilnehmern (10,3 %) verstarben vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon wurden 31 von 295 Studienteilnehmern (10,5 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und fünf von 53 Studienteilnehmern (9,4 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57).

*Todesursachen (30-Tage Mortalität)*

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesursachen (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Todesursache (30-Tage Mortalität)</b>	<b>Gesamt n/N (%)</b>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>	
kardiovaskuläre Ursache	37/352 (10,5)
nicht-kardiovaskuläre Ursache	12/352 (3,4)
unsicher	3/352 (0,9)
unbekannt <sup>b</sup>	2/352 (0,6)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Todesfälle von zwei Studienteilnehmern konnten nicht beurteilt werden. Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.3.2.1a. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bei 37 (10,5 %) Studienteilnehmern wurde als Todesursache ein kardiovaskuläres Ereignis und bei zwölf (3,4 %) Studienteilnehmern wurde eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache berichtet. Bei drei Studienteilnehmern konnte die Todesursache nicht sicher festgestellt werden und bei zwei Studienteilnehmern ist die Todesursache nicht bekannt (Tabelle 4-58). In Abschnitt 4.3.2.3.4 werden detaillierte Daten zu Nebenwirkungen dargestellt.

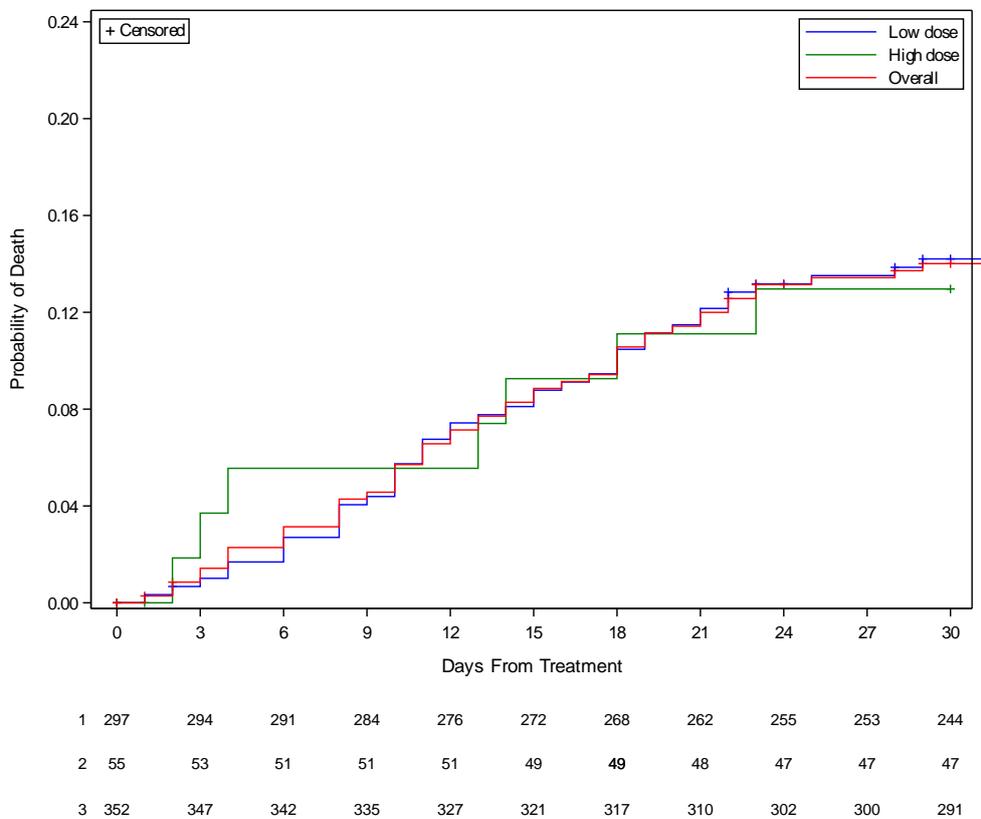
*Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)*

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)<sup>c</sup></b>			
Anzahl Studienteilnehmer	352	297	55
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	54	47	7
Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	15,4 (10,24)	16,1 (10,43)	11,0 (8,16)
Median (Min; Max) Zeit [Tage]	13,5 (1; 44)	14,0 (1; 44)	13,0 (2; 23)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) c: Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Zwei Todesfälle traten zwischen Studientag 30 und 45 auf. In diesem Zeitraum wurde das Sicherheitsintervall im Rahmen von Amendment 2 von 45 auf 30 Tage verkürzt.			

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.3.2.5 Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 1.3. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die mediane Zeit bis zum Tod beträgt in der ANNEXA-4 Studie 13,5 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-6). Bei Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 14,0 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) und bei Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden 13,0 Tage (Spanne: 2 – 23 Tage) (Tabelle 4-59).



Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-6: Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität) (Safety-Population)

**Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</b>			
n/N (%)	21/352 (6,0)	19/297 (6,4)	2/55 (3,6)
[exakter 95 %-KI]	[3,7; 9,0]	[3,9; 9,8]	[0,4; 12,5]
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Die Todesursache und der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 1.4. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

21 von 352 Studienteilnehmern (6,0 %) sind aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen verstorben. Davon verstarben 19 von 297 Studienteilnehmern (6,4 %), die mit einer niedrigen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden und zwei von 55 Studienteilnehmern (3,6 %), die mit einer hohen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden (Tabelle 4-60).

Alle Todesfälle aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen sind kardiovaskulären Todesursachen zuzuordnen (Tabelle 4-58).

## Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

### 30-Tage Mortalität

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	n/N (%)
<b>30-Tage Mortalität</b>	
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	
Arachillage et al.	Gesamt: 85/344 (24,7) <sup>b</sup> Apixaban: 14/40 (33,5) Rivaroxaban: 13/40 (32,5)
Green et al.	88/413 (21,3) <sup>c</sup>
Majeed et al.	27/84 (32,0)
Milling et al.	12/56 (21)
Schenk et al. <sup>a</sup>	3/13 (23,1)
Schulman et al.	9/66 (14)
<b>Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE)</b>	
Hylek et al.	36/327 (11)
<p>a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit schweren/lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien.</p> <p>b: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin.</p> <p>c: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmern unter Therapie mit Dabigatran.</p> <p>Quelle: Arachillage et al. (27), Green et al. (43), Hylek et al. (29), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die 30-Tage Mortalität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die Gesamtpopulation zwischen 14 und 32,0 % (berechneter Median: 22,2 %) (Tabelle 4-61) im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 15,3 % (Tabelle 4-57).

Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation bei Arachillage et al. (27) Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin und bei Green et al. (43) Studienteilnehmer unter Dabigatran enthält (Tabelle 4-61), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Zudem bestehen Unterschiede bezüglich des Blutungsorts und der Schwere der Blutungen. In einigen Studien (Tabelle 4-61) wurde die Schwere der Blutung nicht gemäß der ISTH-Kriterien beurteilt, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass Studienteilnehmer mit einer geringeren Schwere der Blutungen in den Studie eingeschlossen wurden.

In der Studie von Schulman et al. (14) erfolgte die Beurteilung der Endpunkte deutlich verzögert und die Ärzte hatten zum Zeitpunkt der Beurteilung Kenntnis über das Outcome der Studienteilnehmer. Weiterhin wurden Studienteilnehmer mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Studienteilnehmern mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch. Diese Abweichungen könnten einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalitätsrate haben und womöglich die große Heterogenität der Mortalitätsraten in den verschiedenen Studien erklären. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

#### *Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Zulassungsstudie ARISTOTLE)*

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) (29) werden ergänzend dargestellt. Es handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Studienteilnehmern mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zu untersuchen. Bei Studienteilnehmern mit schweren Blutungen unter Therapie mit Rivaroxaban betrug die 30-Tage Mortalität 11 % (Tabelle 4-61).

#### **Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	<b>Länge des Krankenhausaufenthalts (Median, IQR) [Tage]</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</b>		
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>		
Allison et al.	7,1 (3,2; 12,2)	5/33 (15)
Engelbart et al. <sup>a</sup>	k. A.	10/30 (33) <sup>d</sup>
Milling et al.	5 (3; 8)	7/56 (13)
Müller et al. <sup>b</sup>	4,9 (3; 9,5)	7/74 (9,5) <sup>d</sup>
Sholzberg et al. <sup>c</sup>	11 (k. A.)	6/26 (23,1) <sup>d</sup>
Smith et al. <sup>a</sup>	7,2 (3,7; 9,8)	5/31 (16,1)
Testa et al.	k. A.	14/117 (11,9) <sup>d</sup>
a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit schweren/lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. b: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. c: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit leichten und schweren Blutungen gemäß den ISTH-Kriterien unter Therapie mit Antikoagulantien. d: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran. Quelle: Allison et al (41), Engelbart et al. (42), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Sholzberg et al. (47), Smith et al. (48), Testa et al. (49). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus trat in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei durchschnittlich 9,5 bis 33 % (berechneter Median: 15,0 %) der Studienteilnehmer (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 10,3 % der Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie auf (Tabelle 4-57). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 4,9 bis 11 Tage im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11).

Ein Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Länge des Krankenhausaufenthalts zwischen den Studien schwierig. Zudem ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation bei vier Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studienteilnehmer unter Dabigatran enthält (42, 46, 47, 49) (Tabelle 4-62), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Zudem bestehen auch hier, wie bereits für die 30-Tage Mortalität beschrieben, Unterschiede bezüglich des Blutungsorts und der Schwere der Blutungen, was ebenfalls einen Einfluss auf die Anzahl an Studienteilnehmern, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind, haben könnte.

Weniger als sechs Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa waren acht von 352 Studienteilnehmern (2,27 %) verstorben (78). In Vergleich dazu, verstarben bei Milling et al. (45) nach einer medianen Länge des Krankenhausaufenthalts von 5 Tagen 13 % der Studienteilnehmer und in der Studie von Müller et al. (46) bei einer medianen Länge des Krankenhausaufenthalts von 4,9 Tagen 9,5 % der Studienteilnehmer. In der ANNEXA-4 Studie verstarben im Zeitraum zwischen sechs und 14 Tagen 21 von 352 Studienteilnehmern (5,97 %) (78). Im Vergleich dazu, kam es in der Studie von Allison et al. (41), mit einer medianen Länge des Krankenhausaufenthalts von 7,1 Tagen, bei 15 % der Studienteilnehmern zum Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Bei Sholzberg et al. (47) mit einer medianen Länge des Krankenhausaufenthalts von 11 Tagen verstarben 23,1 % der Studienteilnehmer.

### ***30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen***

Die am meisten gefürchtetste Komplikation bei der Einnahme von FXa-Inhibitoren ist das Auftreten von intrakraniellen Blutungen (87), da bei diesen Blutungen deutlich höhere Mortalitätsraten berichtet werden als bei anders lokalisierten Blutungen.

Wenn in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Informationen zu den Endpunkten „30-Tage Mortalität“ oder „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen vorlagen, werden diese Ergebnisse hier einzeln berichtet.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“ bei intrakraniellen Blutungen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	n/N (%)
<b>30-Tage Mortalität</b>	
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	
Arachillage et al.	Gesamt: 32/91 (35) <sup>a</sup> Apixaban: 8/21 (38,1) Rivaroxaban: 11/25 (44)
Beyer-Westendorf et al.	5/98 (5,1)
Beynon et al.	Gesamt: 11/55 (20,0) <sup>b</sup> Rivaroxaban: 11/42 (26,2)
Majeed et al.	20/59 (33,9)
Milling et al.	7/19 (37)
Schulman et al.	8/36 (22,2)
<b>Zulassungsstudien für Apixaban (ARISTOTLE) und Rivaroxaban (ROCKET-AF)</b>	
Held et al.	76/176 (43,2)
Hankey et al.	31/65 (48)
Bei allen dargestellten Ergebnissen handelt es sich um Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Antikoagulantien. a: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin. b: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran. Quelle: Arachillage et al. (27), Beyer-Westendorf et al. (8), Beynon et al. (28), Hankey et al. (9), Held et al. 2015 (10), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schulman et al. (14). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die Gesamtpopulation 5,1 bis 37 % (berechneter Median: 28,1 %) (Tabelle 4-63). Der Wert für die 30-Tage Mortalität beträgt in der Studie von Beyer-Westendorf et al. (8) 5,1 % und weicht damit deutlich von den Ergebnissen der anderen Studien ab. Die 30-Tage Mortalität in der Studie von Beyer Westendorf et al. (8) wird nur für 98 von 1755 Studienteilnehmern (5,5 %) berichtet. Bei den 98 Studienteilnehmern war ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Blutungen notwendig. Ohne diesen „Ausreißer“ beträgt die 30-Tage Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20,0 bis 37 % (berechneter Median: 33,9 %). In der ANNEXA-4 Studie verstarben 37 von 227 Studienteilnehmer (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (6)

Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation bei einer Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin (27) und bei fünf anderen Studien Studienteilnehmer unter Dabigatran enthält (17-19, 28, 42, 44) (Tabelle 4-63), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind.

*Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Zulassungsstudien ARISTOTLE und ROCKET-AF) bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen*

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) (10) und Rivaroxaban (Rocket-AF) (9) werden ergänzend dargestellt. Es handelt sich um randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban bzw. Rivaroxaban in der Prävention von Schlaganfällen und (nicht-zentralen) systemischen Embolien bei Studienteilnehmern mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zu untersuchen. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Apixaban betrug die 30-Tage Mortalität 43,2 % und unter Therapie mit Rivaroxaban betrug die 30-Tage Mortalität 48,0 % (Tabelle 4-63).

***Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen***

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ bei intrakraniellen Blutungen – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	<b>Länge des Krankenhausaufenthalts (Median, IQR) [Tage]<sup>a</sup></b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</b>		
Berger et al.	2,9 (3,3; 11)	4/22 (18,2) <sup>b</sup>
Beynon et al.	k. A.	9/55 (16,4) <sup>b</sup>
Engelbart et al.	k. A.	10/33 (33) <sup>b</sup>
Gerner et al.	k. A.	29/146 (19,9) <sup>b</sup>
Harrison et al.	k. A.	2/14 (14,2)
Milling et al.	5 (3; 8)	5/19 (26)
Purrucker et al.	10 (5; 16)	17/60 (28) <sup>b</sup>
Sholzberg et al.	11 (k. A.)	5/11 (45,5) <sup>b</sup>
Bei allen dargestellten Ergebnissen handelt es sich um Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Antikoagulantien.		
a: Angabe basiert auf der Gesamtpopulation.		
b: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran.		
Quelle: Berger et al. (19), Beynon et al. (28), Engelbart et al. (42), Gerner et al. (17), Harrison et al. (44), Milling et al. (45), Purrucker et al. (18), Schulman et al. (14), Sholzberg et al. (47).		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus trat in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 14,2 bis 45,5 % (berechneter Median: 23,0 %) der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 11,9 % der Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie auf (11). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2,9 bis 11 Tage im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11). Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation bei sechs Studien Studienteilnehmer unter Dabigatran enthält (17-19, 28, 42, 47) (Tabelle 4-64), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind.

### ***Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)***

In der Studie von Majeed et al. (12) traten innerhalb von 30 Tagen 18 von 27 Todesfällen (66,7 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen auf. In der Studie von Schenk et al. (13) verstarb ein Studienteilnehmer von drei Studienteilnehmern (33,3 %) und in der Studie von Schulman et al. (14) verstarben sieben von neun Studienteilnehmern (77,8 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse. Im Vergleich dazu verstarben in der ANNEXA-4 Studie 21 von 54 Studienteilnehmern (38,9 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt Mortalität festhalten, dass zwar ein Vorteil der Therapie mit Andexanet alfa in Bezug auf die Mortalität im Vergleich zu den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellbar ist, aber eine endgültige Schlussforderung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte nicht erbracht werden kann. Zudem hängt die Mortalität auch maßgeblich mit der Vorerkrankungen der Studienteilnehmer zusammen. Die Vorerkrankungen der Studienteilnehmer könnten sich zwischen den Studien möglicherweise signifikant unterscheiden. Insbesondere bei intrakraniellen Blutungen und während der Hospitalisierung scheint der Vorteil einer Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie größer zu sein.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.2.1 Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa</li> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)</li> </ul> <p>Die Fähigkeit von Andexanet alfa zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von FXa-Inhibitoren wurde mittels der Veränderung der Anti-FXa-Aktivität beurteilt. Die Anti-FXa-Aktivität ist ein Maß für die Intensität der Antikoagulation und dient der Therapiekontrolle bei der Gabe von FXa-Inhibitoren (51-53). Die Anti-FXa-Aktivität wurde im humanen Plasma mittels eines modifizierten chromogenen Assays bestimmt. Der Gerinnungstest zur Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität ist auf den jeweiligen FXa-Inhibitor kalibriert. Daher erfolgten die Messungen und Ergebnisdarstellungen der Anti-FXa-Aktivität getrennt für die einzelnen FXa-Inhibitoren. Die Anti-FXa-Aktivität wird für Apixaban und Rivaroxaban in ng/ml angegeben. Wurde bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban eine Anti-FXa-Aktivität von über 950 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse der Höchstwert von 950 ng/ml verwendet (obere Bestimmungsgrenze). Wurde eine Anti-FXa-Aktivität von weniger als 4,0 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse als niedrigster Wert 4,0 ng/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze). Bei Enoxaparin behandelten Studienteilnehmern wurde bei einer gemessenen Anti-FXa-Aktivität &lt; 0,10 IU/ml als niedrigster Wert 0,10 IU/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze). Die Laboruntersuchungen zur Anti-FXa-Aktivität erfolgten in der ANNEXA-4 Studie zu Baseline, zum Ende (oder 30 Minuten nach Ende) des Bolus (EOB), nach dem Ende der Infusion (EOI) sowie vier Stunden, acht Stunden und zwölf Stunden nach der Infusion (4). Dargestellt wird die Anti-FXa-Aktivität zu Baseline und zu Nadir während des Bewertungszeitraums sowie die Veränderung und prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Nadir zu Baseline. Der Bewertungszeitraum startete fünf Minuten nach dem Ende des Bolus und endete kurz vor dem Ende der Andexanet alfa Infusion. Bei fehlender Anti-FXa-Aktivität zu Nadir wird der Baseline Wert für die Anti-FXa-Aktivität zu Nadir verwendet (21).</p> <p>Der Endpunkt wird für die folgenden Populationen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Neben der Darstellung für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) werden die Ergebnisse auch für die beiden Dosierungsarme (niedrige bzw. hohe</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Dosierung von Andexanet alfa) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant (21). Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Für diesen primären Endpunkt erfolgt zudem eine gesonderte Datendarstellung für alle Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse). Dabei werden neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation auch die Ergebnisse für die beiden Dosierungsarme (niedrige bzw. hohe Dosierung von Andexanet alfa) der Efficacy-Population und Safety-Population dargestellt, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, der Mittelwert der Anti-FXa-Aktivität mit Standardabweichung (SD), der Median der Anti-FXa-Aktivität mit Maximum und Minimum und das zweiseitige 95%-KI des Medians werden jeweils für Baseline und Nadir dargestellt.</p> <p>Die Veränderung Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir wird für jeden Studienteilnehmer anhand der folgenden Formel berechnet: Veränderung = (Nadir Anti-FXa-Aktivität – Baseline Anti-FXa-Aktivität) / Baseline Anti-FXa-Aktivität prozentuale Veränderung = <math>100 \times (\text{Nadir Anti-FXa-Aktivität} - \text{Baseline Anti-FXa-Aktivität}) / \text{Baseline Anti-FXa-Aktivität}</math></p>
Green et al.	<p>Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline (vor der Behandlung) im Vergleich zu Nadir (Tiefstwert)“ wurde nicht erhoben.</p> <p>In der Studie von Green et al. erfolgte die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten (43):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vor der Behandlung mit Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und bis zu einem Tag nach der Aufnahme</li> <li>• so bald wie möglich nach der Verabreichung von Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und innerhalb von zwei Tagen nach der Aufnahme</li> </ul> <p>Der Erhebungszeitpunkt ist abweichend zur ANNEXA-4 Studie, bei der die Anti-FXa-Aktivität zur Baseline und Nadir erhoben wurde. Die Anti-FXa-Aktivität liegt zudem nur für einen geringen Anteil der Gesamtpopulation vor (<math>n \leq 11</math>) und die Post-Baseline Werte wurden nicht für alle Studienteilnehmer erhoben (43).</p>
Testa et al.	<p>Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline (vor der Behandlung) im Vergleich zu Nadir (Tiefstwert)“ wurde nicht erhoben.</p> <p>In der Studie von Testa et al. wurde die Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten erhoben (49):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vor der Intervention</li> <li>• nach der Intervention</li> </ul> <p>Der Erhebungszeitpunkt ist abweichend zur ANNEXA-4 Studie, bei der die Anti-FXa-Aktivität zur Baseline und Nadir erhoben wurde. Die Anti-FXa-Aktivität liegt zudem nur für einen geringen Anteil der Gesamtpopulation vor (<math>n \leq 13</math>) und die Post-Baseline Werte wurden nicht für alle Studienteilnehmer erhoben (49).</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Green et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	nein	- <sup>f</sup>
Testa et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	nein	- <sup>f</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte die Analyse des Endpunkts auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmer unter Therapie von Enoxaparin) einschließt. Zudem erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>d: Bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um prospektive Kohortenstudien, die als potenziell hoch verzerrt gelten.</p> <p>d: Bei den Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.</p> <p>e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.</p> <p>f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studien einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.</p> <p>Quelle: Green et al. (43), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Anti-FXa-Aktivität wurde in der ANNEXA-4 Studie anhand standardisierter Labormethoden für jeden einzelnen FXa-Inhibitor in einem Zentrallabor bestimmt und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem SAP (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Efficacy-Population sowie der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ insgesamt als niedrig eingestuft.

**Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Kohortenstudien (43, 49), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte.

Eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzip und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt vor. Hingegen liegen sonstige verzerrende Aspekte vor, da in beiden Studien die Anti-FXa-Aktivität nur für einen Teil der Gesamtpopulation erhoben wurde und die Anti-FXa-Aktivität zum zweiten Erhebungszeitpunkt nur bei einem Teil der Studienteilnehmer bestimmt wurde (43, 49).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Mittelwert (SD)	179,7 (125,12)	178,7 (125,35)	201,0 (129,38)	236,7 (138,11)	218,8 (126,42)	296,6 (160,47)
Median (Min; Max)	149,7 (76,5; 950,0)	151,4 (76,5; 950,0)	144,4 (104,4; 442,3)	211,8 (75,0; 862,4)	198,1 (75,0; 862,4)	279,3 (78,7; 703,7)
[Median 95 %-KI]	[134,1; 165,2]	[133,5; 165,6]	[104,4; 442,3]	[174,2; 244,9]	[161,2; 222,3]	[160,9; 356,1]
<b>Nadir</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	133	127	6	99	76	23
Mittelwert (SD)	18,1 (36,98)	18,6 (37,76)	7,1 (3,65)	40,1 (69,00)	47,9 (76,35)	14,1 (20,44)
Median (Min; Max)	9,7 (4,0; 297,2)	9,9 (4,0; 297,2)	6,0 (4,0; 11,5)	11,3 (4,0; 411,4)	14,0 (4,0; 411,4)	6,9 (4,0; 99,8)
[Median 95 %-KI]	[8,3; 11,3]	[8,5; 11,6]	[4,0; 11,5]	[9,4; 16,0]	[10,2; 27,6]	[5,5; 11,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Mittelwert (SD)	-159,8 (106,13)	-158,2 (105,41)	-193,9 (126,34)	-192,2 (117,69)	-165,3 (84,95)	-282,5 (162,26)
Median (Min; Max)	-139,4 (-870,3; 0,0)	-139,4 (-870,3; 0,0)	-138,4 (-430,8; -100,4)	-167,4 (-692,7; 72,0)	-148,4 (-451,0; 72,0)	-261,7 (-692,7; 4,3)
[Median 95 %-KI]	[-151,2; -122,5]	[-152,5; -122,0]	[-430,8; -100,4]	[-195,2; -142,0]	[-180,4; -136,9]	[-340,1; -156,9]
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	128	6	100	77	23
Mittelwert (SD)	-90,8 (10,57)	-90,6 (10,75)	-96,2 (1,08)	-83,8 (22,56)	-81,3 (22,48)	-92,2 (21,16)
Median (Min; Max)	-93,4 (-99,5; 0,0)	-93,3 (-99,5; 0,0)	-96,4 (-97,4; -94,5)	-92,5 (-98,4; 34,0)	-90,3 (-98,2; 34,0)	-97,2 (-98,4; 4,5)
[Median 95 %-KI]	[-94,3; -92,4]	[-94,3; -92,1]	[-97,4; -94,5]	[-94,2; -90,3]	[-92,4; -86,7]	[-97,9; -95,8]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	194	187	7	128	100	28
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	185	178	7	126	99	27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
Mittelwert (SD)	147,1 (121,46)	145,7 (121,34)	181,3 (129,08)	198,9 (146,26)	181,6 (134,46)	262,3 (171,39)
Median (Min; Max)	117,7 (4,0; 950,0)	116,0 (4,0; 950,0)	144,2 (63,2; 442,3)	169,1 (4,0; 862,4)	154,0 (4,0; 862,4)	244,9 (10,1; 703,7)
[Median 95 %-KI]	[104,1; 144,5]	[102,7; 146,1]	[63,2; 442,3]	[145,7; 211,6]	[131,0; 198,1]	[153,9; 299,8]
<b>Nadir</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	194	187	7	128	100	28
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	188	181	7	125	97	28
Mittelwert (SD)	15,2 (31,97)	15,5 (32,54)	6,7 (3,53)	33,4 (62,97)	39,5 (69,69)	12,4 (18,82)
Median (Min; Max)	8,0 (4,0; 297,2)	8,0 (4,0; 297,2)	4,0 (4,0; 11,5)	9,5 (4,0; 411,4)	10,7 (4,0; 411,4)	6,3 (4,0; 99,8)
[Median 95 %-KI]	[6,8; 9,3]	[6,9; 9,6]	[4,0; 11,5]	[7,8; 11,5]	[8,7; 14,6]	[4,0; 9,5]
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	194	187	7	128	100	28
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	185	178	7	126	99	27
Mittelwert (SD)	-131,0 (104,24)	-129,3 (103,34)	-174,6 (126,07)	-161,9 (122,70)	-138,0 (93,47)	-249,7 (171,07)
Median (Min; Max)	-107,8 (-870,3; 2,4)	-106,4 (-870,3; 2,4)	-136,6 (-430,8; -59,2)	-141,9 (-692,7; 72,0)	-130,9 (-451,0; 72,0)	-239,8 (-692,7; 4,3)
[Median 95 %-KI]	[-127,0; -94,3]	[-127,0; -93,2]	[-430,8; -59,2]	[-165,0; -119,7]	[-148,4; -102,6]	[-289,6; -141,8]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	194	187	7	128	100	28
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	185	178	7	126	99	27
Mittelwert (SD)	-87,7 (19,22)	-87,4 (19,52)	-95,9 (1,39)	-81,9 (24,73)	-79,4 (25,28)	-91,1 (20,44)
Median (Min; Max)	-92,6 (-99,5; 42,1)	-92,3 (-99,5; 42,1)	-96,2 (-97,4; -93,7)	-91,8 (-98,4; 34,0)	-89,0 (-98,2; 34,0)	-97,1 (-98,4; 4,5)
[Median 95 %-KI]	[-93,2; -91,9]	[-93,1; -91,5]	[-97,4; -93,7]	[-93,5; -89,0]	[-91,8; -86,7]	[-97,6; -94,9]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Vier Studienteilnehmer wurden mit Edoxaban und 16 Studienteilnehmern mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt.</p> <p>b: Zudem erfolgt die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Zehn Studienteilnehmern wurden mit Edoxaban und 19 Studienteilnehmer mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt. Bei elf Studienteilnehmern fehlte der Baseline-Wert, weshalb diese Studienteilnehmer von der Analyse ausgeschlossen wurden.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Wurde bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban eine Anti-FXa-Aktivität von über 950 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse der Höchstwert von 950 ng/ml verwendet (obere Bestimmungsgrenze). Wurde eine Anti-FXa-Aktivität von weniger als 4,0 ng/ml (oder &lt;0,10 IE/ml für Enoxaparin) gemessen, wurde für die Analyse als niedrigster Wert 4,0 ng/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze).</p> <p>Bei Studienteilnehmern mit fehlenden Werten für Nadir wurde die Veränderung zu Baseline bzw. die prozentuale Veränderung zu Baseline als Null gewertet. Der 95 %-KI für den Median basiert auf einer verteilungsfreien Methode. Ein Patient gehörte zur Apixaban-Gruppe, wurde jedoch in den Laborergebnissen der Rivaroxaban-Gruppe zugeordnet. Dieser Patient wurde für die Analyse wieder der richtigen Gruppe (Apixaban) zugeordnet.</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.2.1.1a und Tabelle 14.2.1.1.            Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 2.1, Tabelle 2.2, Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

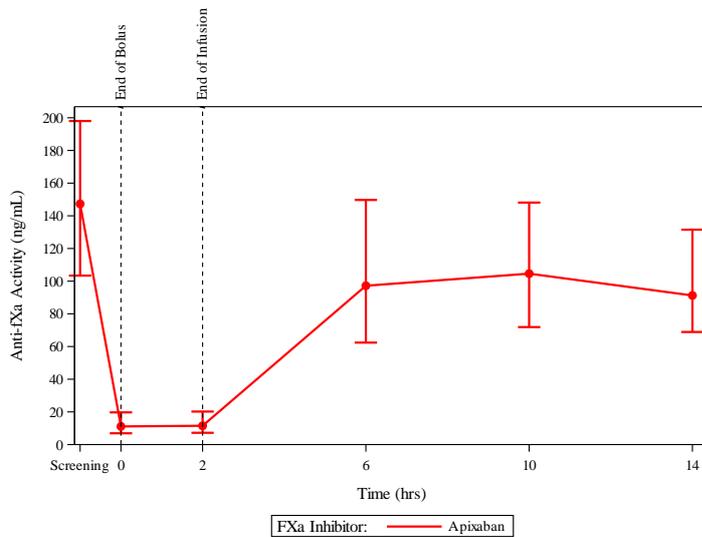
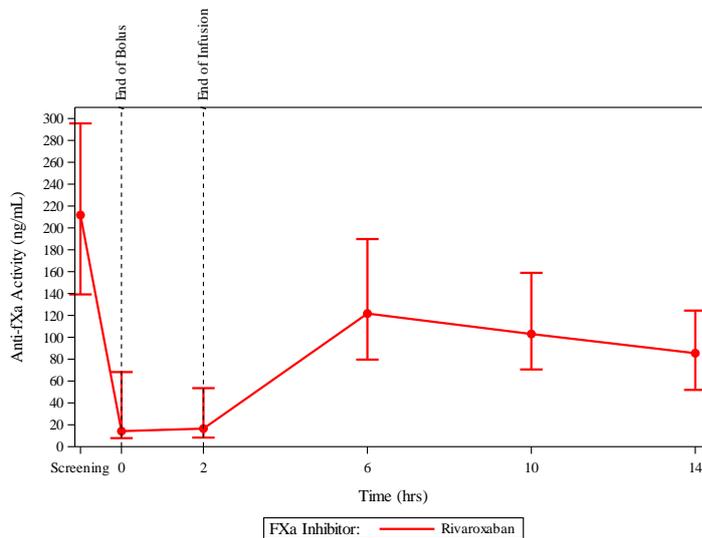
Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die mit Apixaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -93,4 % (-99,5 %; 0,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -93,3 % (-99,5; 0,0) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -96,4 % (-97,4 %; -94,5 %) (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-7). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -92,5 % (-98,4 %; 34,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -90,3% (-98,2; 34,0) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -97,2 % (-98,4 %; 4,5 %) (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-7).

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Safety-Population dargestellt. Bei Studienteilnehmern der Safety-Population, die mit Apixaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -92,6 % (-99,5 %; 42,1 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -92,3 % (-99,5 %; 42,1 %) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -96,2 % (-97,4 %; -93,7 %) (Tabelle 4-67). Bei Studienteilnehmern der Safety-Population, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -91,8 % (-98,4 %; 34,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -89,0% (-98,2 %; 34,0 %) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -97,1 % (-98,4 %; 4,5 %) (Tabelle 4-67).

In Abbildung 4-7 wird deutlich, dass die Anti-FXa-Aktivität nach der Verabreichung des Andexanet alfa Bolus schnell und substanziell abfällt. Am Ende der Verabreichung des Andexanet alfa Bolus ist der niedrigste Wert der Anti-FXa-Aktivität erreicht, der bis zum Ende der kontinuierlichen Infusion mit Andexanet alfa anhält. Zwei bis sechs Stunden nach der kontinuierlichen Infusion mit Andexanet alfa steigt die Anti-FXa-Aktivität wieder graduell an.

Die Gesamtkohorte wird bei dieser Analyse nicht dargestellt, da die Werte der Anti-FXa-Aktivität sich für die verschiedenen FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) unterscheiden. Insbesondere Enoxaparin wird in einer anderen Einheit (IE/ml) angegeben, weshalb die Angabe eines Mittelwerts für die Gesamtkohorte nicht sinnvoll ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 % reduziert hat.

**A****B**

Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Abbildung 14.2.1a und Abbildung 14.2.1a

Abbildung 4-7: Verlauf der Anti-FXa-Aktivität über die Zeit für Studienteilnehmer unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban (Efficacy-Population)

***Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)***

Um die Konsistenz der Ergebnisse der Primäranalyse zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zur Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ zu prüfen, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Mittelwert (SD)	161,4 (82,05)	158,8 (78,44)	201,0 (129,38)	220,8 (119,00)	200,5 (97,48)	275,5 (154,21)
Median (Min; Max)	144,2 (76,5; 499,5)	141,9 (76,5; 499,5)	144,4 (104,4; 442,3)	198,1 (76,7; 703,7)	174,2 (76,7; 488,3)	274,4 (78,7; 703,7)
[Median 95 %-KI]	[123,0; 163,9]	[123,0; 164,2]	[104,4; 442,3]	[153,9; 243,3]	[135,9; 222,3]	[153,9; 356,1]
<b>Nadir</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Mittelwert (SD)	13,0 (12,07)	13,3 (12,33)	7,1 (3,65)	31,9 (46,95)	38,7 (51,74)	13,8 (23,39)
Median (Min; Max)	9,6 (4,0; 80,4)	9,6 (4,0; 80,4)	6,0 (4,0; 11,5)	10,8 (4,0; 278,5)	14,4 (4,0; 278,5)	6,6 (4,0; 99,8)
[Median 95 %-KI]	[8,0; 11,1]	[8,1; 11,2]	[4,0; 11,5]	[8,3; 19,7]	[10,2; 36,9]	[5,5; 11,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Mittelwert (SD)	-148,4 (76,84)	-145,5 (72,66)	-193,9 (126,34)	-188,9 (110,57)	-161,8 (69,67)	-261,6 (161,06)
Median (Min; Max)	-129,8 (-472,6; -69,9)	-125,2 (-472,6; -69,9)	-138,4 (-430,8; -100,4)	-160,2 (-692,7; 4,3)	-140,9 (-346,5; -69,0)	-260,1 (-692,7; 4,3)
[Median 95 %-KI]	[-150,2; -113,4]	[-150,2; -109,2]	[-430,8; -100,4]	[-205,0; -136,9]	[-188,4; -112,1]	[-291,3; -141,8]
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	99	93	6	59	43	16
Mittelwert (SD)	-92,2 (5,27)	-91,9 (5,33)	-96,2 (1,08)	-85,9 (17,85)	-84,1 (14,07)	-90,6 (25,40)
Median (Min; Max)	-93,8 (-97,4; -67,4)	-93,4 (-97,3; -67,4)	-96,4 (-97,4; -94,5)	-92,6 (-98,4; 4,5)	-90,4 (-98,2; -43,0)	-97,3 (-98,4; 4,5)
[Median 95 %-KI]	[-94,6; -92,6]	[-94,4; -92,3]	[-97,4; -94,5]	[-95,1; -90,0]	[-92,3; -84,2]	[-98,0; -95,5]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	140	133	7	69	51	18
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	127	7	68	51	17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
Mittelwert (SD)	131,8 (87,15)	129,0 (84,14)	181,3 (129,08)	197,1 (126,84)	176,2 (106,36)	259,9 (162,60)
Median (Min; Max)	112,0 (4,0; 499,5)	105,2 (4,0; 499,5)	144,2 (63,2; 442,3)	171,9 (9,6; 703,7)	154,0 (9,6; 488,3)	269,4 (10,1; 703,7)
[Median 95 %-KI]	[94,7; 132,6]	[92,8; 132,6]	[63,2; 442,3]	[134,7; 222,3]	[117,7; 198,1]	[147,3; 297,1]
<b>Nadir</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	140	133	7	69	51	18
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	136	129	7	69	51	18
Mittelwert (SD)	10,8 (10,94)	11,0 (11,17)	6,7 (3,53)	28,0 (44,41)	33,3 (49,04)	13,0 (22,13)
Median (Min; Max)	7,4 (4,0; 80,4)	7,4 (4,0; 80,4)	4,0 (4,0; 11,5)	9,4 (4,0; 278,5)	10,8 (4,0; 278,5)	6,6 (4,0; 99,8)
[Median 95 %-KI]	[5,8; 9,1]	[5,9; 9,3]	[4,0; 11,5]	[7,3; 14,4]	[7,8; 23,1]	[4,0; 10,1]
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	140	133	7	69	51	18
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	127	7	68	51	17
Mittelwert (SD)	-121,0 (81,40)	-118,0 (77,90)	-174,6 (126,07)	-168,8 (115,57)	-142,8 (78,34)	-246,6 (167,81)
Median (Min; Max)	-101,1 (-472,6; 0,0)	-98,8 (-472,6; 0,0)	-136,6 (-430,8; -59,2)	-141,4 (-692,7; 4,3)	-128,6 (-346,5; -5,6)	-258,5 (-692,7; 4,3)
[Median 95 %-KI]	[-121,3; -88,8]	[-121,0; -87,1]	[-430,8; -59,2]	[-195,2; -112,1]	[-160,2; -102,6]	[-291,3; -141,8]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>	hohe Dosierung von Andexanet alfa <sup>c</sup>
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
Anzahl Studienteilnehmer	140	133	7	69	51	18
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	134	127	7	68	51	17
Mittelwert (SD)	-89,2 (15,37)	-88,8 (15,70)	-95,9 (1,39)	-85,3 (17,42)	-84,1 (13,80)	-88,8 (25,66)
Median (Min; Max)	-92,8 (-97,4; 0,0)	-92,6 (-97,3; 0,0)	-96,2 (-97,4; -93,7)	-92,3 (-98,4; 4,5)	-90,0 (-98,2; -43,0)	-97,2 (-98,4; 4,5)
[Median 95 %-KI]	[-93,8; -92,0]	[-93,4; -91,7]	[-97,4; -93,7]	[-93,9; -88,9]	[-92,3; -85,0]	[-98,0; -95,5]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen</p> <p>b: Zudem erfolgt die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Bei sieben Studienteilnehmern fehlte der Baseline-Wert, weshalb diese Studienteilnehmer von der Analyse ausgeschlossen wurden.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Wurde bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban eine Anti-FXa-Aktivität von über 950 ng/ml gemessen, wurde für die Analyse der Höchstwert von 950 ng/ml verwendet (obere Bestimmungsgrenze). Wurde eine Anti-FXa-Aktivität von weniger als 4,0 ng/ml (oder &lt;0,10 IE/ml für Enoxaparin) gemessen, wurde für die Analyse als niedrigster Wert 4,0 ng/ml verwendet (untere Bestimmungsgrenze).</p> <p>Bei Studienteilnehmern mit fehlenden Werten für Nadir wurde die Veränderung zu Baseline bzw. die prozentuale Veränderung zu Baseline als Null gewertet. Der 95 %-KI für den Median basiert auf einer verteilungsfreien Methode. Ein Patient gehörte zur Apixaban-Gruppe, wurde jedoch in den Laborergebnissen der Rivaroxaban-Gruppe zugeordnet. Dieser Patient wurde für die Analyse wieder der richtigen Gruppe (Apixaban) zugeordnet.</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.2.1.2a.</p> <p>Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 2.5, Tabelle 2.6, Tabelle 2.7 und Tabelle 2.8.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>						

Für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ wurde eine Sensitivitätsanalyse bei einer Subgruppe von besonderem Interesse durchgeführt (Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des primären Endpunkts (Tabelle 4-67) auf. Auch bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen reduzierte sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 %. Somit bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse des primären Endpunkts.

## Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

### *Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung*

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ wurde in keinen Studien erhoben. In den Studien Green et al. (43) und Testa et al. (49) wurde jedoch die Anti-FXa-Aktivität vor und nach der Behandlung erhoben.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	Anti-FXa-Aktivität vor der Behandlung [ng/ml]	Anti-FXa-Aktivität nach der Behandlung [ng/ml]
<b>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung</b>		
Green et al. <sup>a</sup>	Apixaban: 231 (IQR: 133 – 262) Rivaroxaban: 111 (IQR: 41 – 360)	Apixaban: 103,0 (IQR: 102 – 104) Rivaroxaban: 65 (IQR: 43 – 163)
Testa et al. <sup>b</sup>	Apixaban: 161 (Spanne: 99 – 571) Rivaroxaban: 134 (Spanne: 24 – 369)	Apixaban: 70,6 (Spanne: 2 – 139) Rivaroxaban: 23 (Spanne: 0 – 71)
<p>a: In der Studie erfolgte die Erhebung der Anti-FXa-Aktivität vor der Behandlung mit Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und bis zu einem Tag nach der Aufnahme und so bald wie möglich nach der Verabreichung von Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und innerhalb von zwei Tagen nach der Aufnahme.</p> <p>b: In der Studie erfolgte die Erhebung der Anti-FXa-Aktivität vor der Intervention und nach der Intervention.</p> <p>Quelle: Green et al. (43), Testa et al. (49).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der Studie von Green et al. erfolgte die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten (43):

- vor der Behandlung mit Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und bis zu einem Tag nach der Aufnahme
- so bald wie möglich nach der Verabreichung von Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und innerhalb von zwei Tagen nach der Aufnahme

Bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban fiel die Anti-FXa-Aktivität von 231 ng/ml (IQR: 133 – 262 ng/ml) auf 103,0 ng/ml (IQR: 102 – 104 ng/ml) ab. Bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Rivaroxaban fiel die Anti-FXa-Aktivität von 111 ng/ml (IQR: 41 – 360 ng/ml) auf 65 ng/ml (IQR: 43 – 163 ng/ml) ab (Tabelle 4-69) (43).

In der Studie von Testa et al. wurde die Anti-FXa-Aktivität zu folgenden Zeitpunkten erhoben (49):

- vor der Intervention
- nach der Intervention

Bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban fiel die Anti-FXa-Aktivität von 161 ng/ml (Spanne: 99 – 571 ng/ml) auf 70,6 ng/ml (Spanne: 2 – 139 ng/ml) ab. Bei Studienteilnehmern unter Therapie mit Rivaroxaban fiel die Anti-FXa-Aktivität von 134 ng/ml (Spanne: 24 – 369 ng/ml) auf 23 ng/ml (Spanne: 0 – 71 ng/ml) ab (Tabelle 4-69) (49).

Der Erhebungszeitpunkt in den beiden Studien ist abweichend zur ANNEXA-4 Studie, bei der die Anti-FXa-Aktivität zur Baseline und Nadir erhoben wurde. Zudem wird in beiden Studien nur der Median der Anti-FXa-Aktivität und nicht die prozentuale Veränderung dargestellt. Die Anti-FXa-Aktivität liegt zudem in beiden Studien nur für einen geringen Anteil der Gesamtpopulation vor (Green et al:  $n \leq 11$ ; Testa et al.:  $n \leq 13$ ) und die Post-Baseline Werte wurden nicht für alle Studienteilnehmer erhoben (43, 49).

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ festhalten, dass zwar ein Vorteil der Therapie mit Andexanet alfa im Vergleich zu den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellbar ist, aber eine endgültige Schlussforderung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte nicht erbracht werden kann.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.2 Erreichen einer effektiven Hämostase – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Erreichen zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)</li> </ul> <p>Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ wurde in der ANNEXA-4 Studie nach einhergehender Beratung mit den Zulassungsbehörden (Food and Drug Administration (FDA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)) in leicht modifizierter Form mittels des objektiven Bewertungssystems nach Sarode et al. (16) erhoben. In Abschnitt 4.2.5.2 in Tabelle 4-10 sind die Abweichungen zu dem Bewertungssystem nach Sarode et al. (16) unterstrichen.</p> <p>Das verwendete Bewertungssystem ermöglicht die Beurteilung des Erreichen einer effektiven Hämostase nach verschiedenen Blutungstypen (muskuloskelettale, intrakranielle, perikardiale, intraspinale und andere nicht-sichtbare Blutungen, wie gastrointestinale Blutungen). Für jeden Blutungstyp liegen definierte Bewertungskriterien vor, auf dessen Basis das Erreichen einer Hämostase als „sehr gut“, „gut“ oder „unzureichend/fehlend“ eingestuft wird (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-10). Die Bewertung des Endpunktes erfolgt für jeden Studienteilnehmer durch ein unabhängiges EAC. Der primäre klinische Endpunkt der ANNEXA-4 Studie wird laut Definition erreicht, wenn eine sehr gute oder gute Hämostase erreicht wird (4).</p> <p>Das Erreichen der Hämostase wurde in der ANNEXA-4 Studie zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Behandlung beurteilt. Hierzu wurden die definierten Bewertungskriterien zu Baseline und in Abhängigkeit von den Bewertungskriterien zu verschiedenen Zeitpunkten bis maximal zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-10). Bei Studienteilnehmern, bei denen das Erreichen einer effektiven Hämostase aufgrund von nicht-administrativen Gründen nicht bestimmt werden konnte, wurde eine unzureichende oder fehlende Blutstillung angenommen. Bei fehlenden Werten aufgrund von administrativen Gründen wurde der Patient von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt wird für die folgenden Populationen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Evaluable Population: Alle Studienteilnehmer der Efficacy-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden neben den drei Gesamtpopulationen (Efficacy-Evaluable-Population, Safety-Population, Efficacy-Population) zudem für die verschiedenen Dosierungen (niedrig/hoch) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Für diesen primären Endpunkt erfolgt zudem die Darstellung der Daten gesondert für die Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse). Das Erreichen der Hämostase bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wird für die Gesamtpopulationen und die beiden Dosierungsarme von Andexanet alfa (niedrige bzw. hohe Dosierung) der Efficacy-Population und Safety-Population dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Zur Ergebnisdarstellung wird der Anteil der Studienteilnehmer mit sehr guter oder guter Hämostase (Beurteilung nach Sarode et al. (16)) und der exakte 95 %-KI bzw. der Wald 95 %-KI beschrieben.</p>
Schulman et al.	<p>In der Studie von Schulman et al. (14) wurde die Hämostase bei Studienteilnehmern mit Rivaroxaban oder Apixaban-assoziierten Blutungen unter Therapie mit PPSB erhoben. Die Bewertung erfolgte subjektiv durch den behandelnden Arzt, wobei der Arzt angewiesen war sich an die Kriterien der Bewertungsleitlinie zu halten. In der Studie basiert die Bewertungsrichtlinie, wie in der ANNEXA-4 Studie, auf der Publikation von Sarode et al. (16). Abwandlungen existieren jedoch in Bezug auf die Bewertung der intrakraniellen Blutungen. Neben der Erhöhung des Hämatomvolumens (nach Sarode et al. (16)) konnte zusätzlich eine neurologische Verbesserung bzw. eine minimale Verschlechterung zu der Bewertung einer guten oder moderaten Hämostase führen. Zudem wurden die Kategorien abweichend zu Sarode et. al. als gut und moderat anstatt sehr gut und gut benannt Die hämostatische Wirksamkeit einer Behandlung mit PPSB wurde für den Zeitpunkt „24 Stunden nach der Behandlung“ vom behandelnden Arzt in einem zeitlichen Abstand von bis zu sieben Tagen beurteilt (14).</p> <p>Bei intrakraniellen Blutungen mussten folgende Kriterien erfüllt sein (Abweichungen zu Sarode et al. sind unterstrichen) (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-11) (14):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gute Hämostase: Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>\leq 20\%</math> <u>und/oder jede neurologische Verbesserung, die in den folgenden zwölf Stunden festgestellt wird oder - wenn sich der Patient bis zur Behandlung mit FEIBA zunehmend verschlechtert – sogar eine Stabilisierung des Zustands.</u></li> <li>• moderate Hämostase: Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>&gt; 20\%</math>, aber <math>\leq 35\%</math> <u>und/oder eine minimale Verschlechterung des neurologischen Zustands.</u></li> <li>• unzureichend/fehlend: Erhöhung des Hämatomvolumens (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>&gt; 35\%</math> 24 Stunden nach Ende der Infusion im Vergleich zu Baseline UND/ODER eine deutliche Verschlechterung des Zustands oder Tod.</li> </ul> <p>In einer Post-hoc Analyse wurde jedoch auch die Anzahl an Studienteilnehmer mit einer effektiven Hämostase nach den Kriterien nach Sarode et al. (16) berechnet. Diese Analyse konnte nur mit den Studienteilnehmern durchgeführt werden, bei denen eine zweite Bildgebung vorhanden war, um die Veränderung des Hämatomvolumens zu bestimmen. Die Beurteilung erfolgte durch einen zweiten CT-Scan nach einer medianen Zeit von 15 Stunden (14).</p> <p>In einer weiteren Ad-hoc Analyse erfolgte zudem die Beurteilung der Hämostase anhand der ISTH-Kriterien.</p>
Smith et al.	<p>In der Studie von Smith et al. (48) wurde das Erreichen eine effektive Hämostase durch die Behandlung mit 4F-PPSB retrospektiv anhand von Patientenakten anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) bewertet.</p>

Studie	Operationalisierung
Majeed et al.	<p>In der Studie von Majeed et al. (12) wurde die Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“ (57) angewendet. Eine Übersicht der verwendeten Kriterien ist in Abschnitt 4.2.5.2 in Tabelle 4-12 dargestellt.</p> <p>Die Kriterien ermöglichen eine Beurteilung von sichtbaren, nicht-sichtbaren, muskuloskelettalen und intrazerebralen Blutungen (12). Bei nicht intrakraniellen Blutungen wurden Daten zur Veränderung des Hämoglobinspiegels, die Notwendigkeit von Transfusionen von Blutprodukten, die Notwendigkeit einer Intervention oder Operation um die Blutung zu stoppen und die Verabreichung von anderen hämostatischen Mitteln vor oder nach der Gabe von PPSB erhoben. Für intrakranielle Blutungen wurde, wenn verfügbar der CT-Scan innerhalb von 24 Stunden mit dem initialen CT-Scan verglichen (12).</p> <p>Die patientenindividuelle Beurteilung erfolgte anhand von zwei unabhängigen Gerinnungsspezialisten als effektiv und nicht effektiv. Bei Unstimmigkeiten bezüglich der Bewertung wurde diese durch eine Diskussion behoben und ein Konsensus erzielt.</p>
Gerner et al.	<p>In der Studie von Gerner et al. (17) wurde bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen das Auftreten einer Hämatomvergrößerung unter Therapie mit PPSB bewertet. Das Auftreten einer Hämatomvergrößerung wird in der Studie definiert als die Zunahme des parenchymalen Volumens von &gt; 33 % von der ersten Untersuchung bis zum Follow-up-Imaging.</p>
Purrucker et al.	<p>In der Studie von Purrucker et al. (18) wurde bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen, das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie nach Ermessen des Arztes inklusive der Behandlung mit hämostatischen Faktoren (z. B. PPSB) beurteilt. Das Hämatomvolumen wurde anhand von zwei identischen Aufnahmen mittels Computertomografie und Magnetresonanzbildgebung von zwei unabhängigen, erfahrenen Neurologen beurteilt. Das Hämatomvolumen wurde mittels eines für die jeweilige Blutungsstelle spezifischen Volumenberechners berechnet. Bei Abweichungen von &gt; 30 % zwischen den Bewertern oder technischen Problemen, wurden die Aufnahmen erneut ausgewertet, bis ein Konsens erreicht war (18). Aus dem arithmetischen Mittelwert beider Bewerter wurde der modifizierte Graeb Score nach der Methode von Hinson et al. (58) berechnet (18).</p> <p>Um die Vergrößerung des Hämatomvolumens zu bestimmen, wurden Aufnahmen zu Baseline und innerhalb von 3 bis 72 Stunden nach der ersten Aufnahme ausgewertet. Eine substantielle Hämatomvergrößerung war definiert als eine relative Zunahme des Hämatoms um <math>\geq 33\%</math> oder eine absolute Zunahme um <math>\geq 6</math> ml im Vergleich zur ersten Aufnahme (18).</p>
Berger et al.	<p>In der Studie von Berger et al. (19) wurde bei Studienteilnehmern mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie mit 4F-PPSB beurteilt. Die Erhebung der Hämostase erfolgte 24 Stunden nach der Gabe von 4F-PPSB. Die Beurteilung erfolgte anhand der vorliegenden CT-Aufnahmen, die von nicht unabhängigen Neurochirurgen oder Neurologen bewertet wurden. Eine effektive Hämostase wurde erreicht, wenn die erste Bildgebung innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von 4F-PPSB keine Veränderung oder eine Verbesserung des Hämatomvolumens zeigte. Alle Hämatomvergrößerungen wurden als Nichterreichen einer Hämostase gewertet (19).</p>
<p>Quelle: Schulman et al. (14), Smith et al. (48), Majeed et al. (12), Purrucker et al. (18), Berger et al. (19). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
Schulman et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	nein	nein	- <sup>f</sup>
Smith et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	nein	- <sup>f</sup>
Majeed et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	nein	- <sup>f</sup>
Gerner et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Purrucker et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	nein	- <sup>f</sup>
Berger et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	nein	nein	- <sup>f</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Diese Population schließt alle Studienteilnehmer der Safety-Population ein, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) (Efficacy-Population) und bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte (Efficacy-Evaluable-Population). Zudem erfolgte die Analyse des Endpunkts auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>d: Bei den Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.</p> <p>e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.</p> <p>f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studien einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.</p> <p>Quelle: Berger et al. (19), Gerner et al. (17), Majeed et al. (12), Purrucker et al. (18), Schulman et al. (14), Smith et al. (48).</p> <p>Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Beurteilung des Erreichens der Hämostase wurde in der ANNEXA-4 Studie das Bewertungssystem nach Sarode et al. (16) eingesetzt. Dieses Bewertungssystem entstand in Zusammenarbeit mit FDA bei der Zulassung von PPSB zur Aufhebung der Antikoagulation bei Studienteilnehmern unter Therapie mit VKA (16). Bei dieser Referenzpopulation (Studienteilnehmer mit akuten starken Blutungen unter Therapie mit VKA), die mit PPSB oder GFP behandelt wurden, handelte es sich um eine mit der ANNEXA-4 Studienpopulation vergleichbare Population mit schweren Blutungen unter Antikoagulationstherapie. Im Rahmen der ANNEXA-4 Studie wurde der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ in Zusammenarbeit mit der FDA entwickelt. Im Beratungsgespräch mit dem CHMP der EMA wurde der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ bestätigt (4, 7).

Die Beurteilungskriterien in der ANNEXA-4 Studie basieren weitgehend auf objektiven Messgrößen (CT/MRT, korrigiertes Hämoglobin), wodurch eine einheitliche Definition zur Beurteilung der Hämostase gegeben ist und das Verzerrungspotenzial reduziert ist. Zur weiteren Minimierung von Verzerrungen wurden mit der Implementierung des Protokoll Amendments 4 Studienteilnehmer ausgeschlossen, bei denen die Beurteilung der klinischen Hämostase primär von subjektiven Beurteilungen abhängig ist (z. B. bei muskuloskelettalen Blutungen, intraartikulären Blutungen, sichtbaren Blutungen) (4).

Die Beurteilung der Hämostase erfolgt in der ANNEXA-4 Studie für alle Studienteilnehmer durch ein unabhängiges EAC. Nur Studienteilnehmer mit bewerteter Hämostase durch das EAC werden in die Analysen eingeschlossen. Auch die endgültige Entscheidung, ob ein Patient aufgrund von administrativen oder nicht-administrativen Gründen nicht-auswertbar ist, wurde durch das EAC beurteilt (4).

Die Erhebung der Hämostase anhand der Kriterien nach Sarode et al. (16) ist im Anwendungsgebiet etabliert, ermöglicht einen Vergleich der Ergebnisse mit zukünftigen Studien, wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden gewählt und ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem Statistischen Analysenplan (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Efficacy-Evaluable-Population sowie der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ insgesamt als niedrig eingestuft.

**Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien) (12, 14, 17-19, 48), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte liegen in der Studie von Schulman et al. (14) vor. Die Beurteilung der Hämostase erfolgte verzögert durch den behandelnden Arzt und nicht durch ein unabhängiges Komitee. Zudem wurden Studienteilnehmer erst nach einer Behandlung mit PPSB rekrutiert, weshalb die Rekrutierung der Studienteilnehmer möglicherweise verzerrt sein könnte. Es ist nicht auszuschließen, dass schwerbetroffene Studienteilnehmer möglicherweise aus der Studie ausgeschlossen wurden. Weiterhin wurden Studienteilnehmer mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Studienteilnehmern mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch. Nur bei ca. der Hälfte der Studienteilnehmer lag eine zweite Bildgebung vor, weshalb die Aussagekraft der Daten aufgrund der geringen Stichprobe gering ist. Die Einführung der zusätzlichen neurologischen Kriterien, die über das Schema von Sarode et al. hinausgehen, kann ebenfalls zu einer Verzerrung beitragen, da auch diese Kriterien nur durch den behandelnden Arzt dokumentiert werden. So kann bei Schulman et al. z.B. eine „gute“ bzw. „moderate“ hämostatische Wirksamkeit festgestellt werden, wenn zwar das Hämatomvolumen um einen beliebigen Wert gestiegen ist, gleichzeitig durch den behandelnden Arzt eine Verbesserung bzw. eine Stabilisierung des neurologischen Zustandes des Studienteilnehmers konstatiert wird bzw. eine „minimale Verschlechterung“ desselben (14).

In der Studie von Smith et al. (48) liegen sonstige verzerrende Aspekte aufgrund der geringen Stichprobe vor. Zudem erfolgte die Einteilung des Schweregrads der Blutung nicht anhand der ISTH-Kriterien, was einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Die Studie von Majeed et al. (12) weist Hinweise auf sonstige verzerrende Aspekte auf. Bei der Beurteilung der Hämostase konnten bei einigen Studienteilnehmern radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt werden, um die Hämostase zu beurteilen. In diesen Fällen erfolgte die Beurteilung anhand der ISTH Kriterien für andere Blutungen.

In der Studie von Gerner et al. (17) liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte vor.

Die Studie von Purrucker et al. (18) liefert ebenfalls Hinweise auf sonstige verzerrende Aspekte. Die Aussagekraft der Daten ist aufgrund der geringen Stichprobe und des Studiendesigns gemindert. Neurochirurgie-Patienten konnten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten.

In der Studie von Berger et al. (19) liegen Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Erhebung des Endpunkts ist aufgrund der Beurteilung durch nicht unabhängige Neurochirurgen oder Neurologen mit Unsicherheiten behaftet ist. Zudem wurden auch Patienten eingeschlossen, die generell ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa*

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Evaluable-Population<sup>a</sup></b>			
n/N (%)	204/249 (81,9)	172/208 (82,7)	32/41 (78,0)
[exakte 95 %-KI]	[76,6; 86,5]	[76,9; 87,6]	[62,4; 89,4]
[Wald 95 %-KI]	[77,1; 86,7]	[77,6; 87,8]	[65,4; 90,7]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
n/N (%)	274/335 (81,8)	235/283 (83,0)	39/52 (75,0)
[exakte 95 %-KI]	[77,2; 85,8]	[78,1; 87,2]	[61,1; 86,0]
[Wald 95 %-KI]	[77,7; 85,9]	[78,7; 87,4]	[63,2; 86,8]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Diese Population schließt alle Studienteilnehmer der Safety-Population ein, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist (Efficacy-Population) und bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte (Efficacy-Evaluable-Population). Fünf Studienteilnehmer, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Fünf Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Sieben Studienteilnehmer, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Safety-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. 17 Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1) n = Anzahl an Studienteilnehmern, die eine effektive Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erreicht haben.</p>			

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
Quelle: Studienbericht ANNEXA-4 (6): Table 14.2.2.1a und 14.2.2.1b			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Analyse des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ erfolgte anhand der Efficacy-Evaluable-Population. 204 von 249 Studienteilnehmer (81,9 %) erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase. 82,7 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 78,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72).

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Safety-Population dargestellt. 274 von 335 Studienteilnehmern (81,8 %) erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase. 83,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 75,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter einer Behandlung mit Andexanet alfa bei 81,9 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Evaluable-Population eine effektive Hämostase erreicht werden kann. Die Ergebnisse konnten durch eine Auswertung der Ergebnisse anhand der Safety-Population bestätigt werden.

#### ***Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)***

Das „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ wurde in der Subgruppe von besonderem Interesse untersucht:

- Patienten mit intrakraniellen Blutungen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Evaluable-Population<sup>a</sup></b>			
n/N (%)	135/168 (80,4)	113/138 (81,9)	22/30 (73,3)
[exakter 95 %-KI]	[73,5; 86,1]	[74,4; 87,9]	[54,1; 87,7]
[Wald 95 %-KI]	[74,3; 86,4]	[75,5; 88,3]	[57,5; 89,2]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
n/N (%)	181/219 (82,6)	156/184 (84,8)	25/35 (71,4)
[exakter 95 %-KI]	[77,0; 87,4]	[78,8; 89,6]	[53,7; 85,4]
[Wald 95 %-KI]	[77,6; 87,7]	[79,6; 90,0]	[56,5; 86,4]

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Diese Population schließt alle Studienteilnehmer der Safety-Population ein, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist (Efficacy-Population) und bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte (Efficacy-Evaluable-Population). Vier Studienteilnehmer, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Drei Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Studienteilnehmer, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Acht Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1)  n = Anzahl an Studienteilnehmern, die eine effektive Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.2.4.6.  Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 3.1.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei der Analyse wird das Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse) dargestellt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des primären Endpunkts (Tabelle 4-72) auf. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wird bei 80,4 % der Studienteilnehmer (Efficacy-Evaluable-Population) eine effektive Hämostase erreicht. Die Ergebnisse konnten auch in der Safety-Population, bei der 82,6 Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreichten, bestätigt werden. Somit bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse des primären Endpunkts.

#### ***Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)***

Um die Konsistenz der Ergebnisse der Primäranalyse zum Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa zu prüfen, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse) (Tabelle 4-74)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
n/N (%)	204/254 (80,3)	172/211 (81,5)	32/43 (74,4)
[exakter 95 %-KI]	[74,9; 85,0]	[75,6; 86,5]	[58,8; 86,5]
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Fünf Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen in der Efficacy-Evaluable-Population als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind in dieser Analyse eingeschlossen. Bei den Studienteilnehmern, bei denen das Erreichen einer effektiven Hämostase nicht bestimmt werden konnte, wurde eine unzureichende oder fehlende Blutstillung angenommen.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) n = Anzahl an Studienteilnehmern, die eine effektive Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.2.2.9. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei der Analyse wird statt der Efficacy-Evaluable-Population die Efficacy-Population verwendet. Bei Studienteilnehmern, bei denen das Erreichen einer effektiven Hämostase nicht bestimmt werden konnte, wurde eine unzureichende oder fehlende Blutstillung angenommen (Tabelle 4-74). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des primären Endpunkts (Tabelle 4-72) auf. Die Analyse bestätigt somit, dass die Erhebung der Hämostase mit der Efficacy-Evaluable-Population eine zuverlässige Erhebung der Hämostase ermöglicht.

## Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

### *Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung*

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	Erhebungszeitraum	n/N (%)
<b>Beurteilung nach Sarode et al.</b>		
Schulman et al.	sichtbare Blutungen: innerhalb von maximal einer Stunde bzw. vier Stunden  nicht-sichtbare Blutungen: nach 24 Stunden	25/33 (76)
Smith et al. <sup>a</sup>	sichtbare Blutungen: innerhalb von maximal einer Stunde bzw. vier Stunden  nicht-sichtbare Blutungen: nach 12/24 Stunden	25/31 (82)
<b>Beurteilung anhand anderer Kriterien</b>		
Schulman et al. <sup>c</sup>	sichtbare Blutungen: innerhalb von maximal einer Stunde bzw. vier Stunden  nicht-sichtbare Blutungen: nach 24 Stunden	Gesamt: 56/66 (85)  intrakranielle Blutungen: 30/36 (83)
Majeed et al. <sup>d</sup>	sichtbare Blutungen: nach vier Stunden  nicht-sichtbare Blutungen: nach 12/24/48 Stunden	58/84 (69,1)  intrakranielle Blutungen: 43/59 (72,9)
Gerner et al. <sup>e</sup>	intrakranielle Blutungen: unbekannter Erhebungszeitpunkt	intrakranielle Blutungen: Hämatomvergrößerung: 33/94 (35,1)
Purrucker et al. <sup>f</sup>	intrakranielle Blutungen: nach 3 – 72 Stunden	intrakranielle Blutungen: Hämatomvergrößerung: 17/45 (38,0)
Berger et al. <sup>g</sup>	intrakranielle Blutungen: nach 24 Stunden	intrakranielle Blutungen: 18/19 (94,7)
<p>a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit schweren/lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien.</p> <p>b: Eine Beurteilung der Hämostase als sehr gut oder gut wurde als das Erreichen einer effektiven Hämostase bewertet. Die Effektivität der Hämostase wurde in einer Ad-hoc Analyse ausgewertet. Beurteilt wurde die Hämostase nach 24 Stunden.</p> <p>c: In der Studie wurden modifizierte Kriterien nach Sarode et al. (16) angewendet. Eine Beurteilung der Hämostase als gut oder moderat wurde als das Erreichen einer effektiven Hämostase bewertet. Die Effektivität der Hämostase durch eine Behandlung mit PPSB wurde nach 24 Stunden von einem behandelten Arzt bewertet.</p> <p>d: In der Studie wurden die Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“ (57) angewendet. Die patientenindividuelle Beurteilung erfolgte anhand von zwei unabhängigen Gerinnungsspezialisten als effektiv und nicht effektiv.</p> <p>e: In der Studie wurde das Auftreten einer Hämatomvergrößerung definiert als die Zunahme des</p>		

	<b>Erhebungszeitraum</b>	<b>n/N (%)</b>
	parenchymalen Volumens von > 33 % von der ersten Untersuchung bis zum Follow-up-Imaging. f: In der Studie wurde eine substanzielle Hämatomvergrößerung als eine relative Zunahme des Hämatoms um $\geq 33$ % oder eine absolute Zunahme um $\geq 6$ ml im Vergleich zur ersten Aufnahme durch zwei unabhängige, erfahrene Neurologen beurteilt. g: In der Studie wurde die erste Bildgebung (CT) innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung bewertet. Eine effektive Hämostase wurde erreicht, wenn keine Veränderung oder eine Verbesserung des Hämatomvolumens vorlag. Die Bewertung erfolgte durch nicht unabhängige Neurochirurgen oder Neurologen. Quelle: Berger et al. (19), Gerner et al. (17), Majeed et al. (12), Purruicker et al. (18), Schulman et al. (14), Smith et al. (48). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Schulman et al.*

In der Studie von Schulman et al. (14) wurde das Erreichen einer effektiven Hämostase nach der Verabreichung von PPSB anhand von modifizierten Kriterien nach Sarode et al. (16) erhoben. Eine Hämostase wurde bei 56 von 66 Studienteilnehmern als gut oder moderat und bei zehn von 66 Studienteilnehmern als unzureichend/fehlend bewertet (Tabelle 4-75). Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wurde die Hämostase von den behandelten Ärzten bei 30 von 36 Studienteilnehmern als gut oder moderat und bei sechs von 36 Studienteilnehmern (17 %) als unzureichend/fehlend bewertet (Tabelle 4-75). Trotz der Einschätzung, dass 26 Studienteilnehmer bei intrakraniellen oder intraspinalen Blutungen mindestens eine gute Hämostase erreicht haben, hatten 58 % der Studienteilnehmer am Ende des 30-tägigen Follow-ups einen verbleibendes neurologisches Defizit oder kognitive Beeinträchtigungen (14).

In einer Post-hoc Analyse wurde die Anzahl an Studienteilnehmern mit einer effektiven Hämostase nach den Kriterien nach Sarode et al. (16) berechnet. Diese Analyse konnte nur mit ca. der Hälfte der Studienteilnehmer durchgeführt werden, da für diese Bewertung eine zweite Bildgebung vorhanden sein musste. Eine effektive (sehr gute oder gute) Hämostase wurde bei 25 Studienteilnehmern von 33 Studienteilnehmern erreicht (76 %). Acht Studienteilnehmer von 33 Studienteilnehmern hatten eine unzureichende/fehlende Hämostase (Tabelle 4-75) (14).

In der Studie von Schulman et al. (14) wurde Studienteilnehmer erst nach einer Behandlung mit PPSB rekrutiert, weshalb die Rekrutierung der Studienteilnehmer möglicherweise verzerrt sein könnte. Es ist nicht auszuschließen, dass schwerbetroffene Studienteilnehmer möglicherweise aus der Studie ausgeschlossen wurden. Weiterhin wurden Studienteilnehmer mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Studienteilnehmern mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch. Zudem wurde die Hämostase nicht wie in der ANNEXA-4 Studie durch ein unabhängiges Komitee, sondern rückwirkend durch den behandelnden Arzt beurteilt.

In der Studie basiert die Bewertungsrichtlinie, wie in der ANNEXA-4 Studie, auf der Publikation von Sarode et al. (16). Abwandlungen existieren jedoch in Bezug auf die Bewertung der intrakraniellen Blutungen. Neben der Erhöhung des Hämatomvolumens (nach Sarode et al. (16)) konnte zusätzlich eine neurologische Verbesserung bzw. eine minimale Verschlechterung zu der Bewertung einer guten oder moderaten Hämostase führen, obwohl das Wachstum des Hämatomvolumens möglicherweise die jeweiligen Grenzwerte von Sarode et al. überstieg. Auch dies wurde durch den behandelnden Arzt bestimmt. In einer Post-hoc Analyse wurde der Endpunkt zusätzlich anhand der Originalkriterien nach Sarode et al. bewertet (16). Trotzdem ist ein Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie nicht möglich, da z. B. nicht-sichtbare Blutungen im Vergleich zu ANNEXA-4 Studie erst nach 24 Stunden anstatt zwölf Stunden erhoben wurden. Nur bei ca. der Hälfte der Studienteilnehmer lag eine zweite Bildgebung vor -was einer Erhebung der Hämostase nach Sarode et al. ermöglicht- weshalb die Aussagekraft der Daten aufgrund der kleinen Stichprobe gering ist.

#### *Smith et al.*

In der Studie von Smith et al. (48) wurde das Erreichen einer effektiven Hämostase durch die Behandlung mit 4F-PPSB anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) bewertet. Eine effektive Hämostase wurde bei 25 von 31 Studienteilnehmern (82 %) erreicht. Sechs von 31 Studienteilnehmern (19,4 %) erreichten keine effektive Hämostase (Tabelle 4-75) (48).

Die Aussagekraft der Daten ist aufgrund der geringen Stichprobe und des retrospektiven Studiendesigns gemindert. Zudem erfolgte die Einteilung des Schweregrads der Blutung nicht anhand der ISTH-Kriterien, was einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Somit ist ein Vergleich mit den Daten der ANNEXA-4 Studie nicht möglich.

#### *Majeed et al.*

In der Studie von Majeed et al. (12) wurde die Kriterien des „Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH“ angewendet (12). Eine effektive Hämostase durch eine Behandlung von Apixaban-assoziierten oder Rivaroxaban-assoziierten schweren Blutungen mit PPSB konnte in 58 von 84 Studienteilnehmern (69,1 %) erreicht werden. Eine nicht effektive Hämostase lag bei 26 von 84 Studienteilnehmern (30,9 %) vor (Tabelle 4-75). Bei Studienteilnehmern mit Apixaban-assoziierten schweren Blutungen konnte in 26 von 39 Studienteilnehmern (66,7 %) und bei Studienteilnehmern mit Rivaroxaban-assoziierten Blutungen konnte bei 32 von 45 Studienteilnehmern (71,1 %) durch die Behandlung mit PPSB eine effektive Hämostase erreicht werden. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wurde bei 43 von 59 Studienteilnehmern (72,9 %) eine effektive und bei 16 von 59 Studienteilnehmern (27,1 %) eine nicht effektive Hämostase erreicht (Tabelle 4-75). Eine effektive Hämostase konnte bei 21 von 29 Studienteilnehmern (72,4 %) mit Apixaban-assoziierten intrakraniellen Blutungen und bei acht von 29 Studienteilnehmern (27,6 %) mit Rivaroxaban-assoziierten Blutungen erzielt werden (12).

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist nicht möglich, da die Operationalisierungen der Endpunkte nicht vergleichbar sind. Bei der Beurteilung der Hämostase konnten bei einigen Patienten radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt werden, um die Hämostase zu beurteilen. In diesen Fällen erfolgte die Beurteilung anhand von den ISTH Kriterien für andere Blutungen.

*Gerner et al.*

In der Studie von Gerner et al. (17) wurde bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen das Auftreten einer Hämatomvergrößerung unter Therapie mit PPSB bewertet. Eine Hämatomvergrößerung trat bei 33 von 94 Studienteilnehmern (35,1 %) mit einer NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutung unter Therapie mit PPSB auf (Tabelle 4-75). Bei 46,2 % der Studienteilnehmer mit Apixaban-assoziierten Blutungen unter Behandlung mit PPSB und bei 33,3 % der Studienteilnehmer mit Rivaroxaban-assoziierten Blutungen unter Therapie mit PPSB trat eine Hämatomvergrößerung auf (17). Dies würde umgerechnet für eine effektive Hämostase („sehr gut/gut“ nach den Kriterien in ANNEXA-4) von 64,9 % bei Studienteilnehmern mit einer NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutung nach Therapie mit PPSB sprechen.

Ein Vergleich der Ergebnisse aus der Publikation von Gerner et al. mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist nicht möglich. In der Publikation wird nicht das Erreichen einer effektiven Hämostase, sondern eine Hämatomvergrößerung dargestellt. Zudem weist das retrospektive Studiendesign auf eine verminderte Aussagekraft der Daten hin.

*Purrucker et al.*

In der Studie von Purrucker et al. (18) wurde bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie nach Ermessen des Arztes inklusive der Behandlung mit hämostatischen Faktoren (z. B. PPSB) beurteilt (18). Eine Hämatomvergrößerung unter der Behandlung von PPSB trat bei 17 von 45 Studienteilnehmern (38,0 %) ein (Tabelle 4-75). Dies würde für eine effektive Hämostase („sehr gut/gut“ nach den Kriterien in ANNEXA-4) bei 62 % bei den untersuchten Patienten sprechen.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist nicht möglich, da die Operationalisierung des Endpunkts unterschiedlich erfolgte. In der Publikation wird nicht das Erreichen einer effektiven Hämostase, sondern eine Hämatomvergrößerung dargestellt. Die Aussagekraft der Daten ist aufgrund der geringen Stichprobe und des Studiendesigns gemindert. Neurochirurgie-Patienten konnten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten.

*Berger et al.*

In der Studie von Berger et al. (19) wurde bei Studienteilnehmern mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen das Erreichen einer effektiven Hämostase unter einer Therapie mit 4F-PPSB beurteilt (19). Eine effektive Hämostase konnte bei 18 von 19 Studienteilnehmern (94,7 %), unter Therapie mit 4F-PPSB, erzielt werden (Tabelle 4-75). Die Gesamtkohorte enthält neben Studienteilnehmern unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran. Bei 13 von 14 Studienteilnehmern (92,9 %) mit Rivaroxaban-assoziierten Blutungen und bei vier von vier Studienteilnehmern (100 %) mit Apixaban-assoziierten Blutungen unter Behandlung mit PPSB, konnte eine effektive Hämostase erzielt werden.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist nicht möglich, da der Erhebungszeitraum (Erhebung nach 24 Stunden) sowie die Operationalisierung des Endpunkts abweichen. Zudem wurden auch Patienten eingeschlossen, die generell ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen). Die Erhebung des Endpunkts ist aufgrund der Beurteilung durch nicht unabhängige Neurochirurgen oder Neurologen mit Unsicherheiten behaftet ist.

*Allison et al., Engelbart et al., und Testa et al.*

In der Studie von Allison et al. (41), Engelbart et al. (42) und Testa et al. (49) wurde ebenfalls die Hämostase nach der Behandlung der Blutung beurteilt. Die Kriterien zur Beurteilung der Hämostase sind in den Studien nicht detailliert genug, um die Ergebnisse für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie heranzuziehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwar Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten, aber methodische Unterschiede in der Erhebung den Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie nicht ermöglichen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2.3 Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Glasgow-Koma Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)</li> <li>• Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)</li> <li>• Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)</li> </ul> <p><b>Veränderung der Glasgow-Koma-Skala (GCS)</b></p> <p>Die GCS wird im klinischen Alltag verwendet, um die Tiefe und Dauer von Bewusstseinsänderung und den komatösen Zustand bei Patienten mit akuten Hirnverletzungen zu bewerten. Die Skala erleichtert die einheitliche Beurteilung der akuten Hirnschädigungen und ist ebenfalls hilfreich, um die Dauer eines komatösen Zustand der Patienten zu definieren (20). In der ANNEXA-4 Studie wurde die GCS verwendet um eine Bewusstseinsveränderung der Studienteilnehmer über den Studienverlauf darzustellen (4). Idealerweise würde die erste Beurteilung der GCS in einem prä-morbiden Zustand der Patienten erfolgen, was im Rahmen der Studie jedoch nicht möglich ist. Das primäre Ziel des GCS in der ANNEXA-4 Studie ist es deshalb, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten im Studienverlauf festzustellen (21).</p> <p>Bei der GCS handelt es sich um einen Summenscore, der aus drei Kategorien (Augen öffnen, beste Sprachantwort und beste motorische Antwort) besteht. Für die Beurteilung der einzelnen Kategorien der GCS wird zunächst geprüft, ob Umstände vorliegen, die das Öffnen der Augen, die Sprachantwort und die motorische Antwort einschränken (z. B. Verletzungen, Intubation). Im nächsten Schritt wird das Augenöffnen, der Sprachinhalt und die Motorik (rechts und links) beobachtet. Der Studienteilnehmer wird im Anschluss auf eine definierte Weise stimuliert (akustisch: gesprochene oder gerufene Ansprache; physisch: Druck auf Fingerspitzen, Trapezius oder Foramen supraorbitale). Die Reaktion auf den Stimuli wird entsprechend der höchsten beobachteten Reaktion eingestuft. Auf Basis der zu bewertenden Reaktion, wird in den drei Kategorien nach festgelegten Kriterien jeweils eine Punktzahl vergeben (59). Die Kriterien und die damit verbundenen Punktzahlen für die zu bewertende Reaktion ist in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-13) beschrieben. Die einzelnen Bewertungen der drei Kategorien werden summiert, um den Gesamt-GCS-Score eines Studienteilnehmers zu erhalten. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt 15, die minimale Punktzahl drei. Eine höhere Punktzahl zeigt einen besseren Patientenzustand an.</p> <p>Der GCS wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie vor der Andexanet alfa Gabe sowie eine Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Transfusion erhoben (4).</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird der GCS eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Zudem wird eine Responderanalyse durchgeführt. Zudem wird eine binäre Analyse durchgeführt, wobei eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer gewertet wird (21).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Ergebnisdarstellung des GCS erfolgt bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen im Rahmen der ANNEXA-4 Studie in den folgenden Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zudem einzeln für die beiden Dosierungen von Andexanet alfa (niedrig/hoch) jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse:</p> <p>Die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, werden beschrieben. Ergebnisse des GCS werden zu Baseline, nach einer Stunde, nach zwölf Stunden und nach 30 Tagen dargestellt. Zudem wird die jeweilige Veränderung zu Baseline anhand deskriptiver Statistik beschrieben (Mean mit SD, Median mit Minimum und Maximum, 95%-KI des Median).</p> <p>Bei der binären Analyse des GCS wird die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen) bzw. die Anzahl der Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline dargestellt (Ansprechen). Zudem wird der exakte 95 %-KI sowie der Wald 95 %-KI dargestellt.</p> <p><b>Veränderung der modifizierten Rankin-Skala (mRS)</b></p> <p>Die mRS wird im klinischen Alltag verwendet, um das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall zu beurteilen (22) und legt einen Schwerpunkt auf die Mobilität (23). Die mRS dient in der ANNEXA-4 Studie dazu das Ausmaß von Behinderungen aufgrund von blutungsbedingten neurologischen Schäden zu erfassen (4). Idealerweise würde die erste Beurteilung der mRS in einem prämorbidem Zustand der Studienteilnehmer erfolgen, was im Rahmen der Studie jedoch nicht möglich ist. Das primäre Ziel der mRS in der ANNEXA-4 Studie ist es deshalb, eine mögliche klinische Verschlechterung der Studienteilnehmer im Studienverlauf festzustellen (21).</p> <p>Der Patient wird anhand des mRS persönlich befragt, welche Tätigkeiten allein verrichtet werden können und bei welchen Tätigkeiten Hilfe notwendig ist. Auf einer Skala von null bis sechs (0 = keine Symptome, 6 = Tod infolge des Apoplex) wird bewertet, wie sehr der Alltag der Patienten eingeschränkt und auf welche Hilfe die Patienten im Alltag angewiesen sind (Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-14) (22, 62).</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des mRS eine Stunde und zwölf Stunden nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Eine binäre Analyse stellt die Anzahl an Studienteilnehmer mit einer Erhöhung der mRS um einen Punkt nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline dar, um eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustand der Studienteilnehmer zu bewerten (2, 23, 63).</p> <p>Die Ergebnisdarstellung der mRS erfolgt bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den folgenden Populationen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden zudem einzeln für die beiden Dosierungen (niedrig/hoch) von Andexanet alfa jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>Die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, werden beschrieben. Ergebnisse der mRS werden zu Baseline, nach einer Stunde, nach zwölf Stunden und nach 30 Tagen dargestellt. Zudem wird die jeweilige Veränderung zu Baseline anhand deskriptiver Statistik beschrieben (Mean mit SD, Median mit Minimum und Maximum, 95%-KI des Median).</p> <p>In der binären Analyse wird die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der mRS um einen Punkt nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen) bzw. die Anzahl an Studienteilnehmern ohne Verschlechterung der mRS um einen Punkt nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline dargestellt (Ansprechen). Zudem wird der exakte 95 %-KI sowie der Wald 95 %-KI dargestellt.</p> <p><b>Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</b></p> <p>Die Schlaganfallsskala des NIHSS ist im klinischen Alltag ein Score-System zur Beurteilung der neurologischen Verschlechterung (24). Die NIHSS standardisiert die neurologischen Grunduntersuchungen und bewertet vor allem die Aspekte, die bezüglich eines Schlaganfalls am relevantesten sind (23). In der ANNEXA-4 Studie stellt die NIHSS das beste klinische Maß für die fokale neurologische Veränderung der Studienteilnehmer dar (4). Das primäre Ziel der NIHSS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Studienteilnehmer im Studienverlauf festzustellen (21).</p> <p>Die NIHSS wurde im Rahmen der ANNEXA-4 Studie vor der Andexanet alfa Gabe sowie eine Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Transfusion erhoben (4). Die NIHSS umfasst 13 Fragen zu elf Items, von denen jedes Item eine bestimmte Fähigkeit zwischen null und vier besitzt. Dabei wird die Bewusstseinslage, Orientierung, das Befolgen von Aufforderungen, die Blickbewegung, das Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik von Armen und Beinen, Ataxie der Extremitäten, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie sowie die Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect) beurteilt. Für jedes Item bedeutet eine Punktzahl von null eine normale Funktion in dieser spezifischen Fähigkeit, während eine höhere Punktzahl ein gewisses Maß an Beeinträchtigung anzeigt (Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-15) (24).</p> <p>Die Einzelbewertungen zu jedem Item werden summiert, um den Gesamt-NIHSS eines Studienteilnehmers zu berechnen. Die maximale Punktzahl beträgt 42 Punkte und die minimale Punktzahl null (Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-16). Je höher die Punktzahl ist, desto höher ist die neurologische Verschlechterung. Eine Punktzahl von 21 oder höher beschreibt in der Regel eine schwere Beeinträchtigung (23).</p> <p>Im Dossier wird die NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden, nach Ende der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up Visite an Tag 30 und die jeweilige Veränderung zu Baseline dargestellt. Studienteilnehmer werden von der Analyse ausgeschlossen, wenn kein Wert zu</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Baseline vorliegt. Bei fehlender Erhebung der NIHSS zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, wird der zuletzt erhobene NIHSS Wert vor diesem Zeitpunkt verwendet. In einer binären Analyse wurde zudem eine Erhöhung des NIHSS um vier oder mehr Punkte als eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes angesehen (4).</p> <p>Die Ergebnisdarstellung der NIHSS erfolgt bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den folgenden Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmern, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden zudem für die beiden Dosierung (niedrig/hoch) von Andexanet alfa jeweils für die beiden Gesamtpopulationen (Efficacy-Population, Safety-Population) dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>Die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, werden beschrieben. Ergebnisse der NIHSS werden zu Baseline, nach einer Stunde, nach zwölf Stunden und nach 30 Tagen dargestellt. Zudem wird die jeweilige Veränderung zu Baseline anhand deskriptiver Statistik beschrieben (Mean mit SD, Median mit Minimum und Maximum, 95%-KI des Median).</p> <p>Bei der binären Analyse der NIHSS wird die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der NIHSS um <math>\geq 4</math> Punkte nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen) bzw. die Anzahl der Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der NIHSS um <math>\geq 4</math> Punkte nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (Ansprechen) dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-505, ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Diese Population schließt alle Studienteilnehmer der Safety-Population ein, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist (Efficacy-Population). Zudem erfolgte die Analyse auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die GCS wurde 1974 von den Neurochirurgen Teasdale und Jennett erstmals definiert (20) und 1976 weiterentwickelt (60). Seitdem ist die GCS ein wichtiger Bestandteil in der klinischen Praxis zur Beurteilung von Bewusstseinsänderungen (61) und findet Anwendung bei der Beurteilung der Auswirkungen intrakranieller Blutungen bei Patienten unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren (17, 28, 41, 44). Die definierten Kriterien zur Beurteilung ermöglichen eine schnelle Erhebung, auch in Notfallsituationen, und eine leichte Reproduzierbarkeit. Die GCS steht in vielen verschiedenen Sprachen zur Verfügung, womit sichergestellt ist, dass die Erhebung einheitlich erfolgt (61).

Neben der Veränderung der GCS über die Zeit kann im Rahmen einer binären Analyse bestimmt werden, ob es bei den Studienteilnehmern zu einer Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte kommt. Der Schwellenwert einer Veränderung der GCS um zwei oder mehr Punkte stellt eine klinische relevante Einschränkung dar, die sich in einer starken Reduzierung in einer der drei in der GCS bewerteten Kategorien (Augen öffnen, beste Sprachantwort und beste motorische Antwort) oder in mindestens zwei von den drei Kategorien äußert.

Die mRS wurde erstmals 1957 von Rankin beschrieben (64). Seit dieser Zeit hat die Popularität der mRS zugenommen und ist heute das am häufigsten verwendete Bewertungsinstrument in Schlaganfallstudien (23). Auch zur Beurteilung des neurologischen Zustand bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren wird die mRS in der Praxis angewendet (17, 18). Die Validität der mRS ist aufgrund von starken Korrelationen mit Schlaganfallskalen der Pathologie (zum Beispiel Infarktvolume) und einer Übereinstimmung mit anderen Schlaganfallskalen belegt (22, 65). Eine Veränderung der mRS um einen Punkt gilt als klinisch relevant (23, 63).

Die NIHSS ist die am meisten verwendete Skala in der Neurologie. Die Skala wurde Anfang der 1980er Jahren entwickelt, um eine kontinuierliche Berichterstattung einer neurologischen Verschlechterung in klinischen Studien zu beurteilen (23, 67). Die NIHSS beruht auf einem Konsens aus Maßnahmen der aussagekräftigsten vorhandenen Skalen zur Untersuchung von Schlaganfällen (Toronto Stroke Scale, Oxbury Initial Severity Scale and Cincinnati Stroke Scale) und wurde wiederum durch ein Gremium an Schlaganfallforschern weiterentwickelt (23). Die Bewertung anhand der NIHSS ist zuverlässig und kann sowohl von ausgebildeten Neurologen als auch Nicht-Neurologen durchgeführt werden (23). Die Beurteilung des Ausmaß eines Schlaganfalls anhand der NIHSS wird von der Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfohlen (68). Bisherige Studien verwendeten bereits den NIHSS bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren (17, 44).

In der ANNEXA-4 Studie wird eine Erhöhung des NIHSS um vier oder mehr Punkte als eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes angesehen (4). Eine Veränderung um mehr als zwei Punkte im NIHSS stellt laut einer Publikation von Harrison et al. eine klinisch frühe Verbesserung oder Verschlechterung dar (23, 88). Somit stellt eine Erhöhung der NIHSS um vier oder mehr Punkte als Schwelle für eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtzustandes, wie der Endpunkt in der ANNEXA-4 Studie erhoben wurde, eine konservativere Auswertung dar.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Studienteilnehmer unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem Statistischen Analysenplan (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Efficacy-Evaluable-Population sowie der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Studienteilnehmer insgesamt als niedrig eingestuft.

### Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ erhoben haben.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	167	136	31
Mean (SD)	14,0 (1,7)	14,2 (1,5)	13,4 (2,2)
Median (Min; Max)	15,0 (7,0; 15,0)	15,0 (7,0; 15,0)	14,0 (8,0; 15,0)
[Median 95 %-KI]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]	[13,0; 15,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	69	51	18
Mean (SD)	13,9 (2,1)	14,2 (1,3)	13,2 (3,5)
Median (Min; Max)	15,0 (3,0; 15,0)	15,0 (10,0; 15,0)	15,0 (3,0; 15,0)
[Median 95 %-KI]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	69	51	18
Mean (SD)	-0,3 (1,3)	-0,2 (0,6)	-0,9 (2,4)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>c</sup></b>
Median (Min; Max)	0,0 (-8,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-8,0; 2,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	69	50	19
Mean (SD)	13,6 (2,6)	13,7 (2,3)	13,4 (3,4)
Median (Min; Max)	15,0 (3,0; 15,0)	15,0 (5,0; 15,0)	15,0 (3,0; 15,0)
[Median 95 %-KI]	[15,0; 15,0]	[14,0; 15,0]	[15,0; 15,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	69	50	19
Mean (SD)	-0,7 (2,1)	-0,6 (2,0)	-0,7 (2,6)
Median (Min; Max)	0,0 (-10,0; 2,0)	0,0 (-10,0; 2,0)	0,0 (-7,0; 2,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	49	34	15
Mean (SD)	14,3 (1,9)	14,3 (1,7)	14,5 (2,5)
Median (Min; Max)	15,0 (6,0; 18,0)	15,0 (8,0; 15,0)	15,0 (6,0; 18,0)
[Median 95 %-KI]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	49	34	15
Mean (SD)	0,1 (2,2)	0 (1,6)	0,3 (3,2)
Median (Min; Max)	0,0 (-9,0; 6,0)	0,0 (-5,0; 4,0)	0,0 (-9,0; 6,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 2,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	220	185	35
Mean (SD)	14,0 (1,7)	14,0 (1,6)	13,5 (2,1)
Median (Min; Max)	15,0 (7,0; 15,0)	15,0 (7,0; 15,0)	14,0 (8,0; 15,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>c</sup></b>
[Median 95 %-KI]	[14,0; 15,0]	[15,0; 15,0]	[13,0; 15,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	92	71	21
Mean (SD)	13,8 (2,2)	14,0 (1,7)	13,2 (3,3)
Median (Min; Max)	15,0 (3,0; 15,0)	15,0 (7,0; 15,0)	15,0 (3,0; 15,0)
[Median 95 %-KI]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	92	71	21
Mean (SD)	-0,3 (1,2)	-0,2 (0,6)	-0,7 (2,2)
Median (Min; Max)	0,0 (-8,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-8,0; 2,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	91	69	22
Mean (SD)	13,6 (2,5)	13,7 (2,3)	13,4 (3,2)
Median (Min; Max)	15,0 (3,0; 15,0)	15,0 (5,0; 15,0)	15,0 (3,0; 15,0)
[Median 95 %-KI]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]	[14,0; 15,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	91	69	22
Mean (SD)	-0,5 (1,9)	-0,5 (1,8)	-0,6 (2,4)
Median (Min; Max)	0,0 (-10,0; 2,0)	0,0 (-10,0; 2,0)	0,0 (-7,0; 2,0)
Median 95 %-KI	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	66	49	17
Mean (SD)	14,5 (1,7)	14,4 (1,4)	14,5 (2,4)
Median (Min; Max)	15,0 (6,0; 18,0)	15,0 (8,0; 15,0)	15,0 (6,0; 18,0)
[Median 95 %-KI]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	66	49	17
Mean (SD)	0,3 (2,0)	0,2 (1,5)	0,4 (3,0)
Median (Min; Max)	0,0 (-9,0; 6,0)	0,0 (-5,0; 4,0)	0,0 (-9,0; 6,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 1,0]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin), einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.1, Tabelle 4.2, Tabelle 4.3 und Tabelle 4.4.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Der Endpunkt „Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen ist in Tabelle 4-78 dargestellt. Eine höhere Punktzahl bei der GCS zeigt einen besseren Patientenzustand an.

Die mediane Veränderung (Min; Max) der GCS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population 0 Punkte (-8,0; 2,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-10,0; 2,0) und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-9,0; 6,0). Dasselbe Ergebnis ergibt sich für die Analyse der Safety-Population. Es konnte kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, festgestellt werden (Tabelle 4-78).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich keine Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

### Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet alfa		Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)	Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	5/69 (7,2)	64/69 (92,8)
	[exakter 95 %-KI]	[2,4; 16,1]	[83,9; 97,6]
	[Wald 95 %-KI]	[1,1; 13,4]	[86,6; 98,9]
niedrige Dosierung	n/N (%)	2/51 (3,9)	49/51 (96,1)
	[exakter 95 %-KI]	[0,5; 13,5]	[86,5; 99,5]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 9,2]	[90,8; 100,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/18 (16,7)	15/18 (83,3)
	[exakter 95 %-KI]	[3,6; 41,4]	[58,6; 96,4]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 33,9]	[66,1; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	9/69 (13,0)	60/69 (87,0)
	[exakter 95 %-KI]	[6,1; 23,3]	[76,7; 93,9]
	[Wald 95 %-KI]	[5,1; 21,0]	[79,0; 94,9]
niedrige Dosierung	n/N (%)	6/50 (12,0)	44/50 (88,0)
	[exakter 95 %-KI]	[4,5; 24,3]	[75,7; 95,5]
	[Wald 95 %-KI]	[3,0; 21,0]	[79,0; 97,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/19 (15,8)	16/19 (84,2)
	[exakter 95 %-KI]	[3,4; 39,6]	[60,4; 96,6]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 32,2]	[67,8; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	5/49 (10,2)	44/49 (89,8)
	[exakter 95 %-KI]	[3,4; 22,2]	[77,8; 96,6]
	[Wald 95 %-KI]	[1,7; 18,7]	[81,3; 98,3]
niedrige Dosierung	n/N (%)	3/34 (8,8)	31/34 (91,2)
	[exakter 95 %-KI]	[1,9; 23,7]	[76,3; 98,1]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 18,4]	[81,6; 100,0]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)</b>	<b>Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)</b>
hohe Dosierung	n/N (%)	2/15 (13,3)	13/15 (86,7)
	[exakter 95 %-KI]	[1,7; 40,5]	[59,5; 98,3]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 30,5]	[69,5; 100,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	7/92 (7,6)	85/92 (92,4)
	[exakter 95 %-KI]	[3,1; 15,1]	[84,9; 96,9]
	[Wald 95 %-KI]	[2,2; 13,0]	[87,0; 97,8]
niedrige Dosierung	n/N (%)	4/71 (5,6)	67/71 (94,4)
	[exakter 95 %-KI]	[1,6; 13,8]	[86,2; 98,4]
	[Wald 95 %-KI]	[0,3; 11,0]	[89,0; 99,7]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/21 (14,3)	18/21 (85,7)
	[exakter 95 %-KI]	[3,0; 36,3]	[63,7; 97,0]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 29,3]	[70,7; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	10/91 (11,0)	81/91 (89,0)
	[exakter 95 %-KI]	[5,4; 19,3]	[80,7; 94,6]
	[Wald 95 %-KI]	[4,6; 17,4]	[82,6; 95,4]
niedrige Dosierung	n/N (%)	7/69 (10,1)	62/69 (89,9)
	[exakter 95 %-KI]	[4,2; 19,8]	[80,2; 95,8]
	[Wald 95 %-KI]	[3,0; 17,3]	[82,7; 97,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/22 (13,6)	19/22 (86,4)
	[exakter 95 %-KI]	[2,9; 34,9]	[65,1; 97,1]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 28,0]	[72,0; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	5/66 (7,6)	61/66 (92,4)
	[exakter 95 %-KI]	[2,5; 16,8]	[83,2; 97,5]
	[Wald 95 %-KI]	[1,2; 14,0]	[86,0; 98,8]
niedrige Dosierung	n/N (%)	3/49 (6,1)	46/49 (93,9)
	[exakter 95 %-KI]	[1,3; 16,9]	[83,1; 98,7]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 12,8]	[87,2; 100,0]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)</b>	<b>Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)</b>
hohe Dosierung	n/N (%)	2/17 (11,8)	15/17 (88,2)
	[exakter 95 %-KI]	[1,5; 36,4]	[63,6; 98,5]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 27,1]	[72,9; 100,0]
<p>Eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline wird in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer gewertet (21).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.13 und Tabelle 4.14.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline wird in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer gewertet (21).

Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten fünf von 69 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (7,2 %) (niedrige Dosierung: 3,9 %; hohe Dosierung: 16,7 %) und sieben von 92 Studienteilnehmern der Safety-Population (7,6 %) (niedrige Dosierung: 5,6 %; hohe Dosierung: 14,3 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 64 von 69 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (92,8 %) (niedrige Dosierung: 96,1 %; hohe Dosierung: 83,3 %) und 85 von 92 Studienteilnehmern der Safety-Population (92,4 %) (niedrige Dosierung: 94,4 %; hohe Dosierung: 85,7 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten neun von 69 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (13,0 %) (niedrige Dosierung: 12,0 %; hohe Dosierung: 15,8 %) und zehn von 91 Studienteilnehmern der Safety-Population (11,0 %) (niedrige Dosierung: 10,1 %; hohe Dosierung: 13,6 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 60 von 69 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (87,0 %) (niedrige Dosierung: 88,0 %; hohe Dosierung: 84,2 %) und 81 von 91 Studienteilnehmern der Safety-Population (89,0 %) (niedrige Dosierung: 89,9 %; hohe Dosierung: 86,4 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten fünf von 49 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (10,2 %) (niedrige Dosierung: 8,8 %; hohe Dosierung: 13,3 %) und fünf von 66 Studienteilnehmern der Safety-Population (7,6 %) (niedrige Dosierung: 6,1 %; hohe Dosierung: 11,8 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 44 von 49 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (89,8 %) (niedrige Dosierung: 91,2 %; hohe Dosierung: 86,7 %) und 61 von 66 Studienteilnehmern der Safety-Population (92,4 %) (niedrige Dosierung: 93,9 %; hohe Dosierung: 88,2 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 86,4 bis 92,8 % der Studienteilnehmer in der Gesamtpopulation keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS zeigten.

### Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	169	138	31
Mean (SD)	2,8 (1,7)	2,6 (1,7)	3,4 (1,5)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 5,0)	3,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	71	52	19
Mean (SD)	3,1 (1,7)	3,0 (1,7)	3,5 (1,5)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 5,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	71	52	19
Mean (SD)	0,0 (1,0)	-0,1 (1,0)	0,4 (1,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>c</sup></b>
Median (Min; Max)	0,0 (-5,0; 4,0)	0,0 (-5,0; 3,0)	0,0 (-1,0; 4,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 1,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	71	52	19
Mean (SD)	3,1 (1,7)	3,0 (1,8)	3,4 (1,6)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 5,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	71	52	19
Mean (SD)	0,0 (0,9)	-0,1 (0,6)	0,2 (1,3)
Median (Min; Max)	0,0 (-2,0; 5,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,0 (-2,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	145	119	26
Mean (SD)	3,2 (2,1)	3,3 (2,1)	3,0 (2,2)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 6,0)	4,0 (0,0; 6,0)	4,0 (0,0; 6,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[1,0; 5,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	144	118	26
Mean (SD)	0,5 (1,9)	0,7 (1,9)	-0,4 (1,9)
Median (Min; Max)	0,0 (-4,0; 6,0)	0,0 (-4,0; 6,0)	0,0 (-4,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 1,0]	[0,0; 1,0]	[-1,0; 0,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	225	189	36
Mean (SD)	2,8 (1,7)	2,7 (1,8)	3,5 (1,5)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 5,0)	3,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>c</sup></b>
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	97	74	23
Mean (SD)	3,2 (1,7)	3,0 (1,7)	3,7 (1,4)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 5,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	97	74	23
Mean (SD)	0,1 (1,1)	-0,0 (1,1)	0,3 (0,9)
Median (Min; Max)	0,0 (-5,0; 5,0)	0,0 (-5,0; 5,0)	0,0 (-1,0; 4,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	97	74	23
Mean (SD)	3,1 (1,7)	3,0 (1,8)	3,5 (1,5)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[3,0; 5,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	97	74	23
Mean (SD)	0,0 (0,9)	0,0 (0,8)	0,2 (1,2)
Median (Min; Max)	0,0 (-3,0; 5,0)	0,0 (-3,0; 3,0)	0,0 (-2,0; 5,0)
Median 95 %-KI	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	192	161	31
Mean (SD)	3,2 (2,1)	3,2 (2,0)	2,9 (2,2)
Median (Min; Max)	4,0 (0,0; 6,0)	4,0 (0,0; 6,0)	4,0 (0,0; 6,0)
[Median 95 %-KI]	[3,0; 4,0]	[3,0; 4,0]	[1,0; 5,0]

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	191	160	31
Mean (SD)	0,4 (1,9)	0,6 (1,9)	-0,6 (2,0)
Median (Min; Max)	0,0 (-5,0; 6,0)	0,0 (-4,0; 6,0)	0,0 (-5,0; 5,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 1,0]	[-1,0; 0,0]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.5, Tabelle 4.6, Tabelle 4.7 und Tabelle 4.8.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Der Endpunkt „Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen ist in Tabelle 4-80 dargestellt. Eine niedrige Punktzahl der mRS zeigt einen besseren Patientenzustand an.

Die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population 0 Punkte (-5,0; 4,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-2,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-4,0; 6,0). In der Safety-Population beträgt die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 5,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-3,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 6,0) (Tabelle 4-80).

Sowohl in der Efficacy-Population als auch in der Safety-Population wurden zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, vergleichbare Effekte beobachtet (Tabelle 4-80).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in Bezug auf den Median keine Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

### Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet alfa		Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)	Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	8/71 (11,3)	63/71 (88,7)
	[exakter 95 %-KI]	[5,0; 21,0]	[79,0; 95,0]
	[Wald 95 %-KI]	[3,9; 18,6]	[81,4; 96,1]
niedrige Dosierung	n/N (%)	3/52 (5,8)	49/52 (94,2)
	[exakter 95 %-KI]	[1,2; 15,9]	[84,1; 98,8]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 12,1]	[87,9; 100,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	5/19 (26,3)	14/19 (73,7)
	[exakter 95 %-KI]	[9,1; 51,2]	[48,8; 90,9]
	[Wald 95 %-KI]	[6,5; 46,1]	[53,9; 93,5]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	10/71 (14,1)	61/71 (85,9)
	[exakter 95 %-KI]	[7,0; 24,4]	[75,6; 93,0]
	[Wald 95 %-KI]	[6,0; 22,2]	[77,8; 94,0]
niedrige Dosierung	n/N (%)	7/52 (13,5)	45/52 (86,5)
	[exakter 95 %-KI]	[5,6; 25,8]	[74,2; 94,4]
	[Wald 95 %-KI]	[4,2; 22,7]	[77,3; 95,8]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/19 (15,8)	16/19 (84,2)
	[exakter 95 %-KI]	[3,4; 39,6]	[60,4; 96,6]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 32,2]	[67,8; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	63/144 (43,8)	81/144 (56,3)
	[exakter 95 %-KI]	[35,5; 52,3]	[47,7; 64,5]
	[Wald 95 %-KI]	[35,6; 51,9]	[48,1; 64,4]
niedrige Dosierung	n/N (%)	56/118 (47,5)	62/118 (52,5)
	[exakter 95 %-KI]	[38,2; 56,9]	[43,1; 61,8]
	[Wald 95 %-KI]	[38,4; 56,5]	[43,5; 61,6]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um <math>\geq 1</math> Punkt (kein Ansprechen)</b>	<b>Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um <math>\geq 1</math> Punkt (Ansprechen)</b>
hohe Dosierung	n/N (%)	7/26 (26,9)	19/26 (73,1)
	[exakter 95 %-KI]	[11,6; 47,8]	[52,2; 88,4]
	[Wald 95 %-KI]	[9,9; 44,0]	[56,0; 90,1]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	12/97 (12,4)	85/97 (87,6)
	[exakter 95 %-KI]	[6,6; 20,6]	[79,4; 93,4]
	[Wald 95 %-KI]	[5,8; 18,9]	[81,1; 94,2]
niedrige Dosierung	n/N (%)	7/74 (9,5)	67/74 (90,5)
	[exakter 95 %-KI]	[3,9; 18,5]	[81,5; 96,1]
	[Wald 95 %-KI]	[2,8; 16,1]	[83,9; 97,2]
hohe Dosierung	n/N (%)	5/23 (21,7)	18/23 (78,3)
	[exakter 95 %-KI]	[7,5; 43,7]	[56,3; 92,5]
	[Wald 95 %-KI]	[4,9; 38,6]	[61,4; 95,1]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	14/97 (14,4)	83/97 (85,6)
	[exakter 95 %-KI]	[8,1; 23,0]	[77,0; 91,9]
	[Wald 95 %-KI]	[7,4; 21,4]	[78,6; 92,6]
niedrige Dosierung	n/N (%)	11/74 (14,9)	63/74 (85,1)
	[exakter 95 %-KI]	[7,7; 25,0]	[75,0; 92,3]
	[Wald 95 %-KI]	[6,8; 23,0]	[77,0; 93,2]
hohe Dosierung	n/N (%)	3/23 (13,0)	20/23 (87,0)
	[exakter 95 %-KI]	[2,8; 33,6]	[66,4; 97,2]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 26,8]	[73,2; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	80/191 (41,9)	111/191 (58,1)
	[exakter 95 %-KI]	[34,8; 49,2]	[50,8; 65,2]
	[Wald 95 %-KI]	[34,9; 48,9]	[51,1; 65,1]
niedrige Dosierung	n/N (%)	72/160 (45,0)	88/160 (55,0)
	[exakter 95 %-KI]	[37,1; 53,1]	[46,9; 62,9]
	[Wald 95 %-KI]	[37,3; 52,7]	[47,3; 62,7]
hohe Dosierung	n/N (%)	8/31 (25,8)	23/31 (74,2)
	[exakter 95 %-KI]	[11,9; 44,6]	[55,4; 88,1]
	[Wald 95 %-KI]	[10,4; 41,2]	[58,8; 89,6]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um <math>\geq 1</math> Punkt (kein Ansprechen)</b>	<b>Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um <math>\geq 1</math> Punkt (Ansprechen)</b>
<p>Eine Erhöhung der mRS um einen Punkt wird als eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer bewertet (2, 23, 63).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population; die alle Studienteilnehmer der Safety-Population; die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen [basierend auf den ISTH-Kriterien; beurteilt durch ein unabhängiges EAC]; bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist; einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer; die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben [Safety-Population]. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa [Ondexxya®] (1), Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.15 und Tabelle 4.16.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Eine Erhöhung der mRS um einen Punkt wird als eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten gewertet (2, 23, 63).

Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten acht von 71 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (11,3 %) (niedrige Dosierung: 5,8 %; hohe Dosierung: 26,3 %) und zwölf von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (12,4 %) (niedrige Dosierung: 9,5 %; hohe Dosierung: 21,7%) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 63 von 71 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (88,7 %) (niedrige Dosierung: 94,2 %; hohe Dosierung: 73,7 %) und 85 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (87,6%) (niedrige Dosierung: 90,5 %; hohe Dosierung: 78,3 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten zehn von 71 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (14,1 %) (niedrige Dosierung: 13,5 %; hohe Dosierung: 15,8 %) und 14 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (14,4 %) (niedrige Dosierung: 14,9 %; hohe Dosierung: 13,0%) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 61 von 71 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (85,9 %) (niedrige Dosierung: 86,5 %; hohe Dosierung: 84,2 %) und 83 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (85,6 %) (niedrige Dosierung: 85,1 %; hohe Dosierung: 87,0 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 63 von 144 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (43,8 %) (niedrige Dosierung: 47,5 %; hohe Dosierung: 26,9 %) und 80 von 191 Studienteilnehmern der Safety-Population (41,9 %) (niedrige Dosierung: 45,0 %; hohe Dosierung: 25,8 %) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 81 von 144 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (56,3 %) (niedrige Dosierung: 52,5 %; hohe Dosierung: 73,1 %) und 111 von 191 Studienteilnehmern der Safety-Population (58,1 %) (niedrige Dosierung: 55,0 %; hohe Dosierung: 74,2 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 56,3 % bis 88,7 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt zeigten.

### Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>d</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	70	52	18
Mean (SD)	5,2 (6,1)	5,1 (6,2)	5,7 (5,7)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 26,0)	2,0 (0,0; 26,0)	3,5 (0,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[2,0; 4,0]	[1,0; 4,0]	[2,0; 7,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	67	49	18
Mean (SD)	5,4 (6,0)	5,3 (6,1)	5,7 (5,9)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 22,0)	2,0 (0,0; 19,0)	3,0 (0,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[2,0; 5,0]	[1,0; 5,0]	[2,0; 7,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	67	49	18
Mean (SD)	0,1 (2,3)	0,1 (2,5)	0,0 (1,6)
Median (Min; Max)	0,0 (-12,0; 9,0)	0,0 (-12,0; 9,0)	0,0 (-3,0; 4,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[-1,0; 0,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	67	49	18
Mean (SD)	6,2 (8,4)	6,2 (8,1)	6,4 (9,4)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 38,0)	3,0 (0,0; 36,0)	2,5 (0,0; 38,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>d</sup></b>
Median 95 %-KI	[1,0; 4,0]	[1,0; 5,0]	[1,0; 7,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	66	48	18
Mean (SD)	1,0 (3,6)	1,1 (3,1)	0,7 (4,7)
Median (Min; Max)	0,0 (-5,0; 16,0)	0,0 (-5,0; 10,0)	-0,5 (-4,0; 16,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[-1,0; 0,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	46	33	13
Mean (SD)	4,6 (7,2)	4,4 (6,6)	5,2 (8,8)
Median (Min; Max)	1,0 (0,0; 29,0)	1,0 (0,0; 27,0)	1,0 (0,0; 29,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 3,0]	[0,0; 3,0]	[0,0; 14,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	171	140	31
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	44	32	12
Mean (SD)	-0,6 (5,4)	-0,2 (4,1)	-1,6 (8,0)
Median (Min; Max)	-0,5 (-10,0; 22,0)	0,0 (-8,0; 13,0)	-3,0 (-10,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[-2,0; 0,0]	[-1,0; 0,0]	[-6,0; 0,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	95	73	22
Mean (SD)	5,7 (6,2)	5,6 (6,5)	5,9 (5,5)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 26,0)	3,0 (0,0; 26,0)	4,0 (0,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[2,0; 5,0]	[2,0; 5,0]	[3,0; 7,0]
<b>1 Stunde</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	91	70	21
Mean (SD)	5,9 (6,4)	5,8 (6,4)	6,0 (6,2)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 22,0)	3,0 (0,0; 22,0)	3,0 (0,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[2,0; 6,0]	[2,0; 6,0]	[2,0; 7,0]

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>d</sup>
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	90	69	21
Mean (SD)	0,1 (2,1)	0,1 (2,1)	0,0 (2,2)
Median (Min; Max)	0,0 (-12,0; 9,0)	0,0 (-12,0; 9,0)	0,0 (-6,0; 4,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[-1,0; 1,0]
<b>12 Stunden</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	91	69	22
Mean (SD)	6,5 (8,2)	6,4 (8,0)	6,8 (9,0)
Median (Min; Max)	3,0 (0,0; 38,0)	3,0 (0,0; 36,0)	3,0 (0,0; 38,0)
[Median 95 %-KI]	[1,0; 5,0]	[1,0; 6,0]	[1,0; 9,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	89	67	22
Mean (SD)	0,9 (3,7)	0,9 (3,2)	1,0 (4,8)
Median (Min; Max)	0,0 (-6,0; 16,0)	0,0 (-5,0; 11,0)	0,0 (-6,0; 16,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 0,0]	[0,0; 0,0]	[-1,0; 2,0]
<b>30 Tage</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	63	47	16
Mean (SD)	4,0 (6,6)	3,8 (6,1)	4,5 (8,0)
Median (Min; Max)	1,0 (0,0; 29,0)	1,0 (0,0; 27,0)	1,0 (0,0; 29,0)
[Median 95 %-KI]	[0,0; 2,0]	[0,0; 2,0]	[0,0; 6,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Anzahl Studienteilnehmer	227	191	36
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	60	45	15
Mean (SD)	-1,1 (5,4)	-0,9 (4,7)	-1,9 (7,2)
Median (Min; Max)	-1,0 (-20,0; 22,0)	0,0 (-20,0; 13,0)	-3,0 (-10,0; 22,0)
[Median 95 %-KI]	[-2,0; 0,0]	[-1,0; 0,0]	[-6,0; -1,0]

	Andexanet alfa	
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p>Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Table 14.2.4.8b.            Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.9, Tabelle 4.10, Tabelle 4.11 und Tabelle 4.12.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Der Endpunkt „Veränderung des National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen ist in Tabelle 4-82 dargestellt. Eine niedrige Punktzahl des NIHSS zeigt einen besseren Patientenzustand an.

Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -0,5 Punkte (-10; 22,0). Studienteilnehmer der Efficacy-Population, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine mediane Veränderung (Min; Max) nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline um -0,5 (-4,0; 16,0). Nach 30 Tagen zeigten Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, eine mediane Veränderung um -3,0 (-10,0; 22) (Tabelle 4-82).

Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt die Safety-Population im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-6,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -1 Punkte (-10; 22,0). Nach 30 Tagen zeigten Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, eine mediane Veränderung um -3,0 (-10,0; 22) (Tabelle 4-82).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine mediane Veränderung in der Efficacy-Population und Safety-Population um -0,5 bzw. -1 Punkte jeweils nach 30 Tagen beobachtet werden konnte. Diese Veränderung war vor allem bei Studienteilnehmern mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa zu beobachten.

### Binäre Analyse zur Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet alfa		Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	3/67 (4,5)	64/67 (95,5)
	[exakter 95 %-KI]	[0,9; 12,5]	[87,5; 99,1]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 9,4]	[90,6; 100,0]
niedrige Dosierung	n/N (%)	2/49 (4,1)	47/49 (95,9)
	[exakter 95 %-KI]	[0,5; 14,0]	[86,0; 99,5]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 9,6]	[90,4; 100,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	1/18 (5,6)	17/18 (94,4)
	[exakter 95 %-KI]	[0,1; 27,3]	[72,7; 99,9]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 16,1]	[83,9; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	9/66 (13,6)	57/66 (86,4)
	[exakter 95 %-KI]	[6,4; 24,3]	[75,7; 93,6]
	[Wald 95 %-KI]	[5,4; 21,9]	[78,1; 94,6]
niedrige Dosierung	n/N (%)	7/48 (14,6)	41/48 (85,4)
	[exakter 95 %-KI]	[6,1; 27,8]	[72,2; 93,9]
	[Wald 95 %-KI]	[4,6; 24,6]	[75,4; 95,4]
hohe Dosierung	n/N (%)	2/18 (11,1)	16/18 (88,9)
	[exakter 95 %-KI]	[1,4; 34,7]	[65,3; 98,6]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 25,6]	[74,4; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	4/44 (9,1)	40/44 (90,9)
	[exakter 95 %-KI]	[2,5; 21,7]	[78,3; 97,5]
	[Wald 95 %-KI]	[0,6; 17,6]	[82,4; 99,4]
niedrige Dosierung	n/N (%)	3/32 (9,4)	29/32 (90,6)
	[exakter 95 %-KI]	[2,0; 25,0]	[75,0; 98,0]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 19,5]	[80,5; 100,0]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um <math>\geq 4</math> Punkte</b>	<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um <math>&lt; 4</math> Punkte</b>
hohe Dosierung	n/N (%)	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)
	[exakter 95 %-KI]	[0,2; 38,5]	[61,5; 99,8]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 24,0]	[76,0; 100,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
Gesamt	n/N (%)	4/90 (4,4)	86/90 (95,6)
	[exakter 95 %-KI]	[1,2; 11,0]	[89,0; 98,8]
	[Wald 95 %-KI]	[0,2; 8,7]	[91,3; 99,8]
niedrige Dosierung	n/N (%)	2/69 (2,9)	67/69 (97,1)
	[exakter 95 %-KI]	[0,4; 10,1]	[89,9; 99,6]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 6,9]	[93,1; 100,0]
hohe Dosierung	n/N (%)	2/21 (9,5)	19/21 (90,5)
	[exakter 95 %-KI]	[1,2; 30,4]	[69,6; 98,8]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 22,1]	[77,9; 100,0]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
Gesamt	n/N (%)	14/89 (15,7)	75/89 (84,3)
	[exakter 95 %-KI]	[8,9; 25,0]	[75,0; 91,1]
	[Wald 95 %-KI]	[8,2; 23,3]	[76,7; 91,8]
niedrige Dosierung	n/N (%)	10/67 (14,9)	57/67 (85,1)
	[exakter 95 %-KI]	[7,4; 25,7]	[74,3; 92,6]
	[Wald 95 %-KI]	[6,4; 23,5]	[76,5; 93,6]
hohe Dosierung	n/N (%)	4/22 (18,2)	18/22 (81,8)
	[exakter 95 %-KI]	[5,2; 40,3]	[59,7; 94,8]
	[Wald 95 %-KI]	[2,1; 34,3]	[65,7; 97,9]
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
Gesamt	n/N (%)	5/60 (8,3)	55/60 (91,7)
	[exakter 95 %-KI]	[2,8; 18,4]	[81,6; 97,2]
	[Wald 95 %-KI]	[1,3; 15,3]	[84,7; 98,7]
niedrige Dosierung	n/N (%)	4/45 (8,9)	41/45 (91,1)
	[exakter 95 %-KI]	[2,5; 21,2]	[78,8; 97,5]
	[Wald 95 %-KI]	[0,6; 17,2]	[82,8; 99,4]
hohe Dosierung	n/N (%)	1/15 (6,7)	14/15 (93,3)
	[exakter 95 %-KI]	[0,2; 31,9]	[68,1; 99,8]
	[Wald 95 %-KI]	[0,0; 19,3]	[80,7; 100,0]

<b>Andexanet alfa</b>		<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um <math>\geq 4</math> Punkte</b>	<b>Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um <math>&lt; 4</math> Punkte</b>
<p>Eine Erhöhung der NIHSS um vier oder mehr Punkte wird als Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer bewertet (4).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt. Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>b: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 4.17 und Tabelle 4.18.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Eine Erhöhung des NIHSS um vier oder mehr Punkte wird als Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten bewertet (4).

Nach einer Stunde zeigten drei von 67 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (4,5 %) (niedrige Dosierung: 4,1 %; hohe Dosierung: 5,6 %) und vier von 90 Studienteilnehmern der Safety-Population (4,4 %) (niedrige Dosierung: 2,9 %; hohe Dosierung: 9,5 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 64 von 67 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (95,5 %) (niedrige Dosierung: 95,9 %; hohe Dosierung: 94,4 %) und 86 von 90 Studienteilnehmern der Safety-Population (95,6 %) (niedrige Dosierung: 97,1 %; hohe Dosierung: 90,5 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Nach zwölf Stunden zeigten neun von 66 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (13,6 %) (niedrige Dosierung: 14,6 %; hohe Dosierung: 11,1 %) und 14 von 89 Studienteilnehmern der Safety-Population (15,7 %) (niedrige Dosierung: 14,9 %, hohe Dosierung: 18,2 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 57 von 66 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (86,4 %) (niedrige Dosierung: 85,4; hohe Dosierung: 88,9) und 75 von 89 Studienteilnehmern der Safety-Population (84,3 %) (niedrige Dosierung: 85,1 %; hohe Dosierung: 81,8 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Nach 30 Tagen zeigten vier von 44 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (9,1 %) (niedrige Dosierung: 9,4 %; hohe Dosierung: 8,3 %) und fünf von 60 Studienteilnehmern der Safety-Population (8,3 %) (niedrige Dosierung: 8,9 %; hohe Dosierung: 6,7 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 40 von 44 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (90,9 %) (niedrige Dosierung: 90,6; hohe Dosierung: 91,7) und 55 von 60 Studienteilnehmern der Safety-Population (91,7 %) (niedrige Dosierung: 91,1 %; hohe Dosierung: 93,3 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 84,3 % bis 95,6 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population oder Safety-Population keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS zeigten.

### **Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

#### ***Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten***

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ erhoben haben.

Bei den Studien von Gerner et al. (17) und Purruicker et al. (18) wurde die mRS nach 90 Tagen und damit zu einem erheblich späteren Zeitpunkt als in der ANNEXA-4 Studie erhoben. In der Studie von Purruicker et al. (18) wurde zudem die NIHSS nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Behandlung erfasst. Die Ergebnisse dazu liegen in der Publikation jedoch nicht vor. Aufgrund der abweichenden Erhebungszeiträume bzw. der nicht dargestellten Ergebnisse werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht für den historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.2.4 Notwendigkeit von Bluttransfusionen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt Notwendigkeit von Bluttransfusionen wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben</li> <li>• Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden</li> </ul> <p>Für den Endpunkt Notwendigkeit von Bluttransfusionen wurde die Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben und die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion erfasst. Gründe für die Gabe eine Bluttransfusion war ein Hämoglobinwert von <math>&lt; 8,0 \text{ g/dl} (\pm 1 \text{ g/dl})</math> (4).</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der folgenden Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>○ Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden neben der Gesamtpopulation (Efficacy-Population, Safety-Population) zudem für die beiden Dosierungen (niedrig/hoch) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Im vorliegenden Dossier wird der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Transfusion mit Erythrozyten ab dem Beginn bis zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung erhalten haben, das exakte 95 %-KI und das Wald 95-KI dargestellt. Die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient wird mit dem exakten 95%-KI und dem Wald 95%-KI dargestellt</p>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigsten Vergleichstherapie	<p>Die Endpunkte „Anzahl an Patienten, die vor Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ und „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“ wurden in keiner der eingeschlossenen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben.</p> <p>In acht Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach einer Behandlung der erneuten Blutung zu abweichenden oder unbekanntem Erhebungszeiträumen erhoben. In der Studie von Müller et al. (46) wurde die Notwendigkeit von Bluttransfusionen unter Therapie mit 4F-PPSB während des Krankenhausaufenthalts (117,6 Stunden</p>

Studie	Operationalisierung
	[72 – 227 Stunden]) erhoben. Schenk et al. (13) haben die Notwendigkeit von Bluttransfusionen unter Therapie mit 4F-PPSB bis 24 Stunden nach der Behandlung erfasst. In den anderen Studien (12, 14, 27, 41, 45, 48) lag kein expliziter Erhebungszeitraum vor. Gründe und Kriterien für die Notwendigkeit der Bluttransfusionen gehen aus den Publikationen zu den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hervor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Allison et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Arachillage et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Majeed et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Milling et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Müller et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schenk et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schulman et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Smith et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>d: Bei den Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem</p>						

5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten

e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.

f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studien einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.

Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Smith et al. (48).

Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Gabe von Bluttransfusionen erfolgt in der ANNEXA-4 Studie, wenn der Hämoglobinwert auf  $< 8$  g/dl sinkt oder Abnormitäten anderer klinische Stabilitätskriterien vorliegen. Die Erhebung des Endpunktes Notwendigkeit von Bluttransfusionen ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt Notwendigkeit von Bluttransfusionen unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem Statistischen Analysenplan (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Notwendigkeit von Bluttransfusionen insgesamt als niedrig eingestuft.

### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte. Die Studien gaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte lagen nicht vor (12-14, 27, 41, 45, 46, 48).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Notwendigkeit von Bluttransfusionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben**

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
n/N (%)	44/254 (17,3)	38/211 (18,0)	6/43 (14,0)
[exakter 95 %-KI]	[12,9; 22,5]	[13,1; 23,9]	[5,3; 27,9]
[Wald 95 %-KI]	[12,7; 22,0]	[5,3; 27,9]	[3,6; 24,3]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
n/N (%)	62/352 (17,6)	53/297 (17,8)	9/55 (16,4)
[exakter 95 %-KI]	[3,6; 24,3]	[13,7; 22,7]	[7,8; 28,8]
[Wald 95 %-KI]	[13,6; 21,6]	[13,5; 22,2]	[6,6; 26,1]
<p>a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist, einschließt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 5.3 und Tabelle 5.4.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

44 von 254 Studienteilnehmern (17,3 %) der Efficacy-Population erhielten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen. Somit blieben 210 Studienteilnehmer (82,7 %) der Efficacy-Population transfusionsfrei. 18,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 14,0 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben, benötigten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen (Tabelle 4-86).

62 von 352 Studienteilnehmern (17,6%) der Safety-Population erhielten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen. Somit blieben 290 Studienteilnehmer (82,4 %) der Safety-Population transfusionsfrei. 18,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 14,0 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben, benötigten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen (Tabelle 4-86).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 82,7 % der Efficacy-Population und 82,4 % der Safety-Population von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion transfusionsfrei waren.

***Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden***

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion“ durchgeführt werden aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>c</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Efficacy-Population<sup>a</sup></b>			
Anzahl Studienteilnehmer	254	211	43
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	44	38	6
Mittelwert (SD)	1,7 (0,97)	1,8 (1,00)	1,5 (0,84)
Median (Min; Max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 3,0)
[Median 95 %-KI]	[1,0; 2,0]	[1,0; 2,0]	[1,0; 3,0]
<b>Safety-Population<sup>b</sup></b>			
Anzahl Studienteilnehmer	352	297	55
Anzahl analysierter Studienteilnehmer	62	53	9
Mittelwert (SD)	1,7 (0,94)	1,7 (0,96)	1,7 (0,87)
Median (Min; Max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 3,0)
[Median 95 %-KI]	[1,0; 2,0]	[1,0; 2,0]	[1,0; 3,0]
a: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist einschließt.			

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>c</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>c</sup></b>
b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 5.1 und Tabelle 5.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt wurden betrug im Median (Min; Max) eine Einheit (1,0; 4,0). Es wurden nicht mehr als vier Transfusionen benötigt. Unterschiede zwischen der niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa bestehen nicht. Für die Safety-Population ergeben sich die selben Ergebnisse (Tabelle 4-87).

### Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ wurden Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, wenn die Bluttransfusionen nicht die Primärtherapie darstellten.

#### *Anzahl an Patienten, die Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben*

Der Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung durchgeführt werden“ wurde in keiner Studie erhoben. In neun Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach der Behandlung mit 4F-PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben, die im Folgenden dargestellt werden.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	Erhebungszeitraum	n/N (%)
<b>Notwendigkeit von Bluttransfusionen</b>		
Allison et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	8/33 (24,2)
Arachillage et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	Gesamt: 97/344 (28,2) <sup>c</sup> Apixaban: 12/40 (30) Rivaroxaban: 12/40 (30)
Majeed et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	18/84 (21,4)
Milling et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	28/56 (50)
Müller et al. <sup>a</sup>	während des Krankenhausaufenthalts (117,6 Stunden (72-227 Stunden))	15/74 (20,3) <sup>d</sup>
Schenk et al. <sup>b</sup>	bis 24 Stunden nach der Behandlung	1/13 (7,7)
Schulman et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	13/66 (19,7)
Smith et al. <sup>b</sup>	unbekannter Erhebungszeitraum	5/31 (16,1)
<b>Zulassungsstudien für Apixaban (ARISTOTLE) und Rivaroxaban (Rocket-AF)</b>		
Held et al.	bis drei Tage nach der Behandlung	128/361 (37,8)
Piccini et al.	bis fünf Tage nach der Behandlung	176/431 (40,8)
Bei allen dargestellten Ergebnissen war die Gabe von Bluttransfusionen nicht die Primärtherapie. a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. b: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit schweren/lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. c: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin. d: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran.		

	<b>Erhebungszeitraum</b>	<b>n/N (%)</b>
Quelle: Allison et al. (41), Arachillage et al. (27), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Müller et al. (46), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Smith et al. (48).		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Bluttransfusion zusätzlich zur Gabe von PPSB erhielten, lag zwischen 7,7 und 50 % (berechneter Median: 20,9 %) (Tabelle 4-88), im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, bei der eine Transfusion mit Erythrozyten bei 17,3 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population notwendig war (Tabelle 4-86).

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält eine Studie Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin (27) und eine Studie Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran (46) (Tabelle 4-88), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Neben den überwiegend unbekanntem Erhebungszeiträumen bzw. abweichenden Erhebungszeiträumen gehen aus den Publikationen auch keine Gründe für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen hervor. Ein Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie ist mit den vorhandenen Studien demnach nicht möglich.

#### *Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Zulassungsstudien ARISTOTLE und ROCKET-AF)*

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) (10) und Rivaroxaban (Rocket-AF) (26) werden ergänzend dargestellt. Es handelt sich um randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban bzw. Rivaroxaban in der Prävention von Schlaganfällen und (nicht-zentralen) systemischen Embolien bei Studienteilnehmern mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zu untersuchen. Von den Studienteilnehmern mit schweren Blutungen erhielten in der ARISTOTLE-Studie 128 von 361 Studienteilnehmern (37,8 %) (10) eine Bluttransfusion und in der Rocket-AF-Studie 176 von 431 Studienteilnehmern (40,8 %) eine Transfusion mit Erythrozyten (26).

***Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient***

Die „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung durchgeführt werden“ variierte in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Einheit bis maximal zwölf Einheiten. Im Vergleich dazu wurde in der ANNEXA-4 Studie im Median eine Einheit und insgesamt maximal vier Einheiten verabreicht (11) (Tabelle 4-87). In der Studie von Allison et al. erhielten sieben Studienteilnehmer unter Therapie mit 4F-PPSB eine oder zwei Einheiten an Erythrozyten und ein Studienteilnehmer erhielt vier Einheiten an Erythrozyten (41). In der Studie von Arachillage et al. (27) und Majeed et al. (12) lag die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten bei Studienteilnehmern unter Therapie mit PPSB in einem Bereich von bis zu acht Einheiten bzw. zwölf Einheiten. 2,5 Einheiten an Transfusionen mit Erythrozyten waren im Median in der Studie von Milling et al. (Spanne: 2 – 4 Einheiten) notwendig (45, 47). In der Studie von Müller et al. erhielten die Studienteilnehmer unter Therapie mit PPSB, bei denen Bluttransfusionen notwendig waren, eine Einheit an Erythrozyten (Spanne: 1 – 4 Einheiten) (46). Eine bis acht Einheiten wurden in der Studie von Schulman et al. bei Studienteilnehmern unter Therapie mit PPSB verabreicht (14).

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ festhalten, dass zwar ein Vorteil der Therapie mit Andexanet alfa im Vergleich zu den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellbar ist, aber eine endgültige Schlussforderung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte nicht erbracht werden kann.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.2.5 Auftreten von erneuten Blutungen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von erneuten Blutungen“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen“ wurde in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden</li> </ul> <p>Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ wurde definiert als Blutungen an derselben anatomischen Stelle bei Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der initialen Andexanet alfa Behandlung und nach einer anfänglich guten/sehr guten Hämostase (4).</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der folgenden Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmern unter Therapie von Enoxaparin) aufweist</li> <li>• Safety-Population: Alle Studienteilnehmer, die mit Andexanet alfa behandelt wurden</li> </ul> <p>Die Ergebnisse werden neben der Gesamtpopulation (Efficacy-Population, Safety-Population) zudem für die beiden Dosierungen (niedrig/hoch) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie war die Safety-Population als Sensitivitätsanalyse für die beiden primären Endpunkte (prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität und Erreichen einer effektiven Hämostase) geplant. Im Dossier werden die Ergebnisse der Safety-Population zusätzlich auch für alle anderen Endpunkte dargestellt, um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Der Anteil an Studienteilnehmern mit erneuten Blutungen, das exakte 95 %-KI und das Wald 95%-KI wird dargestellt.</p>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p>Der Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde in keiner Studie für einen historischen Vergleich erhoben.</p> <p>In den Studien von Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beynon et al. (28) und Schenk et al. (13) wurde jedoch das Auftreten erneuter Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben(13, 19, 27, 28)(13, 19, 27, 28)(13, 19, 27, 28)(13, 19, 27, 28)(14, 19, 28, 29)(13, 19, 28, 29)(13, 19, 28, 29)(13, 19, 28, 29)(13, 19, 28, 29)(13, 19, 28, 29)(13, 21, 30, 31)(6, 10, 19, 20). In der Studie von Arachillage et al. (27) erfolgte die Erhebung des Auftretens erneuter Blutungen bei Studienteilnehmern unter Therapie mit PPSB nach 48 Stunden und 30 Tagen nach der Behandlung. In der Studie von Berger et al. (19) wurde das Auftreten erneuter Blutungen über einen Beobachtungszeitraum von drei Tagen nach der Behandlung mit 4F-PPSB erhoben. Das Auftreten von erneuten Blutungen wurde in der Studie von Schenk et al. (13) über einen Erhebungszeitraum von 30 Tagen beobachtet. In der Studie von Beynon et al. (28) lagen keine Angaben zum Erhebungszeitraum von notwendigen Bluttransfusionen nach der Behandlung mit PPSB vor.</p> <p>Das Auftreten erneuter Blutungen wurde in den Studien abweichend von der ANNEXA-4 Studie nicht für Studienteilnehmer mit einer anfänglich guten/sehr guten Hämostase dargestellt, sondern für die Gesamtpopulation. Insgesamt liefern die Publikationen keine detaillierten Kriterien zur Operationalisierung des Auftretens der erneuten Blutungen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Berger et al. (19) bewerteten das Auftreten von erneuten Blutungen anhand von bildgebenden Verfahren. In der Studie von Beynon et al. (28) erfolgte die Beurteilung von erneuten Blutungen anhand von einem kranialen CT. Das kraniale CT wurde nur bei 73 % der Gesamtpopulation erhoben. In der Studie von Arachillage et al. (27) und Schenk et al. (13) wurden keine Angaben zur Erhebung des Auftretens von erneuten Blutungen dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Arachillage et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Berger et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Beynon et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schenk et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>d: Bei den Studien handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten</p> <p>e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.</p> <p>f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studien einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.</p>						

Quelle: Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beynon et al. (28), Schenk et al. (13), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde in der ANNEXA-4 Studie durch die Dokumentation der Blutungsstelle, Zeit bis zur erneuten Blutung und der Behandlung erfasst. Das Auftreten von erneuten Blutungen wurde durch ein unabhängiges EAC bewertet (4) und ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem Statistischen Analysenplan (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ insgesamt als niedrig eingestuft.

### **Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um einarmige/vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien) (13, 19, 27, 28), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte.

Die Studien gaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor (13, 19, 27, 28).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden***

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bewertet wurden“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
n/N (%)	1/139 (1,39%)	1/139 (1,39%)	0/139 (0,00%)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Die Gesamtkohorte umfasst nur 139 Studienteilnehmer, da dieser Endpunkt erst nach Amendment 4 erhoben wurde. Bei insgesamt vier Studienteilnehmer wurden erneute Blutungen berichtet, wobei diese Blutungen nur bei einem Studienteilnehmer vom EAC bestätigt werden konnten.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p>Quelle: Studienbericht (6): Listing 16.2.7.7</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung traten bei vier Studienteilnehmern auf, wobei diese nur bei einem Studienteilnehmer durch das EAC bestätigt werden konnte. Der Studienteilnehmer mit erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-91).

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Dosierung von Andexanet alfa ausreichend ist, um eine wirksame und dauerhafte Hämostase bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer zu erreichen.

### Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

#### *Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden*

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ wurde in keiner Studie erhoben. In vier Studien wurde jedoch das Auftreten erneuten Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben, die im Folgenden dargestellt werden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	Erhebungszeitraum	n/N (%)
<b>Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung</b>		
Arachillage et al.	innerhalb von 48 Stunden	Gesamt: 54/344 (15,7) <sup>b</sup> Apixaban: 11/40 (27,5) Rivaroxaban: 7/40 (17,5)
	innerhalb von 30 Tagen	Gesamt: 62/344 (18) Apixaban: 12/40 (30,8) Rivaroxaban: 8/40 (20)
Berger et al.	innerhalb von 3 Tagen	1/22 (4,5) <sup>c</sup>
Beynon et al.	unbekannter Erhebungszeitraum	21/55 (53) <sup>c</sup>
Schenk et al. <sup>a</sup>	innerhalb von 30 Tagen	1/13 (7,7)
a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. b: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin. c: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran. Quelle: Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Beynon et al. (28), Schenk et al. (13). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam es bei 4,5 % bis 53 % der Studienteilnehmer zu erneuten Blutungen nach der Behandlung mit PPSB (13, 19, 27, 28) (Tabelle 4-92). Im Vergleich dazu traten in der ANNEXA-4 Studie erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei 1,39 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-91). Dabei betrug der Erhebungszeitraum zur Beurteilung des Auftretens von erneuten Blutungen bei den Studien für einen historischen Vergleich 2 bis 30 Tage im Vergleich zu 24 Stunden bei der ANNEXA-4 Studie.

In der Studie von Testa et al. (49) wurde ebenfalls das Auftreten von erneuten Blutungen erhoben. Der Erhebungszeitraum umfasste sechs Monate und der Anteil an Studienteilnehmern mit erneuten Blutungen wurde abweichend von der ANNEXA-4 Studie nur bei Studienteilnehmern mit einer Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie dargestellt. Für einen historischen Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie wird daher die Studie von Testa et al. für den Endpunkt „Auftreten erneuter Blutungen“ nicht herangezogen.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund der abweichenden Erhebungszeitpunkte in den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von erneuten Blutungen für die Gesamtpopulation dargestellt ist. Hingegen wird in der ANNEXA-4 Studie das Auftreten von erneuten Blutungen nur bei einer anfänglichen guten/sehr guten Hämostase erhoben. Zudem weist in den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gesamtpopulation bei einer Studie zusätzlich Studienteilnehmer auf, die mit Warfarin behandelt wurden (27) und bei zwei Studien zusätzlich auch Studienteilnehmer, die mit Dabigatran behandelt wurden, auf (19, 28), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.4 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
14-505 ANNEXA-4	<p>Der Endpunkt Nebenwirkungen wurden in der ANNEXA-4 Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>○ jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>○ UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich)</li> <li>○ UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen</li> <li>○ alle UE von besonderem Interesse</li> <li>○ thrombotische Ereignisse</li> </ul> <p>Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 18.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) dargestellt. Bei der Detaildarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten (<math>\geq 1\%</math> bzw. <math>\geq 5\%</math>) UEs dargestellt. Die UEs wurden vor, während, bis zwölf Stunden sowie 72 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa und an der Follow-up Visite an Tag 30 in der ANNEXA-4 Studie erhoben.</p> <p>Ein UE ist jedes nicht erwünschte Ereignis oder jedes nachteilige Vorkommnis, das einem Teilnehmer während des Studienverlaufs oder in der vom Protokoll festgelegten Zeit nach Beendigung der Studie auftritt, unabhängig davon, ob dieses Ereignis durch das Studienpräparat bedingt ist oder nicht. SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern oder ein medizinisch wichtiges Ereignis, das den Patienten gefährdet und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich macht, um ein SAE zu vermeiden (4).</p> <p>Die Schweregrade der UE wurde anhand folgender Kriterien beurteilt (4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. leicht: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, die mühelos toleriert werden können</li> <li>4. moderat: hinreichende Beschwerden, um Interferenzen mit den normalen Alltagsaktivität zu verursachen</li> <li>5. schwer: Unfähigkeit normale Alltagsaktivitäten auszuführen</li> <li>6. lebensbedrohlich: unmittelbares Risiko des Todes beim Auftreten der Reaktion</li> </ol> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind thrombotische oder embolische Ereignisse jedes Schweregrades sowie schwere oder schwerwiegende Reaktionen auf die Infusion. Thrombotische Ereignisse werden wie folgt eingeteilt: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, arterielle systemische Embolie, vorübergehenden Durchblutungsstörung (21).</p> <p>Die Sicherheitsanalysen werden für die Safety-Population dargestellt. Neben der gesamten Safety-Population werden die Ergebnisse auch für die beiden Dosierungen (niedrig/hoch) von Andexanet alfa dargestellt. Die Angaben zur niedrigen und hohen Dosierung wurden nachträglich berechnet, um den Anforderungen der VerfO zu entsprechen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Der Anteil der Studienteilnehmer an der Gesamtpopulation, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten sind, werden dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p>Für den Endpunkt Nebenwirkungen wird für einen historischen Vergleich das Auftreten von thrombotischen Ereignissen betrachtet. Es werden nur mit einem Erhebungszeitraum der thrombotischen Ereignisse über 30 Tage berücksichtigt, da diese Studien einen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ermöglichen.</p> <p>Die Erhebung von thrombotischen Ereignissen (30 Tage) erfolgte in der Studie von Arachillage et al. (27), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schenk et al. (13) und Schulman et al. (14).</p> <p>In der Studie von Arachillage et al. (27) und in der Studie von Majeed et al. (12) wurde unter thrombotischen Ereignissen das Auftreten von arteriellen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, arterielle Thromboembolie) oder venösen Thromboembolien (tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) nach der Behandlung mit PPSB erfasst. Milling et al. (45) haben unter thrombotischen Ereignissen Schlaganfälle, systemische Embolie, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie nach der Behandlung individueller Maßnahmen erfasst. In der Studie von Schulman et al. (14) zählten zu den thrombotischen Ereignissen symptomatisch tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall, Thrombose der Herzklappe oder Herzkammer, symptomatisch periphere arterielle Thrombose und Myokardinfarkt, die nach der Behandlung mit PPSB erfasst wurden. Bei Schenk et al. (13) lagen keine Angaben zu der Definition von thrombotischen Ereignissen vor. Eine Beurteilung der thrombotischen Ereignisse anhand eines unabhängiges EAC, wie in der ANNEXA-4 Studie, erfolgte nur in der Studie von Schulman et al. (14).</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
14-505 ANNEXA-4	hoch <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	ja	ja	- <sup>c</sup>
Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Arachillage et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Majeed et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Milling et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schenk et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
Schulman et al.	hoch <sup>d</sup>	nein	ja <sup>e</sup>	ja	ja	- <sup>f</sup>
<p>a: Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>c: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da es sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie und nicht um eine RCT-Studie handelt.</p> <p>d: Bei den Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien (z. T. Kohortenstudien), die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten.</p> <p>e: Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um RCT-Studien handelt.</p> <p>f: Das Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da die Studien einarmig sind bzw. die Ergebnisbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur einarmig erfolgt ist.</p> <p>Quelle: Arachillage et al. (27), Berger et al. (19), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14), Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (77, 78).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (data safety monitoring board, DSMB) überprüfte alle Sicherheitsdaten während der ANNEXA-4 Studie alle sechs Monate. Darüber hinaus wurden die Sicherheitsdaten laufend vom Sponsor überprüft. Das Vorliegen von thrombotischen Ereignissen wurde durch das EAC beurteilt (4).

Es handelt sich bei der eingeschlossenen ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, unverblindete Studie, weshalb der Endpunkt Nebenwirkungen unverblindet erhoben wurde. Ein Abgleich des Studienprotokolls (4) mit dem Studienbericht (6), dem Statistischen Analysenplan (21), der Einträge in Datenbanken klinischer Studien (73-76) und den Veröffentlichungen zur Studie (77, 78) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Studienbericht ist der Patientenfluss und die Methodik transparent beschrieben. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analyse wurde mit der Safety-Population berechnet. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Nebenwirkungen insgesamt als niedrig eingestuft.

### Weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Bei den Studien für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um unverblindete Beobachtungsstudien (12-14, 19, 27, 45), weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde, keine Aussagen zur Gruppenzuteilung gemacht werden können und die Datenerhebung nicht verblindet erfolgte. Die Studien gaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor (12-14, 19, 27, 45).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population a</b>			
<b>jegliche UE</b>			
n/N (%)	250/352 (71,0)	208/297 (70,0)	42/55 (76,4)
<b>jegliche SUE</b>			
n/N (%)	144/352 (40,9)	121/297 (40,7)	23/55 (41,8)
<b>leichte UE</b>			
n/N (%)	137/352 (38,9)	113/297 (38,0)	24/55 (43,6)
<b>moderate UE</b>			
n/N (%)	113/352 (32,1)	96/297 (32,3)	17/55 (30,9)
<b>schwere UE</b>			
n/N (%)	57/352 (16,2)	49/297 (16,5)	8/55 (14,5)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>lebensbedrohliche UE</b>			
n/N (%)	34/352 (9,7)	28/297 (9,4)	6/55 (10,9)
<b>tödliche UE</b>			
n/N (%)	54/352 (15,3)	47/297 (15,8)	7/55 (12,7)
<b>UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	2/297 (0,7)	2/55 (3,6)
<b>UE, die zum Tod führen</b>			
n/N (%)	54/352 (15,3)	47/297 (15,8)	7/55 (12,7)
<b>alle UE von besonderem Interesse</b>			
n/N (%)	35/352 (9,9)	28/297 (9,4)	7/55 (12,7)
<b>thrombotische Ereignisse</b>			
n/N (%)	34/352 (9,7)	27/297(9,1)	7/55 (12,7)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya <sup>®</sup> ) (1). Quelle: Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6): Tabelle 14.3.1.1, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.3b1 und Tabelle 14.3.1.4a Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-95 gibt eine Übersicht über die UE, die während der 30-tägigen ANNEXA-4 Studie aufgetreten sind. Bei 250 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population (71,0 %) ist ein UE aufgetreten. Jegliche SUE traten bei 144 von 352 Studienteilnehmern (40,9 %) der Safety-Population auf. Bei 137 von 352 Studienteilnehmern (38,9 %) kam es zu einem leichten UE, bei 113 von 352 Studienteilnehmern (32,1 %) zu einem moderaten UE, bei 57 von 352 Studienteilnehmern (16,2 %) zu einem schweren UE, bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) zu einem lebensbedrohlichen UE und bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) zu einem tödlichen UE. Bei zwei von 352 Studienteilnehmern (0,6 %) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit Andexanet alfa. Bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) führten die UE zum Tod des Studienteilnehmers. Bei 35 von 352 Studienteilnehmern (9,9 %) traten UE von besonderem Interesse auf. Dabei traten bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) thrombotische Ereignisse auf (Tabelle 4-95).

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	79/352 (22,4)	67/297 (22,6)	12/55 (21,8)
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>			
n/N (%)	31/352 (8,8)	28/297 (9,4)	3/55 (5,5)
<b>Pneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	21/352 (6,0)	18/297 (6,1)	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	76/352 (21,6)	60/297 (20,2)	16/55 (29,1)
<b>Kopfschmerz (PT)</b>			
n/N (%)	15/352 (4,3)	11/297 (3,7)	4/55 (7,3)
<b>Ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	7/352 (2,0)	4/297 (1,3)	3/55 (5,5)
<b>Apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	3/297 (1,0)	3/55 (5,5)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	58/352 (16,5)	48/297 (16,2)	10/55 (18,2)
<b>Hypertonie (PT)</b>			
n/N (%)	14/352 (4,0)	11/297 (3,7)	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
n/N (%)	56/352 (15,9)	47/297 (15,8)	9/55 (16,4)
<b>Übelkeit (PT)</b>			
n/N (%)	13/352 (3,7)	8/297 (2,7)	5/55 (9,1)
<b>Herzkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	48/352 (13,6)	43/297 (14,5)	5/55 (9,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	45/352 (12,8)	39/297 (13,1)	6/55 (10,9)
<b>Aspirationspneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	10/352 (2,8)	7/297 (2,4)	3/55 (5,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
n/N (%)	40/352 (11,4)	34/297 (11,4)	6/55 (10,9)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Fieber (PT)</b>			
n/N (%)	13/352 (3,7)	9/255 (3,0)	4/55 (7,3)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>			
n/N (%)	33/352 (9,4)	30/297 (10,1)	3/55 (5,5)
<b>Untersuchungen (SOC)</b>			
n/N (%)	29/352 (8,2)	23/297 (7,7)	6/55 (10,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	28/352 (8,0)	23/297 (7,7)	5/55 (9,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>			
n/N (%)	26/352 (7,4)	21/297 (7,1)	5/55 (9,1)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>			
n/N (%)	19/352 (5,4)	16/297 (5,4)	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>			
n/N (%)	16/352 (4,5)	15/297 (5,1)	1/55 (1,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	16/352 (4,5)	13/297 (4,4)	3/55 (5,5)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.1.3b1, 14.3.1.3b2. Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Am häufigsten traten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (Tabelle 4-96). Hierbei ist zu beachten, dass es sich um eine Studienpopulation höheren Alters mit teils schweren Vorerkrankungen handelt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen UEs um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt und eine Behandlung mit Andexanet alfa nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden ist.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT**

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	44/352 (12,5)	35/297 (11,8)	9/55 (16,4)
<b>Hirnblutung (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	5/297 (1,7)	1/55 (1,8)
<b>Apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	3/297 (1,0)	3/55 (5,5)
<b>Ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	4/297 (1,3)	2/55 (3,6)
<b>Krampfanfall (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Intrakranielle Blutung (PT)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	4/297 (1,3)	0/55 (0,0)
<b>Hirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Ventrikelblutung (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Neurologische Dekompensation (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Kleinhirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Zerebralhämatom (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Zerebrale Ventrikelvergrößerung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Verlangsamte Reaktion auf Stimuli (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	30/352 (8,5)	24/297 (8,1)	6/55 (10,9)
<b>Pneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	11/352 (3,1)	9/297 (3,0)	2/55 (3,6)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Sepsis (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Septischer Schock (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Infektion der unteren Atemwege (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Augeninfektion (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Infektion der Implantatstelle (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	28/352 (8,0)	25/297 (8,4)	3/55 (5,5)
<b>Respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	9/352 (2,6)	8/297 (2,7)	1/55 (1,8)
<b>Aspirationspneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	5/297 (1,7)	1/55 (1,8)
<b>Lungenembolie (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Akute respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	27/352 (7,7)	24/297 (8,1)	3/55 (5,5)
<b>Herzinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	2/297 (0,7)	2/55 (3,6)
<b>Akuter Myokardinfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Vorhofflimmern (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Stauungsinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Kardiogener Schock (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Myokardinfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Rechtsherzinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Vorhofflattern (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	16/352 (4,5)	15/297 (5,1)	1/55 (1,8)
<b>Tiefe Venenthrombose (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	5/297 (1,7)	0/55 (0,0)
<b>Hypotonie (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
n/N (%)	12/352 (3,4)	10/297 (3,4)	2/55 (3,6)
<b>Gastrointestinalblutung (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Meläna (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
n/N (%)	9/352 (2,6)	8/297 (2,7)	1/55 (1,8)
<b>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Schwellung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>			
n/N (%)	9/352 (2,6)	8/297 (2,7)	1/55 (1,8)
<b>Subdurales Hämatom (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	5/297 (1,7)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Anämie (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Untersuchungen (SOC)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Elektroenzephalographie anomal (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Blasenkrebs (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Tracheostomie (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Ventrikeldrainage (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.2.7a. Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.3. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

SUE nach PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die Darstellung der UE, die bei  $\geq 1$  % der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

SUE traten am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Die häufigsten UE nach PT waren dabei Hirnblutungen, apoplektischer Insult, ischämischer Schlaganfall, Krampfanfall und intrakranielle Blutungen, wobei jeweils nur weniger als zwei Prozent der Studienteilnehmer betroffen waren (Tabelle 4-99).

Weithering traten häufiger SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Herzerkrankungen“ auf (Tabelle 4-99).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen SUE unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	15/352 (4,3)	13/297 (4,4)	2/55 (3,6)
<b>Hirnblutung (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Hirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	14/352 (4,0)	13/297 (4,4)	1/55 (1,8)
<b>Lungenembolie (PT)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	3/297 (1,0)	1/55 (1,8)
<b>Respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	13/352 (3,7)	12/297 (4,0)	1/55 (1,8)
<b>Pneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Augeninfektion (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>c</sup>
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	8/352 (2,3)	7/297 (2,4)	1/55 (1,8)
<b>Stauungsinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Vorhofflattern (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	6/297 (2,0)	0/55 (0,0)
<b>Hypotension (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	4/297 (1,3)	0/55 (0,0)
<b>Gemütszustand verändert (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Blasenkrebs (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Tracheostomie (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Ventrikeldrainage (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.1.3b1 und Tabelle 14.3.1.3b2.          Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.4.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Schwere UE nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die Darstellung der UE, die bei  $\geq 1\%$  der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

Schwere UE traten unter anderem in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzkrankungen“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen schweren UEs unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	11/352 (3,1)	8/297 (2,7)	3/55 (5,5)
<b>Hirnblutung (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Kleinhirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Zerebralhämatom (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Neurologische Dekompensation (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Verlangsamte Reaktion auf Stimuli (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	10/352 (2,8)	9/297 (3,0)	1/55 (1,8)
<b>Akute respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	7/352 (2,0)	5/297 (1,7)	2/55 (3,6)
<b>Pneumonie (PT)</b>			

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Sepsis (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	6/297 (2,0)	0/55 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Subdurales Hämatom (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Hypotonie (PT)</b>			
n/N (%)	2/352 (0,6)	1/297 (0,3)	1/55 (1,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Gastrointestinalblutung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.1.3b1 und Tabelle 14.3.1.3b2 Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.5. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Lebensbedrohliche UE nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die UE, die bei  $\geq 1$  % der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

Lebensbedrohliche UE traten unter anderem in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen lebensbedrohlichen UEs unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	14/352 (4,0)	10/297 (3,4)	4/55 (7,3)
<b>Apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	1/297 (0,3)	2/55 (3,6)
<b>Ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Zerebrale Ventrikelerweiterung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	12/352 (3,4)	10/297 (3,4)	2/55 (3,6)
<b>Herzinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	2/297 (0,7)	2/55 (3,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	9/352 (2,6)	8/297 (2,7)	1/55 (1,8)
<b>Aspirationspneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	8/352 (2,3)	8/297 (2,7)	0/55 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	6/297 (2,0)	0/55 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).			
b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).			
Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.1.3b1 und Tabelle 14.3.1.3b2.			
Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.6.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tödliche UE nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die UE, die bei  $\geq 1\%$  der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

Tödliche UE traten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Gefäßerkrankungen“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen tödlichen UEs unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### **Detaildarstellung der UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT**

UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT traten bei weniger als einem Prozent der Studienteilnehmer auf.

Insgesamt traten UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen bei zwei Studienteilnehmern auf. Ein Studienteilnehmer hatte einen plötzlichen Herztod. Der Patient beendete die anfängliche niedrig dosierte Bolusgabe von Andexanet alfa. Die kontinuierliche Infusion konnte aufgrund des plötzlichen Herztods nicht verabreicht werden. Bei dem anderen Studienteilnehmer, der eine niedrige Dosis von Andexanet alfa erhielt, trat eine Infusionsreaktion auf. Die Infusionsreaktion begann 75 Minuten nach Beginn der Behandlung. Nach 80 Minuten war die Infusionsreaktion beendet (11).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und nur sehr wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### **Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT**

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	14/352 (4,0)	10/297 (3,4)	4/55 (7,3)
<b>Apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	1/297 (0,3)	2/55 (3,6)
<b>Ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Zerebrale Ventrikelerweiterung (PT)</b>			
n/N (%)	1/352 (0,3)	0/297 (0,0)	1/55 (1,8)

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	12/352 (3,4)	10/297 (3,4)	2/55 (3,6)
<b>Herzinsuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	4/352 (1,1)	2/297 (0,7)	2/55 (3,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	9/352 (2,6)	8/297 (2,7)	1/55 (1,8)
<b>Aspirationspneumonie (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	8/352 (2,3)	8/297 (2,7)	0/55 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	6/297 (2,0)	0/55 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.1.3b1 und Tabelle 14.3.1.3b2. Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.8. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

UE, die zum Tod führen nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die UE, die bei  $\geq 1$  % der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

Tödliche UE traten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Gefäßerkrankungen“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen UEs, die zum Tod führen, unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

**Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse nach SOC und PT**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	16/352 (4,5)	11/297 (3,7)	5/55 (9,1)
<b>ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	4/297 (1,3)	2/55 (3,6)
<b>Hirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>Apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	1/297 (0,3)	2/55 (3,6)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	12/352 (3,4)	11/297 (3,7)	1/55 (1,8)
<b>tiefe Venenthrombose (PT)</b>			
n/N (%)	11/352 (3,1)	10/297 (3,4)	1/55 (1,8)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	7/352 (2,0)	7/297 (2,4)	0/55 (0,0)
<b>Akuter Myokardinfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Lungenembolie (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).			
b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).			
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.9.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

UE von besonderem Interesse nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die UE, die bei  $\geq 1\%$  der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

UE von besonderem Interesse traten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“, „Herzerkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einzelnen UE von besonderem Interesse unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### Detaildarstellung von thrombotischen Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Detaildarstellung von thrombotischen Ereignissen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt	Andexanet alfa	
		niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
n/N (%)	16/352 (4,5)	11/297 (3,7)	5/55 (9,1)
<b>ischämischer Schlaganfall (PT)</b>			
n/N (%)	6/352 (1,7)	4/297 (1,3)	2/55 (3,6)
<b>Hirnfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	2/297 (0,7)	1/55 (1,8)
<b>apoplektischer Insult (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	1/297 (0,3)	2/55 (3,6)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	12/352 (3,4)	11/297 (3,7)	1/55 (1,8)
<b>tiefe Venenthrombose (PT)</b>			
n/N (%)	11/352 (3,1)	10/297 (3,4)	1/55 (1,8)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
n/N (%)	7/352 (2,0)	7/297 (2,4)	0/55 (0,0)
<b>akuter Myokardinfarkt (PT)</b>			
n/N (%)	3/352 (0,9)	3/297 (1,0)	0/55 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
<b>Lungenembolie (PT)</b>			
n/N (%)	5/352 (1,4)	4/297 (1,3)	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).			
b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).			
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 7.10.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Thrombotische Ereignisse nach SOC und PT traten bei weniger als fünf Prozent der Studienteilnehmer auf, weshalb die UE, die bei  $\geq 1$  % der Studienteilnehmer aufgetreten sind, dargestellt werden.

UE von besonderem Interesse traten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“, „Herzkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass thrombotische Ereignisse unter einer Behandlung mit Andexanet alfa sehr selten auftraten und stets nur wenige Studienteilnehmer betroffen waren.

### Thrombotische Ereignisse nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombotische Ereignisse nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Patienten	Patienten mit gastrointestinalen Blutungen	Patienten mit intrakraniellen Blutungen	Patienten mit anderen Blutungen
<b>Safety-Population<sup>a</sup></b>				
<b>Patienten mit Wiederaufnahme einer Therapie mit Antikoagulantien</b>				
n/N (%)	223/352 (63,4)	51/90 (56,7)	143/227 (63,0)	29/35 (82,9)
Thrombotisches Ereignis <u>vor</u> der Wiederaufnahme der Therapie mit Antikoagulantien <sup>b</sup>				
n/N (%)	26/352 (7,4)	6/90 (6,7)	14/227 (6,2)	6/35 (17,1)
Thrombotisches Ereignis <u>nach</u> der Wiederaufnahme der Therapie mit Antikoagulantien				
n/N (%)	8/352 (2,3)	0/90 (0,0)	7/227 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Patienten mit Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien<sup>c</sup></b>				
n/N (%)	105/352 (29,8)	42/90 (46,7)	44/227 (19,4)	19/35 (54,3)
Thrombotisches Ereignis <u>vor</u> der Wiederaufnahme der Therapie mit oralen Antikoagulantien				
n/N (%)	34/352 (9,7)	6/90 (6,7)	21/227 (9,3)	7/35 (20,0)
Thrombotisches Ereignis <u>nach</u> der Wiederaufnahme der Therapie mit oralen Antikoagulantien				
n/N (%)	0/352 (0,0)	0/90 (0,0)	0/227 (0,0)	0/35 (0,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Drei von 223 Studienteilnehmern wurden nach Tag 30 mit Antikoagulantien behandelt. Thrombotische Ereignisse und der Blutungstyp wurden von einem EAC bewertet.</p> <p>b: Eingeschlossen sind thrombotische Ereignisse, die bei Studienteilnehmern auftraten, die zu keiner Zeit eine Wiederbehandlung mit Antikoagulantien gestartet haben.</p> <p>c: Die Wiederbehandlung mit oralen Antikoagulantien umfasst nur die Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten oder orale Nicht-Vitamin-K-Antikoagulantien (jede Dosis, jede Dauer).</p> <p>Quelle: Quelle: Studienbericht (6): Tabelle 14.3.2.14.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In Tabelle 4-104 ist das Auftreten von thrombotischen Ereignissen vor und nach der Wiederaufnahme von Antikoagulantien und oralen Antikoagulantien nach einer Behandlung mit Andexanet alfa dargestellt.

2,3 % der Studienteilnehmer erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Antikoagulantien. Kein Patient mit gastrointestinalen Blutungen, 3,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen und 2,9 % der Studienteilnehmer mit anderen Blutungen erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien innerhalb von 30 Tagen (Ausnahme: drei von 223 Studienteilnehmern wurden nach Tag 30 mit Antikoagulantien behandelt) (Tabelle 4-104).

Kein Studienteilnehmer erlitt nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ein thrombotisches Ereignis (Tabelle 4-104).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass deutlich häufiger thrombotische Ereignisse vor Wiederaufnahme der Antikoagulation auftreten als nach der Wiederaufnahme. Nach der Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation traten keinerlei thrombotische Ereignisse mehr auf.

## Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

### *Thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen*

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen“ – weitere Untersuchungen (Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

	n/N (%)
<b>Thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen</b>	
Arachillage et al.	13/344 (4,1) <sup>b</sup> Apixaban: 1/40 (2,5) Rivaroxaban: 2/40 (5,1)
Engelbart et al. <sup>a</sup>	4/42 (10) <sup>c</sup>
Majeed et al.	3/84 (3,6)
Milling et al.	6/56 (11)
Schenk et al. <sup>a</sup>	2/13 (15,4)
Schulman et al.	6/66 (8)
a: Gesamtpopulation umfasst Studienteilnehmer mit lebensbedrohlichen Blutungen (nicht näher klassifiziert) unter Therapie mit Antikoagulantien. b: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin. c: Gesamtpopulation umfasst auch Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran. Quelle: Arachillage et al. (27), Engelbart et al. (42), Majeed et al. (12), Milling et al. (45), Schenk et al. (13), Schulman et al. (14). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt das Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen für die Gesamtpopulation 3,6 % bis 15,4 % (berechneter Median: 9,0 %) (Tabelle 4-105) im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 9,7 % (Tabelle 4-95). Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation in einer Studie für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin und in einer Studie Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran enthält (Tabelle 4-105), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern in den eingeschlossenen Studien die Ergebnisse zum Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben haben, eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erfolgt war.

In der Studie von Arachillage et al. (27) hatte keiner der Studienteilnehmer mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit PPSB ein thrombotisches Ereignis. Auch in der Studie von Milling et al. (45) hatte keiner der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen ein thrombotisches Ereignis innerhalb des Beobachtungszeitraums. Bei Majeed et al. (12) wurden hingegen thrombotische Ereignisse nur bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen beobachtet.

Bei den Ergebnissen zu dem Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen ist zu beachten, dass in der ANNEXA-4 Studie nur 2,3 % der Studienteilnehmer ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien erlitten. Kein Studienteilnehmer mit gastrointestinalen Blutungen, 3,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen und 2,9 % der Studienteilnehmer mit anderen Blutungen erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien (Tabelle 4-104). Kein Patient erlitt nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ein thrombotisches Ereignis (Tabelle 4-104).

Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern in den Studien für den historischen Vergleich ein thrombotisches Ereignis vor der Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie eingetreten ist. Die Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie während des Beobachtungszeitraum (maximal 44 Tage) lag in der Studie von Arachillage et al. (27), Milling et al. (45) und Schulman et al. (14) bei 41 % bis 62 % der Studienteilnehmern.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ festhalten, dass eine Schlussfolgerung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte der ANNEXA-4 Studie und den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden kann. Zudem wird dieser Endpunkt maßgeblich von der schnellen Wiederaufnahme der (oralen) Antikoagulation nach einer erfolgreichen Behandlung der Blutung beeinflusst.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Interaktions- und Homogenitätstests wurden nicht durchgeführt, da es sich bei der ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt.

Die in der Verfo geforderten Subgruppenanalyse zu Geschlecht, Alter sowie Zentrums- und Ländereffekte (hier: Region) wurden durchgeführt. In die Studie wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die schwere Blutungen gemäß den ISTH-Kriterien aufweisen. Aus diesem Grund wurde keine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. -stadium durchgeführt. Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik, finden sich nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (5).

Die Reihenfolge der dargestellten Endpunkte entspricht der Reihenfolge der Darstellung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.3.3. Die Ergebnisse werden nach den folgenden Eigenschaften dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5):

- Alter (< 65 Jahre, 65 – 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, andere, fehlend)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FXA-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin)
- Blutungsstelle (gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutungen, andere Blutungen)

- eGFR ( $\geq 50$  ml/min,  $< 50$  ml/min, fehlend)
- Generation von Andexanet alfa (Generation 1, Generation 2)
- Dosis von Andexanet alfa (niedrige Dosis, hohe Dosis)

## Mortalität

### 30-Tage Mortalität

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „30-Tage Mortalität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI
<b>30-Tage Mortalität<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	(1,7; 21,4) (0,0; 16,5)	2/29 (6,9)	(0,8; 22,8) (0,0; 16,1)	1/9 (11,1)	(0,3; 48,2) (0,0; 31,6)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	(3,0; 14,6) (2,1; 12,6)	7/81 (8,6)	(3,5; 17,0) (2,5; 14,8)	0/14 (0,0)	(76,8; 100,0) (100,0; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	44/219 (20,1)	(15,0; 26,0) (14,8; 25,4)	38/187 (20,3)	(14,8; 26,8) (14,6; 26,1)	6/32 (18,8)	(7,2; 36,4) (5,2; 32,3)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	30/187 (16,0)	(11,1; 22,1) (10,8; 21,3)	27/160 (16,9)	(11,4; 23,6) (11,1; 22,7)	3/27 (11,1)	(2,4; 29,2) (0,0; 23,0)
weiblich	24/165 (14,5)	(9,5; 20,9) (9,2; 19,9)	20/137 (14,6)	(9,2; 21,6) (8,7; 20,5)	4/28 (14,3)	(4,0; 32,7) (1,3; 27,2)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	49/307 (16,0)	(12,0; 20,5) (11,9; 20,1)	42/259 (16,2)	(11,9; 21,3) (11,7; 20,7)	7/48 (14,6)	(6,1; 27,8) (4,6; 24,6)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	1/29 (3,4)	(0,1; 17,8) (0,0; 10,1)	1/25 (4,0)	(0,1; 20,4) (0,0; 11,7)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)
andere	4/16 (25,0)	(7,3; 52,4) (3,8; 46,2)	4/13 (30,8)	(9,1; 61,4) (5,7; 55,9)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	23/212 (10,8)	(7,0; 15,8) (6,7; 15,0)	22/193 (11,4)	(7,3; 16,7) (6,9; 15,9)	1/19 (5,3)	(0,1; 26,0) (0,0; 15,3)
Europa	31/140 (22,1)	(15,6; 29,9) (15,3; 29,0)	25/104 (24,0)	(16,2; 33,4) (15,8; 32,3)	6/36 (16,7)	(6,4; 32,8) (4,5; 28,8)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/ Wald 95 %- KI
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	37/194 (19,1)	(13,8; 25,3) (13,5; 24,6)	33/187 (17,6)	(12,5; 23,9) (12,2; 23,1)	4/7 (57,1)	(18,4; 90,1) (20,5; 93,8)
Rivaroxaban	15/128 (11,7)	(6,7; 18,6) (6,1; 17,3)	13/100 (13,0)	(7,1; 21,2) (6,4; 19,6)	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)
Edoxaban	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	(1,2; 31,7) (0,0; 23,1)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	1/14 (7,1)	(0,2; 33,9) (0,0; 20,6)
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	12/90 (13,3)	(7,1; 22,1) (6,3; 20,4)	11/74 (14,9)	(7,7; 25,0) (6,8; 23,0)	1/16 (6,3)	(0,2; 30,2) (0,0; 18,1)
intrakranielle Blutungen	37/227 (16,3)	(11,7; 21,8) (11,5; 21,1)	31/191 (16,2)	(11,3; 22,2) (11,0; 21,5)	6/36 (16,7)	(6,4; 32,8) (4,5; 28,8)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	(4,8; 30,3) (2,7; 25,9)	5/32 (15,6)	(5,3; 32,8) (3,0; 28,2)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	26/213 (12,2)	(8,1; 17,4) (7,8; 16,6)	24/183 (13,1)	(8,6; 18,9) (8,2; 18,0)	2/30 (6,7)	(0,8; 22,1) (0,0; 15,6)
< 50 ml/min	24/118 (20,3)	(13,5; 28,7) (13,1; 27,6)	20/100 (20,0)	(12,7; 29,2) (12,2; 27,8)	4/18 (22,2)	(6,4; 47,6) (3,0; 41,4)
fehlend	4/21 (19,0)	(5,4; 41,9) (2,3; 35,8)	3/14 (21,4)	(4,7; 50,8) (0,0; 42,9)	1/7 (14,3)	(0,4; 57,9) (0,0; 40,2)
<b>Generation</b>						
1	33/236 (14,0)	(9,8; 19,1) (9,6; 18,4)	31/206 (15,0)	(10,5; 20,7) (10,2; 19,9)	2/30 (6,7)	(0,8; 22,1) (0,0; 15,6)
2	21/116 (18,1)	(11,6; 26,3) (11,1; 25,1)	16/91 (17,6)	(10,4; 27,0) (9,8; 25,4)	5/25 (20,0)	(6,8; 40,7) (4,3; 35,7)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	47/297 (15,8)	(11,9; 20,5) (11,7; 20,0)	47/297 (15,8)	(11,9; 20,5) (11,7; 20,0)	-	-
hohe Dosis	7/55 (12,7)	(5,3; 24,5) (3,9; 21,5)	-	-	7/55 (12,7)	(5,3; 24,5) (3,9; 21,5)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).  Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).  Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.2.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI
<b>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	(1,7; 21,4) (0,0; 16,5)	2/29 (6,9)	(0,8; 22,8) (0,0; 16,1)	1/9 (11,1)	(0,3; 48,2) (0,0; 31,6)
65 – 75 Jahre	4/95 (4,2)	(1,2; 10,4) (0,2; 8,2)	4/81 (4,9)	(1,4; 12,2) (0,2; 9,7)	0/14 (0,0)	(76,8; 100,0) (100,0; 100,0)
≥ 75 Jahre	29/219 (13,2)	(9,1; 18,5) (8,8; 17,7)	25/187 (13,4)	(8,8; 19,1) (8,5; 18,2)	4/32 (12,5)	(3,5; 29,0) (1,0; 24,0)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	19/187 (10,2)	(6,2; 15,4) (5,8; 14,5)	17/160 (10,6)	(6,3; 16,5) (5,9; 15,4)	2/27 (7,4)	(0,9; 24,3) (0,0; 17,3)
weiblich	17/165 (10,3)	(6,1; 16,0) (5,7; 14,9)	14/137 (10,2)	(5,7; 16,6) (5,1; 15,3)	3/28 (10,7)	(2,3; 28,2) (0,0; 22,2)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	34/307 (11,1)	(7,8; 15,1) (7,6; 14,6)	29/259 (11,2)	(7,6; 15,7) (7,4; 15,0)	5/48 (10,4)	(3,5; 22,7) (1,8; 19,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	(88,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/25 (0,0)	(86,3; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)
andere	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3) (0,0; 28,7)	2/13 (15,4)	(1,9; 45,4) (0,0; 35,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	13/212 (6,1)	(3,3; 10,3) (2,9; 9,4)	13/193 (6,7)	(3,6; 11,2) (3,2; 10,3)	0/19 (0,0)	(82,4; 100,0) (100,0; 100,0)
Europa	23/140 (16,4)	(10,7; 23,6) (10,3; 22,6)	18/104 (17,3)	(10,6; 26,0) (10,0; 24,6)	5/36 (13,9)	(4,7; 29,5) (2,6; 25,2)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	24/194 (12,4)	(8,1; 17,8) (7,7; 17,0)	21/187 (11,2)	(7,1; 16,7) (6,7; 15,8)	3/7 (42,9)	(9,9; 81,6) (6,2; 79,5)
Rivaroxaban	10/128 (7,8)	(3,8; 13,9) (3,2; 12,5)	9/100 (9,0)	(4,2; 16,4) (3,4; 14,6)	1/28 (3,6)	(0,1; 18,3) (0,0; 10,4)
Edoxaban	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	(1,2; 31,7) (0,0; 23,1)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	1/14 (7,1)	(0,2; 33,9) (0,0; 20,6)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	7/90 (7,8)	(3,2; 15,4) (2,2; 13,3)	6/74 (8,1)	(3,0; 16,8) (1,9; 14,3)	1/16 (6,3)	(0,2; 30,2) (0,0; 18,1)
intrakranielle Blutungen	27/227 (11,9)	(8,0; 16,8) (7,7; 16,1)	23/191 (12,0)	(7,8; 17,5) (7,4; 16,7)	4/36 (11,1)	(3,1; 26,1) (0,8; 21,4)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	(0,7; 19,2) (0,0; 13,4)	2/32 (6,3)	(0,8; 20,8) (0,0; 14,6)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	15/213 (7,0)	(4,0; 11,3) (3,6; 10,5)	13/183 (7,1)	(3,8; 11,8) (3,4; 10,8)	2/30 (6,7)	(0,8; 22,1) (0,0; 15,6)
< 50 ml/min	18/118 (15,3)	(9,3; 23,0) (8,8; 21,7)	16/100 (16,0)	(9,4; 24,7) (8,8; 23,2)	2/18 (11,1)	(1,4; 34,7) (0,0; 25,6)
fehlend	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	2/14 (14,3)	(1,8; 42,8) (0,0; 32,6)	1/7 (14,3)	(0,4; 57,9) (0,0; 40,2)
<b>Generation</b>						
1	19/236 (8,1)	(4,9; 12,3) (4,6; 11,5)	18/206 (8,7)	(5,3; 13,5) (4,9; 12,6)	1/30 (3,3)	(0,1; 17,2) (0,0; 9,8)
2	17/116 (14,7)	(8,8; 22,4) (8,2; 21,1)	13/91 (14,3)	(7,8; 23,2) (7,1; 21,5)	4/25 (16,0)	(4,5; 36,1) (1,6; 30,4)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	31/297 (10,4)	(7,2; 14,5) (7,0; 13,9)	31/297 (10,4)	(7,2; 14,5) (7,0; 13,9)	-	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	(3,0; 20,0) (1,5; 16,7)	-	-	5/55 (9,1)	(3,0; 20,0) (1,5; 16,7)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Vier Studienteilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.3.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)**

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]
<b>Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12,7 (10,0)	12,0 (3,0; 23,0)	7,5 (6,4)	7,5 (3,0; 12,0)	23,0 (n. b.)	23,0 (23,0; 23,0)
65 – 75 Jahre	16,6 (10,8)	11,0 (8,0; 35,0)	16,6 (10,8)	11,0 (8,0; 35,0)	-	-
≥ 75 Jahre	15,4 (10,4)	14,5 (1,0; 44,0)	16,4 (10,5)	15,5 (1,0; 44,0)	9,0 (6,8)	8,5 (2,0; 18,0)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	16,4 (11,6)	14,5 (1,0; 44,0)	16,7 (11,8)	14,0 (1,0; 44,0)	14,3 (11,0)	18,0 (2,0; 23,0)
weiblich	14,2 (8,3)	13,0 (2,0; 39,0)	15,3 (8,4)	14,0 (2,0; 39,0)	8,5 (5,8)	8,5 (3,0; 14,0)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	14,4 (9,5)	13,0 (1,0; 44,0)	15,0 (9,6)	12,5 (1,0; 44,0)	11,0 (8,2)	13,0 (2,0; 23,0)
Schwarz oder Afro- amerikanisch	35,0 (n. b.)	35,0 (35,0; 35,0)	35,0 (n. b.)	35,0 (35,0; 35,0)	-	-
andere	23,0 (14,2)	21,0 (8,0; 42,0)	23,0 (14,2)	21,0 (8,0; 42,0)	-	-
<b>Region</b>						
Nordamerika	15,7 (9,1)	14,0 (1,0; 35,0)	15,8 (9,3)	14,5 (1,0; 35,0)	13,0 (n. b.)	13,0 (13,0; 13,0)
Europa	15,2 (11,2)	13,0 (2,0; 44,0)	16,3 (11,5)	13,0 (2,0; 44,0)	10,7 (8,9)	9,0 (2,0; 23,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	14,9 (10,0)	14,0 (1,0; 44,0)	15,5 (10,1)	14,0 (1,0; 44,0)	9,3 (8,0)	8,5 (2,0; 18,0)
Rivaroxaban	16,1 (11,7)	13,0 (3,0; 39,0)	17,2 (12,0)	13,0 (3,0; 39,0)	8,5 (6,4)	8,5 (4,0; 13,0)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	21,0 (2,8)	21,0 (19,0; 23,0)	19,0 (n. b.)	19,0 (19,0; 19,0)	23,0 (n. b.)	23,0 (23,0; 23,0)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]	Mittelwert (SD) Zeit [Tage]	Median (Min; Max) Zeit [Tage]
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	15,1 (10,9)	12,5 (1,0; 35,0)	16,1 (10,9)	14,0 (1,0; 35,0)	4,0 (n. b.)	4,0 (4,0; 4,0)
intrakranielle Blutungen	15,0 (10,2)	13,0 (2,0; 44,0)	15,6 (10,6)	13,0 (2,0; 44,0)	12,2 (8,3)	13,5 (2,0; 23,0)
andere Blutungen	19,2 (9,8)	21,0 (8,0; 29,0)	19,2 (9,8)	21,0 (8,0; 29,0)	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	17,8 (12,7)	15,0 (1,0; 44,0)	19,1 (12,4)	16,5 (1,0; 44,0)	2,5 (0,7)	2,5 (2,0; 3,0)
< 50 ml/min	13,5 (7,2)	13,5 (2,0; 25,0)	13,3 (7,2)	13,0 (2,0; 25,0)	14,5 (8,1)	15,5 (4,0; 23,0)
fehlend	11,8 (2,1)	11,5 (10,0; 14,0)	11,0 (1,7)	10,0 (10,0; 13,0)	14,0 (n. b.)	14,0 (14,0; 14,0)
<b>Generation</b>						
1	17,6 (10,8)	16,0 (1,0; 44,0)	17,6 (11,1)	16,0 (1,0; 44,0)	18,0 (7,1)	18,0 (13,0; 23,0)
2	12,0 (8,3)	11,0 (2,0; 33,0)	13,1 (8,5)	11,5 (2,0; 33,0)	8,2 (7,3)	4,0 (2,0; 18,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	16,1 (10,4)	14,0 (1,0; 44,0)	16,1 (10,4)	14,0 (1,0; 44,0)	-	-
hohe Dosis	11,0 (8,2)	13,0 (2,0; 23,0)	-	-	11,0 (8,2)	13,0 (2,0; 23,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Zwei Todesfälle traten zwischen Studientag 30 und 45 auf. In diesem Zeitraum wurde das Sicherheitsintervall im Rahmen von Amendment 2 von 45 auf 30 Tage verkürzt. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.4. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen auf Subgruppenebene für den Endpunkt „Mediane Zeit bis zum Tod (30-Tage Mortalität)“ sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)**

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI
<b>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	(0,1; 13,8) (0,0; 7,7)	1/29 (3,4)	(0,1; 17,8) (0,0; 10,1)	0/9 (0,0)	(66,4; 100,0) (100,0; 100,0)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	(0,3; 7,4) (0,0; 5,0)	2/81 (2,5)	(0,3; 8,6) (0,0; 5,8)	0/14 (0,0)	(76,8; 100,0) (100,0; 100,0)
≥ 75 Jahre	18/219 (8,2)	(4,9; 12,7) (4,6; 11,9)	16/187 (8,6)	(5,0; 13,5) (4,5; 12,6)	2/32 (6,3)	(0,8; 20,8) (0,0; 14,6)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	12/187 (6,4)	(3,4; 10,9) (2,9; 9,9)	10/160 (6,3)	(3,0; 11,2) (2,5; 10,0)	2/27 (7,4)	(0,9; 24,3) (0,0; 17,3)
weiblich	9/165 (5,5)	(2,5; 10,1) (2,0; 8,9)	9/137 (6,6)	(3,0; 12,1) (2,4; 10,7)	0/28 (0,0)	(87,7; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	19/307 (6,2)	(3,8; 9,5) (3,5; 8,9)	17/259 (6,6)	(3,9; 10,3) (3,5; 9,6)	2/48 (4,2)	(0,5; 14,3) (0,0; 9,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	(88,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/25 (0,0)	(86,3; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)
andere	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3) (0,0; 28,7)	2/13 (15,4)	(1,9; 45,4) (0,0; 35,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	5/212 (2,4)	(0,8; 5,4) (0,3; 4,4)	5/193 (2,6)	(0,8; 5,9) (0,3; 4,8)	0/19 (0,0)	(82,4; 100,0) (100,0; 100,0)
Europa	16/140 (11,4)	(6,7; 17,9) (6,2; 16,7)	14/104 (13,5)	(7,6; 21,6) (6,9; 20,0)	2/36 (5,6)	(0,7; 18,7) (0,0; 13,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	13/194 (6,7)	(3,6; 11,2) (3,2; 10,2)	11/187 (5,9)	(3,0; 10,3) (2,5; 9,3)	2/7 (28,6)	(3,7; 71,0) (0,0; 62,0)
Rivaroxaban	7/128 (5,5)	(2,2; 10,9) (1,5; 9,4)	7/100 (7,0)	(2,9; 13,9) (2,0; 12,0)	0/28 (0,0)	(87,7; 100,0) (100,0; 100,0)
Edoxaban	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	(0,1; 24,9) (0,0; 14,6)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	0/14 (0,0)	(76,8; 100,0) (100,0; 100,0)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	(0,0; 6,0) (0,0; 3,3)	1/74 (1,4)	(0,0; 7,3) (0,0; 4,0)	0/16 (0,0)	(79,4; 100,0) (100,0; 100,0)
intrakranielle Blutungen	20/227 (8,8)	(5,5; 13,3) (5,1; 12,5)	18/191 (9,4)	(5,7; 14,5) (5,3; 13,6)	2/36 (5,6)	(0,7; 18,7) (0,0; 13,0)
andere Blutungen	0/35 (0,0)	(90,0; 100,0) (100,0; 100,0)	0/32 (0,0)	(89,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	(2,6; 9,1) (2,2; 8,1)	10/183 (5,5)	(2,7; 9,8) (2,2; 8,8)	1/30 (3,3)	(0,1; 17,2) (0,0; 9,8)
< 50 ml/min	9/118 (7,6)	(3,5; 14,0) (2,8; 12,4)	8/100 (8,0)	(3,5; 15,2) (2,7; 13,3)	1/18 (5,6)	(0,1; 27,3) (0,0; 16,1)
fehlend	1/21 (4,8)	(0,1; 23,8) (0,0; 13,9)	1/14 (7,1)	(0,2; 33,9) (0,0; 20,6)	0/7 (0,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Generation</b>						
1	8/236 (3,4)	(1,5; 6,6) (1,1; 5,7)	8/206 (3,9)	(1,7; 7,5) (1,2; 6,5)	0/30 (0,0)	(88,4; 100,0) (100,0; 100,0)
2	13/116 (11,2)	(6,1; 18,4) (5,5; 16,9)	11/91 (12,1)	(6,2; 20,6) (5,4; 18,8)	2/25 (8,0)	(1,0; 26,0) (0,0; 18,6)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	19/297 (6,4)	(3,9; 9,8) (3,6; 9,2)	19/297 (6,4)	(3,9; 9,8) (3,6; 9,2)	-	-
hohe Dosis	2/55 (3,6)	(0,4; 12,5) (0,0; 8,6)	-	-	2/55 (3,6)	(0,4; 12,5) (0,0; 8,6)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Die Todesursache und der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.1.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Morbidität**

**Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität**

**Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa**

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zum Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa<sup>a</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6/185 (3,2) 129,4 (58,49) 158,9 (54,3; 174,3) (54,3; 174,3)	6/178 (3,4) 129,4 (58,49) 158,9 (54,3; 174,3) (54,3; 174,3)	-	25/126 (19,8) 148,2 (125,62) 117,7 (4,0; 505,8) (81,0; 161,2)	23/99 (23,2) 155,1 (128,55) 121,5 (4,0; 505,8) (81,0; 172,7)	2/27 (7,4) 68,6 (38,04) 68,6 (41,7; 95,5) (41,7; 95,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
65 – 75 Jahre	52/185 (28,1) 140,0 (136,50) 104,7 (4,0; 874,3) (79,7; 146,1)	51/178 (28,7) 140,4 (137,83) 104,1 (4,0; 874,3) (79,7; 146,1)	1/7 (14,3) 117,4 (n. b.) 117,4 (117,4; 117,4) (n. b.)	32/126 (25,4) 233,4 (163,62) 233,5 (16,4; 862,4) (149,0; 291,7)	24/99 (24,2) 213,3 (169,83) 205,0 (16,4; 862,4) (145,7; 288,3)	8/27 (29,6) 293,5 (135,16) 296,4 (142,5; 570,6) (147,3; 570,6)
≥ 75 Jahre	127/185 (68,6) 150,8 (117,54) 128,0 (4,0; 950,0) (104,4; 148,3)	121/178 (68,0) 148,8 (116,72) 123,0 (4,0; 950,0) (101,1; 148,3)	6/7 (85,7) 192,0 (137,99) 144,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	69/126 (54,8) 201,3 (141,55) 176,1 (9,6; 703,7) (135,9; 228,9)	52/99 (52,5) 178,7 (117,51) 168,8 (9,6; 488,3) (112,7; 214,8)	17/27 (63,0) 270,4 (185,48) 244,9 (10,1; 703,7) (153,9; 362,3)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	97/185 (52,4) 133,3 (105,23) 104,1 (8,8; 874,3) (89,9; 146,1)	94/178 (52,8) 133,1 (105,90) 103,4 (8,8; 874,3) (89,9; 146,1)	3/7 (42,9) 140,3 (99,95) 104,4 (63,2; 253,2) (63,2; 253,2)	69/126 (54,8) 187,3 (129,19) 154,0 (4,0; 570,6) (133,2; 218,5)	57/99 (57,6) 175,0 (115,01) 152,8 (4,0; 505,8) (124,6; 198,3)	12/27 (44,4) 245,9 (176,94) 236,9 (10,1; 570,6) (95,5; 356,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
weiblich	88/185 (47,6) 162,2 (136,15) 133,1 (4,0; 950,0) (111,2; 152,1)	84/178 (47,2) 159,9 (135,82) 130,4 (4,0; 950,0) (106,9; 153,5)	4/7 (57,1) 212,1 (153,99) 144,4 (117,4; 442,3) (117,4; 442,3)	57/126 (45,2) 212,9 (164,67) 182,3 (8,5; 862,4) (148,4; 240,9)	42/99 (42,4) 190,6 (158,14) 172,6 (8,5; 862,4) (103,1; 214,8)	15/27 (55,6) 275,4 (171,87) 269,4 (41,4; 703,7) (153,9; 362,3)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	175/185 (94,6) 149,7 (123,52) 117,7 (4,0; 950,0) (104,1; 146,1)	168/178 (94,4) 148,4 (123,51) 116,0 (4,0; 950,0) (103,4; 146,5)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	99/126 (78,6) 188,5 (140,68) 163,4 (8,5; 862,4) (134,5; 198,1)	74/99 (74,7) 169,6 (132,11) 140,8 (8,5; 862,4) (116,9; 190,1)	25/27 (92,6) 244,4 (152,87) 239,2 (10,1; 570,6) (147,3; 297,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/185 (3,2) 118,3 (58,29) 136,4 (8,8; 171,2) (8,8; 171,2)	6/178 (3,4) 118,3 (58,29) 136,4 (8,8; 171,2) (8,8; 171,2)	-	18/126 (14,3) 197,3 (134,81) 157,5 (4,0; 483,4) (85,4; 291,8)	18/99 (18,2) 197,3 (134,81) 157,5 (4,0; 483,4) (85,4; 291,8)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
andere	4/185 (2,2) 73,9 (70,40) 54,5 (12,2; 174,3) (12,2; 174,3)	4/178 (2,2) 73,9 (70,40) 54,5 (12,2; 174,3) (12,2; 174,3)	-	9/126 (7,1) 316,9 (190,17) 269,4 (75,0; 703,7) (154,0; 488,3)	7/99 (7,1) 268,4 (141,98) 253,9 (75,0; 488,3) (75,0; 488,3)	2/27 (7,4) 486,6 (307,10) 486,6 (269,4; 703,7) (269,4; 703,7)
<b>Region</b>						
Nordamerika	115/185 (62,2) 154,3 (139,30) 132,6 (4,0; 950,0) (103,4; 154,0)	114/178 (64,0) 154,7 (139,87) 132,6 (4,0; 950,0) (103,4; 154,0)	1/7 (14,3) 117,4 (n. b.) 117,4 (117,4; 117,4) (n. b.)	70/126 (55,6) 194,9 (148,02) 157,4 (4,0; 862,4) (133,2; 204,2)	64/99 (64,6) 184,8 (142,89) 153,3 (4,0; 862,4) (124,6; 204,2)	6/27 (22,2) 302,4 (173,08) 261,6 (142,5; 533,0) (142,5; 533,0)
Europa	70/185 (37,8) 135,1 (83,94) 110,2 (5,7; 442,3) (92,1; 146,1)	64/178 (36,0) 129,8 (76,61) 108,0 (5,7; 400,8) (89,9; 146,1)	6/7 (85,7) 192,0 (137,99) 144,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	56/126 (44,4) 203,9 (145,19) 186,2 (9,6; 703,7) (143,8; 244,9)	35/99 (35,4) 175,7 (119,28) 171,0 (9,6; 488,3) (95,7; 214,8)	21/27 (77,8) 250,9 (173,43) 244,9 (10,1; 703,7) (143,8; 297,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	185/185 (100) 147,1 (121,46) 117,7 (4,0; 950,0) (104,1; 144,5)	178/178 (100) 145,7 (121,34) 116,0 (4,0; 950,0) (102,7; 146,1)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	126/126 (100) 198,9 (146,26) 169,1 (4,0; 862,4) (145,7; 211,6)	99/99 (100) 181,6 (134,46) 154,0 (4,0; 862,4) (131,0; 198,1)	27/27 (100) 262,3 (171,39) 244,9 (10,1; 703,7) (153,9; 299,8)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	37/185 (20,0) 195,2 (198,27) 153,5 (4,0; 950,0) (109,1; 188,0)	37/178 (20,8) 195,2 (198,27) 153,5 (4,0; 950,0) (109,1; 188,0)	-	44/126 (34,9) 211,1 (175,38) 174,7 (8,5; 862,4) (145,7; 245,3)	35/99 (35,4) 190,4 (168,49) 161,2 (8,5; 862,4) (85,0; 245,3)	9/27 (33,3) 291,5 (188,52) 244,9 (41,4; 570,6) (143,8; 533,0)
intrakranielle Blutungen	134/185 (72,4) 131,8 (87,15) 112,0 (4,0; 499,5) (94,7; 132,6)	127/178 (71,3) 129,0 (84,14) 105,2 (4,0; 499,5) (92,8; 132,6)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	68/126 (54,0) 197,1 (126,84) 171,9 (9,6; 703,7) (134,7; 222,3)	51/99 (51,5) 176,2 (106,36) 154,0 (9,6; 488,3) (117,7; 198,1)	17/27 (63,0) 259,9 (162,60) 269,4 (10,1; 703,7) (147,3; 297,1)
andere Blutungen	14/185 (7,6) 166,3 (113,23) 149,6 (49,1; 498,6) (88,2; 218,9)	14/178 (7,9) 166,3 (113,23) 149,6 (49,1; 498,6) (88,2; 218,9)	-	14/126 (11,1) 169,4 (139,86) 133,9 (4,0; 483,4) (71,9; 291,7)	13/99 (13,1) 179,2 (140,45) 134,5 (4,0; 483,4) (71,9; 291,7)	1/27 (3,7) 41,7 ( ) 41,7 (41,7; 41,7) (n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	103/185 (55,7) 130,8 (86,78) 106,9 (4,0; 498,6) (91,6; 133,5)	101/178 (56,7) 129,5 (86,77) 105,2 (4,0; 498,6) (88,8; 132,6)	2/7 (28,6) 198,7 (77,07) 198,7 (144,2; 253,2) (144,2; 253,2)	87/126 (69,0) 183,1 (126,59) 161,2 (4,0; 570,6) (134,5; 198,3)	71/99 (71,7) 166,6 (112,03) 153,7 (4,0; 505,8) (117,7; 198,1)	16/27 (59,3) 256,2 (162,23) 249,2 (10,1; 570,6) (147,3; 356,1)
< 50 ml/min	71/185 (38,4) 172,7 (161,65) 140,2 (4,0; 950,0) (111,3; 161,5)	68/178 (38,2) 171,2 (161,21) 143,2 (4,0; 950,0) (103,4; 161,5)	3/7 (42,9) 207,6 (205,03) 117,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	31/126 (24,6) 242,3 (187,85) 211,9 (25,4; 862,4) (134,7; 299,8)	23/99 (23,2) 224,3 (178,25) 176,1 (25,4; 862,4) (116,9; 298,7)	8/27 (29,6) 294,1 (217,36) 272,4 (41,4; 703,7) (78,7; 703,7)
fehlend	11/185 (5,9) 133,4 (64,16) 144,5 (26,1; 213,3) (92,8; 207,9)	9/178 (5,1) 135,4 (70,86) 153,5 (26,1; 213,3) (40,4; 207,9)	2/7 (28,6) 124,5 (28,35) 124,5 (104,4; 144,5) (104,4; 144,5)	8/126 (6,3) 202,9 (149,66) 205,1 (22,7; 488,3) (66,7; 488,3)	5/99 (5,1) 198,4 (183,73) 171,0 (22,7; 488,3) (22,7; 488,3)	3/27 (11,1) 210,5 (103,67) 239,2 (95,5; 296,8) (95,5; 296,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Generation</b>						
1	117/185 (63,2) 150,5 (138,19) 117,7 (4,0; 950,0) (101,1; 146,1)	115/178 (64,6) 148,2 (136,64) 117,7 (4,0; 950,0) (100,3; 146,1)	2/7 (28,6) 279,9 (229,74) 279,9 (117,4; 442,3) (117,4; 442,3)	92/126 (73,0) 196,9 (144,83) 173,5 (4,0; 862,4) (134,7; 211,6)	79/99 (79,8) 185,4 (136,40) 163,4 (4,0; 862,4) (124,6; 198,3)	13/27 (48,1) 266,9 (178,72) 244,9 (10,1; 570,6) (95,5; 461,7)
2	68/185 (36,8) 141,2 (85,99) 121,3 (5,7; 499,5) (96,5; 160,5)	63/178 (35,4) 141,1 (87,57) 114,3 (5,7; 499,5) (92,1; 165,6)	5/7 (71,4) 141,9 (70,71) 144,2 (63,2; 253,2) (63,2; 253,2)	34/126 (27,0) 204,3 (152,12) 160,4 (8,5; 703,7) (135,9; 269,4)	20/99 (20,2) 166,7 (128,77) 142,2 (8,5; 488,3) (71,9; 243,3)	14/27 (51,9) 258,1 (170,95) 249,2 (41,4; 703,7) (143,8; 356,1)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	178/185 (96,2) 145,7 (121,34) 116,0 (4,0; 950,0) (102,7; 146,1)	178/178 (100) 145,7 (121,34) 116,0 (4,0; 950,0) (102,7; 146,1)	-	99/126 (78,6) 181,6 (134,46) 154,0 (4,0; 862,4) (131,0; 198,1)	99/99 (100) 181,6 (134,46) 154,0 (4,0; 862,4) (131,0; 198,1)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
hohe Dosis	7/185 (3,8) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	-	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	27/126 (21,4) 262,3 (171,39) 244,9 (10,1; 703,7) (153,9; 299,8)	-	27/27 (100) 262,3 (171,39) 244,9 (10,1; 703,7) (153,9; 299,8)
<b>Nadir</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6/188 (3,2) 15,7 (16,42) 11,0 (4,0; 47,7) (4,0; 47,7)	6/181 (3,3) 15,7 (16,42) 11,0 (4,0; 47,7) (4,0; 47,7)	-	23/125 (18,4) 37,4 (72,08) 9,4 (4,0; 318,9) (6,9; 21,0)	21/97 (21,6) 36,0 (73,91) 9,4 (4,0; 318,9) (6,9; 21,0)	2/28 (7,1) 51,9 (67,74) 51,9 (4,0; 99,8) (4,0; 99,8)
65 – 75 Jahre	51/188 (27,1) 16,9 (39,63) 8,2 (4,0; 287,5) (6,9; 11,1)	50/181 (27,6) 17,1 (39,99) 8,9 (4,0; 287,5) (6,9; 11,5)	1/7 (14,3) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.)	33/125 (26,4) 50,4 (86,69) 16,0 (4,0; 411,4) (7,8; 33,2)	24/97 (24,7) 65,3 (97,91) 25,5 (4,0; 411,4) (8,8; 69,5)	9/28 (32,1) 10,5 (6,10) 7,8 (4,0; 20,9) (5,5; 17,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
≥ 75 Jahre	131/188 (69,7) 14,5 (29,23) 7,8 (4,0; 297,2) (5,8; 9,2)	125/181 (69,1) 14,8 (29,87) 7,8 (4,0; 297,2) (5,8; 9,2)	6/7 (85,7) 7,1 (3,65) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	69/125 (55,2) 24,0 (42,19) 8,3 (4,0; 278,5) (6,3; 11,5)	52/97 (53,6) 29,0 (47,39) 10,5 (4,0; 278,5) (6,9; 14,4)	17/28 (60,7) 8,8 (9,04) 5,8 (4,0; 39,8) (4,0; 9,1)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	98/188 (52,1) 12,3 (13,25) 7,7 (4,0; 80,4) (5,7; 9,6)	95/181 (52,5) 12,5 (13,41) 7,9 (4,0; 80,4) (5,7; 9,6)	3/7 (42,9) 6,4 (4,21) 4,0 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	69/125 (55,2) 37,9 (58,97) 14,4 (4,0; 318,9) (8,3; 21,0)	56/97 (57,7) 42,2 (63,63) 14,4 (4,0; 318,9) (8,4; 25,3)	13/28 (46,4) 19,3 (26,33) 7,8 (4,0; 99,8) (4,0; 20,9)
weiblich	90/188 (47,9) 18,3 (44,01) 8,1 (4,0; 297,2) (6,7; 10,3)	86/181 (47,5) 18,8 (44,96) 8,1 (4,0; 297,2) (6,7; 10,3)	4/7 (57,1) 6,9 (3,60) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	56/125 (44,8) 28,0 (67,72) 8,6 (4,0; 411,4) (5,8; 10,2)	41/97 (42,3) 35,9 (77,89) 9,7 (4,0; 411,4) (6,3; 11,7)	15/28 (53,6) 6,4 (2,52) 6,3 (4,0; 11,0) (4,0; 9,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>Abstammung</b>						
Weiß	177/188 (94,1) 15,6 (32,89) 8,0 (4,0; 297,2) (6,7; 9,6)	170/181 (93,9) 16,0 (33,51) 8,0 (4,0; 297,2) (6,8; 9,7)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	99/125 (79,2) 32,5 (64,47) 9,1 (4,0; 411,4) (6,9; 11,3)	74/97 (76,3) 39,2 (72,61) 10,2 (4,0; 411,4) (7,8; 14,4)	25/28 (89,3) 12,9 (19,91) 6,1 (4,0; 99,8) (4,0; 9,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	7/188 (3,7) 8,7 (3,76) 8,9 (4,0; 13,9) (4,0; 13,9)	7/181 (3,9) 8,7 (3,76) 8,9 (4,0; 13,9) (4,0; 13,9)	-	16/125 (12,8) 27,3 (34,74) 10,7 (4,0; 129,3) (6,9; 46,0)	16/97 (16,5) 27,3 (34,74) 10,7 (4,0; 129,3) (6,9; 46,0)	-
andere	4/188 (2,1) 6,2 (2,71) 5,6 (4,0; 9,6) (4,0; 9,6)	4/181 (2,2) 6,2 (2,71) 5,6 (4,0; 9,6) (4,0; 9,6)	-	10/125 (8,0) 52,1 (83,07) 17,1 (4,0; 278,5) (7,7; 69,5)	7/97 (7,2) 70,7 (94,93) 53,6 (4,0; 278,5) (4,0; 278,5)	3/28 (10,7) 8,8 (1,88) 7,8 (7,7; 11,0) (7,7; 11,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>Region</b>						
Nordamerika	117/188 (62,2) 16,8 (38,88) 8,5 (4,0; 297,2) (6,8; 9,7)	116/181 (64,1) 16,9 (39,03) 8,6 (4,0; 297,2) (6,9; 10,1)	1/7 (14,3) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.)	68/125 (54,4) 39,8 (74,30) 9,7 (4,0; 411,4) (7,8; 14,6)	62/97 (63,9) 42,5 (77,20) 11,2 (4,0; 411,4) (8,4; 15,7)	6/28 (21,4) 11,4 (14,10) 5,5 (4,0; 39,8) (4,0; 39,8)
Europa	71/188 (37,8) 12,5 (14,61) 7,3 (4,0; 80,4) (5,2; 9,9)	65/181 (35,9) 13,0 (15,15) 7,3 (4,0; 80,4) (5,2; 9,9)	6/7 (85,7) 7,1 (3,65) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	57/125 (45,6) 25,9 (45,49) 8,7 (4,0; 278,5) (6,3; 11,3)	35/97 (36,1) 34,1 (54,54) 10,7 (4,0; 278,5) (7,3; 27,6)	22/28 (78,6) 12,7 (20,19) 6,3 (4,0; 99,8) (5,1; 11,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	188/188 (100) 15,2 (31,97) 8,0 (4,0; 297,2) (6,8; 9,3)	181/181 (100) 15,5 (32,54) 8,0 (4,0; 297,2) (6,9; 9,6)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
Rivaroxaban	-	-	-	125/125 (100) 33,4 (62,97) 9,5 (4,0; 411,4) (7,8; 11,5)	97/97 (100) 39,5 (69,69) 10,7 (4,0; 411,4) (8,7; 14,6)	28/28 (100) 12,4 (18,82) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 9,5)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	36/188 (19,1) 24,4 (50,75) 10,7 (4,0; 297,2) (6,9; 18,0)	36/181 (19,9) 24,4 (50,75) 10,7 (4,0; 297,2) (6,9; 18,0)		44/125 (35,2) 45,9 (89,38) 8,8 (4,0; 411,4) (5,3; 13,5)	35/97 (36,1) 54,6 (98,45) 8,8 (4,0; 411,4) (5,3; 15,7)	9/28 (32,1) 12,3 (12,05) 6,1 (4,0; 39,8) (4,0; 20,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
intrakranielle Blutungen	136/188 (72,3) 10,8 (10,94) 7,4 (4,0; 80,4) (5,8; 9,1)	129/181 (71,3) 11,0 (11,17) 7,4 (4,0; 80,4) (5,9; 9,3)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	69/125 (55,2) 28,0 (44,41) 9,4 (4,0; 278,5) (7,3; 14,4)	51/97 (52,6) 33,3 (49,04) 10,8 (4,0; 278,5) (7,8; 23,1)	18/28 (64,3) 13,0 (22,13) 6,6 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)
andere Blutungen	16/188 (8,5) 31,5 (70,64) 9,2 (4,0; 287,5) (5,2; 17,7)	16/181 (8,8) 31,5 (70,64) 9,2 (4,0; 287,5) (5,2; 17,7)	-	12/125 (9,6) 18,7 (15,55) 13,0 (4,0; 51,9) (6,9; 25,3)	11/97 (11,3) 20,0 (15,57) 14,6 (4,0; 51,9) (8,8; 44,7)	1/28 (3,6) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	102/188 (54,3) 15,4 (30,47) 8,4 (4,0; 287,5) (6,6; 10,3)	100/181 (55,2) 15,6 (30,75) 8,4 (4,0; 287,5) (6,6; 10,3)	2/7 (28,6) 7,7 (5,16) 7,7 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	85/125 (68,0) 26,0 (43,82) 9,4 (4,0; 318,9) (7,4; 11,7)	69/97 (71,1) 29,7 (47,72) 9,7 (4,0; 318,9) (8,3; 15,7)	16/28 (57,1) 10,2 (9,82) 6,0 (4,0; 39,8) (4,0; 16,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
< 50 ml/min	75/188 (39,9) 15,6 (36,14) 7,4 (4,0; 297,2) (5,1; 9,7)	72/181 (39,8) 16,0 (36,84) 7,6 (4,0; 297,2) (5,6; 9,7)	3/7 (42,9) 6,5 (4,33) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	31/125 (24,8) 46,5 (90,79) 11,0 (4,0; 411,4) (6,2; 17,5)	23/97 (23,7) 60,0 (102,44) 13,5 (4,0; 411,4) (6,9; 51,9)	8/28 (28,6) 7,7 (4,74) 6,0 (4,0; 17,5) (4,0; 17,5)
fehlend	11/188 (5,9) 9,8 (5,87) 8,0 (4,0; 22,1) (4,0; 18,0)	9/181 (5,0) 10,6 (6,13) 8,0 (4,0; 22,1) (4,0; 18,0)	2/7 (28,6) 6,0 (2,76) 6,0 (4,0; 7,9) (4,0; 7,9)	9/125 (7,2) 58,5 (91,92) 10,1 (4,0; 278,5) (6,3; 102,4)	5/97 (5,2) 80,5 (118,14) 10,8 (4,0; 278,5) (4,0; 278,5)	4/28 (14,3) 31,0 (45,89) 9,0 (6,3; 99,8) (6,3; 99,8)
<b>Generation</b>						
1	117/188 (62,2) 18,0 (39,81) 8,0 (4,0; 297,2) (6,4; 10,1)	115/181 (63,5) 18,2 (40,14) 8,0 (4,0; 297,2) (6,4; 10,1)	2/7 (28,6) 7,8 (5,30) 7,8 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	90/125 (72,0) 37,6 (67,56) 9,7 (4,0; 411,4) (7,7; 14,4)	77/97 (79,4) 40,9 (71,77) 10,2 (4,0; 411,4) (8,3; 15,7)	13/28 (46,4) 17,5 (26,76) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 20,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
2	71/188 (37,8) 10,5 (8,30) 7,9 (4,0; 43,9) (5,7; 9,7)	66/181 (36,5) 10,9 (8,48) 8,1 (4,0; 43,9) (6,0; 9,9)	5/7 (71,4) 6,2 (3,29) 4,0 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	35/125 (28,0) 22,8 (48,54) 8,8 (4,0; 278,5) (6,1; 11,5)	20/97 (20,6) 34,0 (62,41) 11,2 (4,0; 278,5) (7,4; 33,2)	15/28 (53,6) 8,0 (4,91) 6,1 (4,0; 20,8) (4,0; 10,1)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	181/188 (96,3) 15,5 (32,54) 8,0 (4,0; 297,2) (6,9; 9,6)	181/181 (100) 15,5 (32,54) 8,0 (4,0; 297,2) (6,9; 9,6)	-	97/125 (77,6) 39,5 (69,69) 10,7 (4,0; 411,4) (8,7; 14,6)	97/97 (100) 39,5 (69,69) 10,7 (4,0; 411,4) (8,7; 14,6)	-
hohe Dosis	7/188 (3,7) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	-	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	28/125 (22,4) 12,4 (18,82) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 9,5)	-	28/28 (100) 12,4 (18,82) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 9,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6/185 (3,2) -113,7 (54,06) -128,1 (-164,7; -50,3) (-164,7; -50,3)	6/178 (3,4) -113,7 (54,06) -128,1 (-164,7; -50,3) (-164,7; -50,3)	-     	25/126 (19,8) -94,3 (63,78) -100,3 (-195,8; 4,3) (-142,0; -69,0)	23/99 (23,2) -101,0 (61,66) -103,7 (-195,8; 2,2) (-143,1; -71,0)	2/27 (7,4) -16,7 (29,70) -16,7 (-37,7; 4,3) (-37,7; 4,3)
65 – 75 Jahre	52/185 (28,1) -123,8 (124,89) -97,2 (-870,3; 2,4) (-127,0; -71,8)	51/178 (28,7) -124,0 (126,12) -93,2 (-870,3; 2,4) (-127,0; -71,8)	1/7 (14,3) -113,4 (n. b.) -113,4 (-113,4; -113,4) (n. b.)	32/126 (25,4) -181,7 (127,33) -166,3 (-549,7; 72,0) (-232,9; -130,9)	24/99 (24,2) -148,0 (109,53) -148,7 (-451,0; 72,0) (-195,2; -95,0)	8/27 (29,6) -282,7 (129,71) -284,5 (-549,7; -138,5) (-340,1; -138,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
≥ 75 Jahre	127/185 (68,6) -134,8 (96,90) -117,7 (-652,8; 0,0) (-136,2; -94,5)	121/178 (68,0) -132,3 (94,70) -111,9 (-652,8; 0,0) (-136,2; -94,3)	6/7 (85,7) -184,9 (134,90) -138,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	69/126 (54,8) -177,3 (129,39) -156,9 (-692,7; -5,6) (-195,6; -119,7)	52/99 (52,5) -149,7 (94,51) -137,4 (-380,1; -5,6) (-180,4; -100,5)	17/27 (63,0) -261,6 (180,71) -239,8 (-692,7; -6,1) (-355,4; -149,9)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	97/185 (52,4) -118,6 (100,30) -93,2 (-870,3; 0,0) (-127,0; -83,0)	94/178 (52,8) -118,2 (100,89) -92,9 (-870,3; 0,0) (-127,0; -83,0)	3/7 (42,9) -133,8 (95,83) -100,4 (-241,9; -59,2) (-241,9; -59,2)	69/126 (54,8) -149,5 (106,11) -137,7 (-549,7; 4,3) (-157,0; -103,7)	57/99 (57,6) -133,5 (77,48) -125,9 (-346,5; 0,0) (-145,5; -100,3)	12/27 (44,4) -225,6 (177,19) -232,4 (-549,7; 4,3) (-340,1; -37,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
weiblich	88/185 (47,6) -144,6 (107,34) -121,7 (-652,8; 2,4) (-140,9; -101,2)	84/178 (47,2) -141,8 (105,21) -121,2 (-652,8; 2,4) (-147,4; -98,8)	4/7 (57,1) -205,3 (150,83) -138,4 (-430,8; -113,4) (-430,8; -113,4)	57/126 (45,2) -176,9 (139,70) -160,2 (-692,7; 72,0) (-194,1; -112,1)	42/99 (42,4) -144,1 (112,33) -141,2 (-451,0; 72,0) (-176,7; -90,7)	15/27 (55,6) -269,0 (169,66) -261,7 (-692,7; -37,4) (-355,4; -149,9)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	175/185 (94,6) -133,2 (105,85) -107,8 (-870,3; 2,4) (-129,8; -94,5)	168/178 (94,4) -131,5 (105,01) -106,4 (-870,3; 2,4) (-127,0; -93,2)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	99/126 (78,6) -155,9 (116,91) -138,5 (-549,7; 72,0) (-163,1; -109,9)	74/99 (74,7) -130,4 (90,06) -115,4 (-451,0; 72,0) (-146,6; -96,7)	25/27 (92,6) -231,5 (152,24) -232,9 (-549,7; 4,3) (-289,6; -141,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/185 (3,2) -109,7 (56,67) -130,0 (-158,9; -4,8) (-158,9; -4,8)	6/178 (3,4) -109,7 (56,67) -130,0 (-158,9; -4,8) (-158,9; -4,8)	-	18/126 (14,3) -146,0 (106,56) -142,6 (-380,1; 0,0) (-221,6; -72,2)	18/99 (18,2) -146,0 (106,56) -142,6 (-380,1; 0,0) (-221,6; -72,2)	-
andere	4/185 (2,2) -67,7 (68,67) -50,5 (-164,7; -5,1) (-164,7; -5,1)	4/178 (2,2) -67,7 (68,67) -50,5 (-164,7; -5,1) (-164,7; -5,1)	-	9/126 (7,1) -259,8 (178,54) -209,8 (-692,7; -71,0) (-333,3; -130,9)	7/99 (7,1) -197,7 (82,30) -201,4 (-333,3; -71,0) (-333,3; -71,0)	2/27 (7,4) -477,2 (304,76) -477,2 (-692,7; -261,7) (-692,7; -261,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Region</b>						
Nordamerika	115/185 (62,2) -136,2 (117,93) -121,3 (-870,3; 0,0) (-140,9; -94,3)	114/178 (64,0) -136,4 (118,43) -121,7 (-870,3; 0,0) (-140,9; -94,3)	1/7 (14,3) -113,4 (n. b.) -113,4 (-113,4; -113,4) (n. b.)	70/126 (55,6) -149,3 (110,30) -139,4 (-493,2; 72,0) (-161,7; -109,2)	64/99 (64,6) -136,0 (95,57) -122,8 (-451,0; 72,0) (-157,0; -100,3)	6/27 (22,2) -291,0 (162,58) -256,2 (-493,2; -138,5) (-493,2; -138,5)
Europa	70/185 (37,8) -122,5 (76,69) -100,7 (-430,8; 2,4) (-131,4; -88,1)	64/178 (36,0) -116,7 (67,77) -96,7 (-382,8; 2,4) (-120,4; -84,9)	6/7 (85,7) -184,9 (134,90) -138,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	56/126 (44,4) -177,7 (136,00) -154,3 (-692,7; 4,3) (-201,4; -128,6)	35/99 (35,4) -141,6 (90,75) -136,9 (-346,5; -3,1) (-187,0; -90,7)	21/27 (77,8) -237,9 (175,43) -239,8 (-692,7; 4,3) (-289,6; -137,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	185/185 (100) -131,0 (104,24) -107,8 (-870,3; 2,4) (-127,0; -94,3)	178/178 (100) -129,3 (103,34) -106,4 (-870,3; 2,4) (-127,0; -93,2)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	126/126 (100) -161,9 (122,70) -141,9 (-692,7; 72,0) (-165,0; -119,7)	99/99 (100) -138,0 (93,47) -130,9 (-451,0; 72,0) (-148,4; -102,6)	27/27 (100) -249,7 (171,07) -239,8 (-692,7; 4,3) (-289,6; -141,8)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	37/185 (20,0) -165,2 (167,87) -138,8 (-870,3; 2,4) (-165,1; -94,5)	37/178 (20,8) -165,2 (167,87) -138,8 (-870,3; 2,4) (-165,1; -94,5)	-	44/126 (34,9) -165,2 (138,22) -147,0 (-549,7; 72,0) (-186,9; -95,0)	35/99 (35,4) -135,8 (110,77) -142,0 (-451,0; 72,0) (-172,3; -75,8)	9/27 (33,3) -279,1 (179,37) -239,8 (-549,7; -37,4) (-493,2; -137,7)
intrakranielle Blutungen	134/185 (72,4) -121,0 (81,40) -101,1 (-472,6; 0,0) (-121,3; -88,8)	127/178 (71,3) -118,0 (77,90) -98,8 (-472,6; 0,0) (-121,0; -87,1)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	68/126 (54,0) -168,8 (115,57) -141,4 (-692,7; 4,3) (-195,2; -112,1)	51/99 (51,5) -142,8 (78,34) -128,6 (-346,5; -5,6) (-160,2; -102,6)	17/27 (63,0) -246,6 (167,81) -258,5 (-692,7; 4,3) (-291,3; -141,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
andere Blutungen	14/185 (7,6) -136,6 (59,83) -142,1 (-211,1; -44,0) (-196,3; -81,6)	14/178 (7,9) -136,6 (59,83) -142,1 (-211,1; -44,0) (-196,3; -81,6)	-	14/126 (11,1) -118,6 (102,13) -104,8 (-337,2; 0,0) (-180,4; -3,1)	13/99 (13,1) -124,8 (103,50) -109,2 (-337,2; 0,0) (-187,0; -3,1)	1/27 (3,7) -37,7 (n. b.) -37,7 (-37,7; -37,7) (n. b.)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	103/185 (55,7) -113,8 (72,16) -95,1 (-382,8; 0,0) (-122,0; -83,0)	101/178 (56,7) -112,3 (71,68) -94,5 (-382,8; 0,0) (-120,4; -82,8)	2/7 (28,6) -191,1 (71,91) -191,1 (-241,9; -140,2) (-241,9; -140,2)	87/126 (69,0) -152,0 (108,73) -138,5 (-549,7; 2,2) (-165,0; -103,7)	71/99 (71,7) -130,9 (83,05) -118,6 (-333,3; 2,2) (-146,6; -96,4)	16/27 (59,3) -246,0 (155,07) -241,7 (-549,7; -6,1) (-291,3; -138,5)
< 50 ml/min	71/185 (38,4) -157,1 (138,97) -134,5 (-870,3; 2,4) (-148,8; -97,0)	68/178 (38,2) -155,2 (137,42) -135,4 (-870,3; 2,4) (-151,2; -97,0)	3/7 (42,9) -201,1 (200,73) -113,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	31/126 (24,6) -195,8 (156,99) -156,9 (-692,7; 72,0) (-221,2; -110,7)	23/99 (23,2) -164,3 (122,08) -140,4 (-451,0; 72,0) (-200,3; -100,3)	8/27 (29,6) -286,4 (214,81) -261,1 (-692,7; -37,4) (-451,9; -37,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
fehlend	11/185 (5,9) -123,6 (60,81) -131,4 (-205,7; -22,1) (-180,7; -36,4)	9/178 (5,1) -124,7 (67,33) -131,4 (-205,7; -22,1) (-196,1; -36,4)	2/7 (28,6) -118,5 (25,60) -118,5 (-136,6; -100,4) (-136,6; -100,4)	8/126 (6,3) -138,1 (105,12) -150,6 (-286,7; 4,3) (-232,9; 4,3)	5/99 (5,1) -117,9 (77,41) -140,9 (-209,8; -18,7) (-209,8; -18,7)	3/27 (11,1) -171,8 (154,83) -232,9 (-286,7; 4,3) (-286,7; 4,3)
<b>Generation</b>						
1	117/185 (63,2) -131,3 (116,13) -106,4 (-870,3; 0,0) (-127,0; -90,2)	115/178 (64,6) -128,9 (113,69) -104,8 (-870,3; 0,0) (-127,0; -90,0)	2/7 (28,6) -272,1 (224,44) -272,1 (-430,8; -113,4) (-430,8; -113,4)	92/126 (73,0) -154,8 (115,57) -141,8 (-549,7; 72,0) (-169,8; -109,2)	79/99 (79,8) -139,3 (93,95) -130,9 (-451,0; 72,0) (-161,7; -100,5)	13/27 (48,1) -249,3 (180,71) -239,8 (-549,7; 4,3) (-452,2; -37,7)
2	68/185 (36,8) -130,4 (80,58) -114,1 (-472,6; 2,4) (-150,2; -89,7)	63/178 (35,4) -130,0 (81,96) -107,8 (-472,6; 2,4) (-154,0; -88,1)	5/7 (71,4) -135,7 (67,82) -136,6 (-241,9; -59,2) (-241,9; -59,2)	34/126 (27,0) -181,1 (140,28) -141,9 (-692,7; 2,2) (-224,9; -118,6)	20/99 (20,2) -132,8 (93,76) -132,8 (-346,5; 2,2) (-176,7; -67,9)	14/27 (51,9) -250,1 (168,47) -241,7 (-692,7; -37,4) (-291,3; -137,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	178/185 (96,2) -129,3 (103,34) -106,4 (-870,3; 2,4) (-127,0; -93,2)	178/178 (100) -129,3 (103,34) -106,4 (-870,3; 2,4) (-127,0; -93,2)	-	99/126 (78,6) -138,0 (93,47) -130,9 (-451,0; 72,0) (-148,4; -102,6)	99/99 (100) -138,0 (93,47) -130,9 (-451,0; 72,0) (-148,4; -102,6)	-
hohe Dosis	7/185 (3,8) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	-	27/126 (21,4) -249,7 (171,07) -239,8 (-692,7; 4,3) (-289,6; -141,8)	-	27/27 (100) -249,7 (171,07) -239,8 (-692,7; 4,3) (-289,6; -141,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6/185 (3,2) -88,4 (10,37) -92,7 (-94,5; -67,4) (-94,5; -67,4)	6/178 (3,4) -88,4 (10,37) -92,7 (-94,5; -67,4) (-94,5; -67,4)		25/126 (19,8) -67,5 (39,67) -90,3 (-98,0; 25,9) (-93,6; -60,0)	23/99 (23,2) -69,6 (38,11) -90,3 (-98,0; 25,9) (-93,7; -60,0)	2/27 (7,4) -43,0 (67,11) -43,0 (-90,4; 4,5) (-90,4; 4,5)
65 – 75 Jahre	52/185 (28,1) -83,4 (26,43) -90,8 (-99,5; 42,1) (-92,0; -88,9)	51/178 (28,7) -83,1 (26,63) -90,8 (-99,5; 42,1) (-91,5; -88,9)	1/7 (14,3) -96,6 (n. b.) -96,6 (-96,6; -96,6) (n. b.)	32/126 (25,4) -80,4 (25,50) -88,7 (-97,9; 34,0) (-94,1; -77,6)	24/99 (24,2) -75,0 (27,50) -83,4 (-96,4; 34,0) (-89,0; -75,6)	8/27 (29,6) -96,4 (1,17) -96,5 (-97,9; -94,2) (-97,4; -94,2)
≥ 75 Jahre	127/185 (68,6) -89,5 (15,54) -93,3 (-97,9; 0,0) (-94,2; -92,3)	121/178 (68,0) -89,2 (15,86) -93,1 (-97,9; 0,0) (-93,9; -92,1)	6/7 (85,7) -95,8 (1,48) -95,9 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	69/126 (54,8) -87,8 (12,65) -92,5 (-98,4; -43,0) (-94,3; -89,8)	52/99 (52,5) -85,7 (12,99) -90,3 (-98,2; -43,0) (-93,1; -87,2)	17/27 (63,0) -94,3 (9,06) -97,5 (-98,4; -60,4) (-98,0; -94,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
männlich	97/185 (52,4) -89,1 (12,12) -91,9 (-99,5; 0,0) (-92,6; -91,0)	94/178 (52,8) -88,9 (12,26) -91,6 (-99,5; 0,0) (-92,6; -90,9)	3/7 (42,9) -95,1 (1,30) -95,5 (-96,2; -93,7) (-96,2; -93,7)	69/126 (54,8) -80,1 (22,61) -89,8 (-98,3; 4,5) (-92,4; -84,5)	57/99 (57,6) -79,4 (21,09) -88,3 (-97,0; 0,0) (-90,3; -82,4)	12/27 (44,4) -83,8 (29,62) -94,8 (-98,3; 4,5) (-96,3; -90,4)
weiblich	88/185 (47,6) -86,2 (24,80) -93,8 (-97,4; 42,1) (-94,6; -92,5)	84/178 (47,2) -85,8 (25,28) -93,6 (-97,4; 42,1) (-94,4; -92,0)	4/7 (57,1) -96,4 (1,32) -96,9 (-97,4; -94,5) (-97,4; -94,5)	57/126 (45,2) -84,0 (27,13) -93,6 (-98,4; 34,0) (-95,1; -90,3)	42/99 (42,4) -79,4 (30,34) -91,4 (-98,2; 34,0) (-93,6; -86,7)	15/27 (55,6) -97,0 (2,02) -97,5 (-98,4; -90,3) (-98,0; -97,1)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	175/185 (94,6) -87,9 (19,25) -92,6 (-99,5; 42,1) (-93,2; -91,9)	168/178 (94,4) -87,6 (19,57) -92,3 (-99,5; 42,1) (-93,1; -91,5)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	99/126 (78,6) -82,6 (24,41) -92,3 (-98,3; 34,0) (-93,7; -89,8)	74/99 (74,7) -79,9 (24,96) -89,8 (-98,2; 34,0) (-92,3; -86,8)	25/27 (92,6) -90,6 (21,18) -96,6 (-98,3; 4,5) (-97,6; -94,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/185 (3,2) -86,5 (16,04) -93,1 (-97,1; -54,5) (-97,1; -54,5)	6/178 (3,4) -86,5 (16,04) -93,1 (-97,1; -54,5) (-97,1; -54,5)	-	18/126 (14,3) -77,0 (29,92) -89,0 (-97,9; 0,0) (-93,7; -75,9)	18/99 (18,2) -77,0 (29,92) -89,0 (-97,9; 0,0) (-93,7; -75,9)	-
andere	4/185 (2,2) -80,3 (25,68) -92,4 (-94,5; -41,8) (-94,5; -41,8)	4/178 (2,2) -80,3 (25,68) -92,4 (-94,5; -41,8) (-94,5; -41,8)	-	9/126 (7,1) -84,0 (17,11) -85,0 (-98,4; -43,0) (-97,1; -78,9)	7/99 (7,1) -80,1 (17,57) -82,7 (-95,2; -43,0) (-95,2; -43,0)	2/27 (7,4) -97,8 (0,92) -97,8 (-98,4; -97,1) (-98,4; -97,1)
<b>Region</b>						
Nordamerika	115/185 (62,2) -87,0 (20,02) -92,3 (-99,5; 0,0) (-93,1; -91,3)	114/178 (64,0) -86,9 (20,09) -92,3 (-99,5; 0,0) (-93,1; -91,3)	1/7 (14,3) -96,6 (n. b.) -96,6 (-96,6; -96,6) (n. b.)	70/126 (55,6) -79,4 (27,54) -89,5 (-98,1; 34,0) (-92,5; -87,2)	64/99 (64,6) -77,8 (28,26) -88,9 (-97,9; 34,0) (-91,8; -82,8)	6/27 (22,2) -96,8 (2,11) -97,5 (-98,1; -92,5) (-98,1; -92,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Europa	70/185 (37,8) -88,9 (17,91) -93,2 (-97,9; 42,1) (-94,1; -91,9)	64/178 (36,0) -88,2 (18,60) -92,6 (-97,9; 42,1) (-93,8; -91,5)	6/7 (85,7) -95,8 (1,48) -95,9 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	56/126 (44,4) -85,0 (20,52) -92,9 (-98,4; 4,5) (-94,7; -90,3)	35/99 (35,4) -82,3 (18,69) -90,0 (-98,2; -12,9) (-93,1; -84,2)	21/27 (77,8) -89,5 (23,01) -96,3 (-98,4; 4,5) (-97,9; -94,2)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	185/185 (100) -87,7 (19,22) -92,6 (-99,5; 42,1) (-93,2; -91,9)	178/178 (100) -87,4 (19,52) -92,3 (-99,5; 42,1) (-93,1; -91,5)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	126/126 (100) -81,9 (24,73) -91,8 (-98,4; 34,0) (-93,5; -89,0)	99/99 (100) -79,4 (25,28) -89,0 (-98,2; 34,0) (-91,8; -86,7)	27/27 (100) -91,1 (20,44) -97,1 (-98,4; 4,5) (-97,6; -94,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	37/185 (20,0) -81,8 (30,02) -90,0 (-99,5; 42,1) (-92,8; -88,0)	37/178 (20,8) -81,8 (30,02) -90,0 (-99,5; 42,1) (-92,8; -88,0)		44/126 (34,9) -80,0 (28,96) -90,3 (-98,0; 34,0) (-94,1; -86,9)	35/99 (35,4) -76,0 (31,27) -88,4 (-98,0; 34,0) (-92,6; -79,1)	9/27 (33,3) -95,6 (2,70) -96,3 (-97,9; -90,3) (-97,9; -92,5)
intrakranielle Blutungen	134/185 (72,4) -89,2 (15,37) -92,8 (-97,4; 0,0) (-93,8; -92,0)	127/178 (71,3) -88,8 (15,70) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,7)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	68/126 (54,0) -85,3 (17,42) -92,3 (-98,4; 4,5) (-93,9; -88,9)	51/99 (51,5) -84,1 (13,80) -90,0 (-98,2; -43,0) (-92,3; -85,0)	17/27 (63,0) -88,8 (25,66) -97,2 (-98,4; 4,5) (-98,0; -95,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
andere Blutungen	14/185 (7,6) -89,4 (13,78) -93,0 (-97,1; -42,3) (-94,3; -89,6)	14/178 (7,9) -89,4 (13,78) -93,0 (-97,1; -42,3) (-94,3; -89,6)	-	14/126 (11,1) -71,3 (36,74) -89,1 (-94,9; 0,0) (-93,6; -12,9)	13/99 (13,1) -69,9 (37,81) -89,0 (-94,9; 0,0) (-94,3; -12,9)	1/27 (3,7) -90,4 (n .b.) -90,4 (-90,4; -90,4) (n .b.)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	103/185 (55,7) -86,1 (19,66) -91,6 (-97,2; 0,0) (-92,6; -91,0)	71/185 (38,4) -89,5 (19,89) -93,8 (-99,5; 42,1) (-94,6; -92,7)	11/185 (5,9) -91,8 (3,87) -92,8 (-96,4; -84,7) (-94,5; -85,6)	87/126 (69,0) -82,3 (23,18) -90,4 (-98,3; 25,9) (-93,5; -88,0)	71/99 (71,7) -79,7 (24,59) -89,0 (-98,2; 25,9) (-92,3; -84,2)	16/27 (59,3) -93,8 (9,21) -96,7 (-98,3; -60,4) (-97,6; -92,6)
< 50 ml/min	101/178 (56,7) -85,9 (19,81) -91,5 (-96,8; 0,0) (-92,6; -90,9)	68/178 (38,2) -89,2 (20,28) -93,8 (-99,5; 42,1) (-94,6; -92,3)	9/178 (5,1) -91,0 (3,84) -91,4 (-96,4; -84,7) (-94,3; -85,6)	31/126 (24,6) -83,8 (25,76) -92,3 (-98,4; 34,0) (-94,7; -88,9)	23/99 (23,2) -79,5 (28,76) -91,7 (-96,6; 34,0) (-93,6; -84,3)	8/27 (29,6) -96,2 (2,85) -97,7 (-98,4; -90,3) (-98,1; -90,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
fehlend	2/7 (28,6) -96,4 (1,19) -96,4 (-97,2; -95,5) (-97,2; -95,5)	3/7 (42,9) -95,9 (1,96) -96,6 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	2/7 (28,6) -95,4 (1,16) -95,4 (-96,2; -94,5) (-96,2; -94,5)	8/126 (6,3) -69,5 (35,83) -86,1 (-97,4; 4,5) (-96,6; 4,5)	5/99 (5,1) -73,3 (21,95) -82,4 (-93,7; -43,0) (-93,7; -43,0)	3/27 (11,1) -63,2 (58,59) -96,6 (-97,4; 4,5) (-97,4; 4,5)
<b>Generation</b>						
1	117/185 (63,2) -86,6 (20,03) -92,4 (-99,5; 0,0) (-93,1; -91,4)	115/178 (64,6) -86,4 (20,16) -92,3 (-99,5; 0,0) (-93,1; -91,4)	2/7 (28,6) -97,0 (0,57) -97,0 (-97,4; -96,6) (-97,4; -96,6)	92/126 (73,0) -81,1 (24,12) -90,0 (-98,2; 34,0) (-92,6; -86,9)	79/99 (79,8) -80,4 (23,36) -88,4 (-98,2; 34,0) (-91,8; -84,5)	13/27 (48,1) -85,6 (28,93) -97,4 (-98,1; 4,5) (-97,9; -90,4)
2	68/185 (36,8) -89,7 (17,71) -93,2 (-97,9; 42,1) (-94,4; -91,5)	63/178 (35,4) -89,2 (18,33) -92,6 (-97,9; 42,1) (-93,9; -91,2)	5/7 (71,4) -95,4 (1,39) -95,5 (-97,2; -93,7) (-97,2; -93,7)	34/126 (27,0) -83,9 (26,58) -93,4 (-98,4; 25,9) (-95,5; -90,3)	20/99 (20,2) -75,4 (32,18) -89,8 (-97,0; 25,9) (-93,1; -79,8)	14/27 (51,9) -96,2 (2,32) -96,9 (-98,4; -90,3) (-98,0; -94,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	178/185 (96,2) -87,4 (19,52) -92,3 (-99,5; 42,1) (-93,1; -91,5)	178/178 (100) -87,4 (19,52) -92,3 (-99,5; 42,1) (-93,1; -91,5)	-	99/126 (78,6) -79,4 (25,28) -89,0 (-98,2; 34,0) (-91,8; -86,7)	99/99 (100) -79,4 (25,28) -89,0 (-98,2; 34,0) (-91,8; -86,7)	-
hohe Dosis	7/185 (3,8) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	-	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	27/126 (21,4) -91,1 (20,44) -97,1 (-98,4; 4,5) (-97,6; -94,9)	-	27/27 (100) -91,1 (20,44) -97,1 (-98,4; 4,5) (-97,6; -94,9)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Zehn Studienteilnehmern wurden mit Edoxaban und 19 Studienteilnehmer mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt. Bei elf Studienteilnehmern fehlte der Baseline-Wert, weshalb diese Studienteilnehmer von der Analyse ausgeschlossen wurden. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.5 bis Tabelle 8.12.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa**

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)
	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]
<b>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)<sup>a</sup></b>						
<b>Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/134 (2,2)	3/127 (2,4)	-	6/68 (8,8)	5/51 (9,8)	1/17 (5,9)
	125,0 (62,81)	125,0 (62,81)		111,6 (34,73)	114,8 (37,82)	95,5 (n. b.)
	146,5 (54,3; 174,3)	146,5 (54,3; 174,3)		106,6 (76,7; 172,7)	117,7 (76,7; 172,7)	95,5 (95,5; 95,5)
	(54,3; 174,3)	(54,3; 174,3)		(76,7; 172,7)	(76,7; 172,7)	(n. b.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
65 – 75 Jahre	37/134 (27,6) 114,1 (66,33) 102,7 (4,0; 242,9) (77,0; 133,5)	36/127 (28,3) 114,0 (67,27) 100,3 (4,0; 242,9) (77,0; 141,9)	1/7 (14,3) 117,4 (n. b.) 117,4 (117,4; 117,4) (n. b.)	15/68 (22,1) 227,0 (81,67) 239,2 (103,1; 356,1) (147,3; 295,9)	9/51 (17,6) 214,2 (80,60) 198,1 (103,1; 308,1) (124,6; 293,0)	6/17 (35,3) 246,3 (86,82) 267,6 (142,5; 356,1) (142,5; 356,1)
≥ 75 Jahre	94/134 (70,1) 138,9 (94,32) 114,1 (4,0; 499,5) (94,7; 134,4)	88/127 (69,3) 135,3 (90,60) 113,9 (4,0; 499,5) (92,8; 134,1)	6/7 (85,7) 192,0 (137,99) 144,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	47/68 (69,1) 198,4 (141,51) 174,2 (9,6; 703,7) (116,9; 228,9)	37/51 (72,5) 175,2 (115,00) 148,4 (9,6; 488,3) (107,6; 214,8)	10/17 (58,8) 284,4 (197,52) 274,4 (10,1; 703,7) (78,7; 461,0)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	70/134 (52,2) 117,1 (68,24) 97,6 (8,8; 298,1) (82,0; 132,2)	67/127 (52,8) 116,1 (67,38) 97,2 (8,8; 298,1) (82,0; 132,2)	3/7 (42,9) 140,3 (99,95) 104,4 (63,2; 253,2) (63,2; 253,2)	37/68 (54,4) 191,2 (110,25) 163,4 (10,1; 488,3) (124,6; 228,9)	31/51 (60,8) 192,2 (109,13) 163,4 (52,1; 488,3) (117,7; 243,3)	6/17 (35,3) 186,2 (126,58) 188,1 (10,1; 356,1) (10,1; 356,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
weiblich	64/134 (47,8) 147,8 (102,15) 125,5 (4,0; 499,5) (99,1; 146,5)	60/127 (47,2) 143,5 (98,17) 120,4 (4,0; 499,5) (93,9; 147,3)	4/7 (57,1) 212,1 (153,99) 144,4 (117,4; 442,3) (117,4; 442,3)	31/68 (45,6) 204,1 (145,79) 174,2 (9,6; 703,7) (104,5; 266,1)	20/51 (39,2) 151,3 (99,47) 135,0 (9,6; 370,6) (95,7; 211,6)	11/17 (64,7) 300,0 (171,05) 295,9 (78,7; 703,7) (153,9; 461,0)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	127/134 (94,8) 134,8 (87,50) 113,8 (4,0; 499,5) (96,5; 134,1)	120/127 (94,5) 132,0 (84,45) 112,0 (4,0; 499,5) (93,9; 133,5)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	57/68 (83,8) 174,8 (104,94) 148,4 (9,6; 461,0) (121,5; 198,1)	42/51 (82,4) 155,2 (91,49) 132,9 (9,6; 383,4) (107,6; 174,2)	15/17 (88,2) 229,6 (123,12) 239,2 (10,1; 461,0) (142,5; 297,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/134 (2,2) 81,4 (64,60) 102,7 (8,8; 132,6) (8,8; 132,6)	3/127 (2,4) 81,4 (64,60) 102,7 (8,8; 132,6) (8,8; 132,6)	-	3/68 (4,4) 221,2 (117,61) 286,3 (85,4; 291,8) (85,4; 291,8)	3/51 (5,9) 221,2 (117,61) 286,3 (85,4; 291,8) (85,4; 291,8)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
andere	4/134 (3,0) 73,9 (70,40) 54,5 (12,2; 174,3) (12,2; 174,3)	4/127 (3,1) 73,9 (70,40) 54,5 (12,2; 174,3) (12,2; 174,3)	-	8/68 (11,8) 347,1 (178,69) 281,2 (154,0; 703,7) (211,6; 703,7)	6/51 (11,8) 300,6 (124,36) 273,5 (154,0; 488,3) (154,0; 488,3)	2/17 (11,8) 486,6 (307,10) 486,6 (269,4; 703,7) (269,4; 703,7)
<b>Region</b>						
Nordamerika	83/134 (61,9) 130,3 (87,41) 117,4 (4,0; 499,5) (93,9; 134,4)	82/127 (64,6) 130,5 (87,94) 115,8 (4,0; 499,5) (93,9; 141,9)	1/7 (14,3) 117,4 (n. b.) 117,4 (117,4; 117,4) (n. b.)	29/68 (42,6) 163,8 (92,53) 134,7 (13,1; 370,6) (116,9; 198,1)	26/51 (51,0) 157,4 (89,15) 127,8 (13,1; 370,6) (107,6; 198,1)	3/17 (17,6) 219,6 (123,74) 153,9 (142,5; 362,3) (142,5; 362,3)
Europa	51/134 (38,1) 134,0 (87,54) 104,1 (12,2; 442,3) (88,9; 144,2)	45/127 (35,4) 126,3 (77,62) 97,8 (12,2; 400,8) (85,7; 132,2)	6/7 (85,7) 192,0 (137,99) 144,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	39/68 (57,4) 221,8 (143,48) 214,8 (9,6; 703,7) (148,4; 279,3)	25/51 (49,0) 195,7 (120,46) 172,7 (9,6; 488,3) (100,5; 253,9)	14/17 (82,4) 268,5 (172,42) 274,4 (10,1; 703,7) (147,3; 356,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	134/134 (100) 131,8 (87,15) 112,0 (4,0; 499,5) (94,7; 132,6)	127/127 (100) 129,0 (84,14) 105,2 (4,0; 499,5) (92,8; 132,6)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	68/68 (100) 197,1 (126,84) 171,9 (9,6; 703,7) (134,7; 222,3)	51/51 (100) 176,2 (106,36) 154,0 (9,6; 488,3) (117,7; 198,1)	17/17 (100) 259,9 (162,60) 269,4 (10,1; 703,7) (147,3; 297,1)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
intrakranielle Blutungen	134/134 (100) 131,8 (87,15) 112,0 (4,0; 499,5) (94,7; 132,6)	127/127 (100) 129,0 (84,14) 105,2 (4,0; 499,5) (92,8; 132,6)	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	68/68 (100) 197,1 (126,84) 171,9 (9,6; 703,7) (134,7; 222,3)	51/51 (100) 176,2 (106,36) 154,0 (9,6; 488,3) (117,7; 198,1)	17/17 (100) 259,9 (162,60) 269,4 (10,1; 703,7) (147,3; 297,1)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	80/134 (59,7) 123,7 (79,33) 103,4 (4,0; 400,8) (86,7; 133,5)	78/127 (61,4) 121,8 (78,93) 101,2 (4,0; 400,8) (85,4; 132,6)	2/7 (28,6) 198,7 (77,07) 198,7 (144,2; 253,2) (144,2; 253,2)	46/68 (67,6) 174,3 (102,68) 154,0 (9,6; 402,8) (121,5; 214,8)	36/51 (70,6) 162,2 (100,58) 133,5 (9,6; 402,8) (107,6; 198,1)	10/17 (58,8) 218,1 (103,25) 249,2 (10,1; 356,1) (142,5; 297,1)
< 50 ml/min	48/134 (35,8) 150,8 (99,81) 122,9 (42,1; 499,5) (96,5; 165,2)	45/127 (35,4) 147,0 (92,16) 128,0 (42,1; 499,5) (94,7; 165,2)	3/7 (42,9) 207,6 (205,03) 117,4 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	15/68 (22,1) 252,2 (170,60) 218,5 (78,7; 703,7) (116,9; 362,3)	11/51 (21,6) 197,9 (92,40) 176,1 (95,7; 383,4) (116,9; 308,1)	4/17 (23,5) 401,4 (258,59) 411,7 (78,7; 703,7) (78,7; 703,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
fehlend	6/134 (4,5) 87,1 (45,32) 98,6 (26,1; 144,5) (26,1; 144,5)	4/127 (3,1) 68,4 (41,93) 66,6 (26,1; 114,3) (26,1; 114,3)	2/7 (28,6) 124,5 (28,35) 124,5 (104,4; 144,5) (104,4; 144,5)	7/68 (10,3) 228,7 (141,23) 239,2 (66,7; 488,3) (66,7; 488,3)	4/51 (7,8) 242,3 (179,29) 207,2 (66,7; 488,3) (66,7; 488,3)	3/17 (17,6) 210,5 (103,67) 239,2 (95,5; 296,8) (95,5; 296,8)
<b>Generation</b>						
1	84/134 (62,7) 128,2 (86,77) 107,8 (4,0; 442,3) (91,6; 133,5)	82/127 (64,6) 124,5 (80,51) 104,7 (4,0; 400,8) (91,6; 133,5)	2/7 (28,6) 279,9 (229,74) 279,9 (117,4; 442,3) (117,4; 442,3)	46/68 (67,6) 174,9 (97,99) 158,7 (10,1; 402,8) (117,7; 214,8)	40/51 (78,4) 172,2 (93,92) 158,7 (13,1; 402,8) (116,9; 211,6)	6/17 (35,3) 192,8 (131,05) 196,6 (10,1; 362,3) (10,1; 362,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
2	50/134 (37,3) 137,7 (88,35) 113,7 (12,2; 499,5) (88,9; 151,7)	45/127 (35,4) 137,2 (90,75) 113,5 (12,2; 499,5) (85,7; 160,5)	5/7 (71,4) 141,9 (70,71) 144,2 (63,2; 253,2) (63,2; 253,2)	22/68 (32,4) 243,5 (165,61) 236,1 (9,6; 703,7) (142,5; 297,1)	11/51 (21,6) 190,5 (147,91) 148,4 (9,6; 488,3) (63,4; 383,4)	11/17 (64,7) 296,4 (171,88) 279,3 (78,7; 703,7) (147,3; 461,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	127/134 (94,8) 129,0 (84,14) 105,2 (4,0; 499,5) (92,8; 132,6)	127/127 (100) 129,0 (84,14) 105,2 (4,0; 499,5) (92,8; 132,6)	-	51/68 (75,0) 176,2 (106,36) 154,0 (9,6; 488,3) (117,7; 198,1)	51/51 (100) 176,2 (106,36) 154,0 (9,6; 488,3) (117,7; 198,1)	-
hohe Dosis	7/134 (5,2) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	-	7/7 (100) 181,3 (129,08) 144,2 (63,2; 442,3) (63,2; 442,3)	17/68 (25,0) 259,9 (162,60) 269,4 (10,1; 703,7) (147,3; 297,1)	-	17/17 (100) 259,9 (162,60) 269,4 (10,1; 703,7) (147,3; 297,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>Nadir</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/136 (2,2) 20,4 (23,78) 9,6 (4,0; 47,7) (4,0; 47,7)	3/129 (2,3) 20,4 (23,78) 9,6 (4,0; 47,7) (4,0; 47,7)	-	6/69 (8,7) 33,0 (41,06) 8,6 (4,0; 99,8) (4,0; 99,8)	5/51 (9,8) 19,6 (27,70) 7,8 (4,0; 69,0) (4,0; 69,0)	1/18 (5,6) 99,8 (n. b.) 99,8 (99,8; 99,8) (n. b.)
65 – 75 Jahre	36/136 (26,5) 10,3 (8,13) 8,0 (4,0; 43,9) (6,4; 11,1)	35/129 (27,1) 10,4 (8,18) 8,0 (4,0; 43,9) (6,4; 11,1)	1/7 (14,3) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.)	16/69 (23,2) 29,8 (38,71) 10,5 (4,0; 129,3) (6,7; 44,8)	9/51 (17,6) 46,8 (45,36) 27,9 (6,7; 129,3) (9,7; 112,9)	7/18 (38,9) 8,0 (4,01) 6,3 (4,0; 16,0) (4,0; 16,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
≥ 75 Jahre	97/136 (71,3) 10,7 (11,38) 7,1 (4,0; 80,4) (5,1; 9,1)	91/129 (70,5) 10,9 (11,68) 7,1 (4,0; 80,4) (5,1; 9,2)	6/7 (85,7) 7,1 (3,65) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	47/69 (68,1) 26,8 (47,30) 9,1 (4,0; 278,5) (6,2; 14,4)	37/51 (72,5) 31,9 (52,19) 10,7 (4,0; 278,5) (6,8; 19,7)	10/18 (55,6) 7,7 (5,20) 6,4 (4,0; 20,8) (4,0; 11,0)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	70/136 (51,5) 11,7 (13,14) 7,2 (4,0; 80,4) (5,1; 9,6)	67/129 (51,9) 12,0 (13,36) 7,3 (4,0; 80,4) (5,1; 9,6)	3/7 (42,9) 6,4 (4,21) 4,0 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	38/69 (55,1) 39,7 (52,89) 15,5 (4,0; 278,5) (7,8; 44,8)	31/51 (60,8) 43,6 (55,90) 23,1 (4,0; 278,5) (7,8; 53,6)	7/18 (38,9) 22,6 (34,67) 7,8 (4,0; 99,8) (4,0; 99,8)
weiblich	66/136 (48,5) 9,8 (7,96) 7,9 (4,0; 47,7) (5,6; 9,7)	62/129 (48,1) 10,0 (8,14) 8,0 (4,0; 47,7) (5,6; 9,9)	4/7 (57,1) 6,9 (3,60) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	31/69 (44,9) 13,7 (25,17) 6,9 (4,0; 140,3) (4,7; 10,1)	20/51 (39,2) 17,4 (30,90) 9,3 (4,0; 140,3) (4,0; 10,8)	11/18 (61,1) 6,8 (2,44) 6,3 (4,0; 11,0) (4,0; 10,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>Abstammung</b>						
Weiß	128/136 (94,1) 11,0 (11,22) 7,4 (4,0; 80,4) (5,7; 9,2)	121/129 (93,8) 11,2 (11,46) 7,4 (4,0; 80,4) (5,8; 9,3)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	57/69 (82,6) 21,4 (30,46) 8,3 (4,0; 140,3) (6,7; 11,5)	42/51 (82,4) 24,1 (32,21) 9,6 (4,0; 140,3) (6,9; 14,4)	15/18 (83,3) 13,8 (24,29) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4/136 (2,9) 9,0 (4,05) 9,1 (4,0; 13,9) (4,0; 13,9)	4/129 (3,1) 9,0 (4,05) 9,1 (4,0; 13,9) (4,0; 13,9)	-	3/69 (4,3) 66,4 (62,65) 65,8 (4,0; 129,3) (4,0; 129,3)	3/51 (5,9) 66,4 (62,65) 65,8 (4,0; 129,3) (4,0; 129,3)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
andere	4/136 (2,9) 6,2 (2,71) 5,6 (4,0; 9,6) (4,0; 9,6)	4/129 (3,1) 6,2 (2,71) 5,6 (4,0; 9,6) (4,0; 9,6)	-	9/69 (13,0) 57,5 (86,27) 23,1 (7,7; 278,5) (7,8; 69,5)	6/51 (11,8) 81,8 (98,88) 54,7 (10,2; 278,5) (10,2; 278,5)	3/18 (16,7) 8,8 (1,88) 7,8 (7,7; 11,0) (7,7; 11,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	84/136 (61,8) 10,4 (8,21) 8,0 (4,0; 49,3) (5,9; 9,6)	83/129 (64,3) 10,4 (8,23) 8,0 (4,0; 49,3) (6,4; 9,6)	1/7 (14,3) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.)	29/69 (42,0) 27,7 (39,25) 9,4 (4,0; 140,3) (6,7; 19,7)	26/51 (51,0) 30,3 (40,70) 11,6 (4,0; 140,3) (6,7; 26,7)	3/18 (16,7) 5,0 (1,67) 4,0 (4,0; 6,9) (4,0; 6,9)
Europa	52/136 (38,2) 11,5 (14,36) 6,0 (4,0; 80,4) (4,0; 9,5)	46/129 (35,7) 12,0 (15,15) 6,0 (4,0; 80,4) (4,6; 9,6)	6/7 (85,7) 7,1 (3,65) 6,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	40/69 (58,0) 28,3 (48,29) 9,6 (4,0; 278,5) (7,3; 16,0)	25/51 (49,0) 36,5 (57,13) 10,8 (4,0; 278,5) (7,7; 44,8)	15/18 (83,3) 14,5 (24,04) 7,7 (4,0; 99,8) (5,5; 11,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	136/136 (100) 10,8 (10,94) 7,4 (4,0; 80,4) (5,8; 9,1)	129/129 (100) 11,0 (11,17) 7,4 (4,0; 80,4) (5,9; 9,3)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	69/69 (100) 28,0 (44,41) 9,4 (4,0; 278,5) (7,3; 14,4)	51/51 (100) 33,3 (49,04) 10,8 (4,0; 278,5) (7,8; 23,1)	18/18 (100) 13,0 (22,13) 6,6 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	136/136 (100) 10,8 (10,94) 7,4 (4,0; 80,4) (5,8; 9,1)	129/129 (100) 11,0 (11,17) 7,4 (4,0; 80,4) (5,9; 9,3)	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	69/69 (100) 28,0 (44,41) 9,4 (4,0; 278,5) (7,3; 14,4)	51/51 (100) 33,3 (49,04) 10,8 (4,0; 278,5) (7,8; 23,1)	18/18 (100) 13,0 (22,13) 6,6 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	79/136 (58,1) 11,7 (12,85) 7,9 (4,0; 80,4) (5,9; 9,6)	77/129 (59,7) 11,8 (12,99) 7,9 (4,0; 80,4) (5,9; 9,6)	2/7 (28,6) 7,7 (5,16) 7,7 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	46/69 (66,7) 23,6 (31,93) 7,8 (4,0; 140,3) (5,8; 16,0)	36/51 (70,6) 27,9 (34,80) 9,6 (4,0; 140,3) (6,9; 27,6)	10/18 (55,6) 7,8 (5,83) 5,7 (4,0; 20,8) (4,0; 16,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
< 50 ml/min	51/136 (37,5) 9,9 (7,76) 6,7 (4,0; 33,2) (4,5; 9,9)	48/129 (37,2) 10,1 (7,90) 7,0 (4,0; 33,2) (5,1; 10,1)	3/7 (42,9) 6,5 (4,33) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	15/69 (21,7) 21,8 (28,48) 11,5 (4,0; 112,9) (6,9; 19,7)	11/51 (21,6) 27,0 (32,00) 14,4 (4,7; 112,9) (8,3; 53,6)	4/18 (22,2) 7,8 (3,01) 8,0 (4,0; 11,0) (4,0; 11,0)
fehlend	6/136 (4,4) 6,0 (2,17) 6,0 (4,0; 8,0) (4,0; 8,0)	4/129 (3,1) 6,0 (2,31) 6,0 (4,0; 8,0) (4,0; 8,0)	2/7 (28,6) 6,0 (2,76) 6,0 (4,0; 7,9) (4,0; 7,9)	8/69 (11,6) 65,3 (95,80) 10,5 (6,3; 278,5) (6,8; 278,5)	4/51 (7,8) 99,6 (127,16) 56,6 (6,8; 278,5) (6,8; 278,5)	4/18 (22,2) 31,0 (45,89) 9,0 (6,3; 99,8) (6,3; 99,8)
<b>Generation</b>						
1	84/136 (61,8) 11,5 (12,50) 7,7 (4,0; 80,4) (5,6; 9,3)	82/129 (63,6) 11,6 (12,63) 7,7 (4,0; 80,4) (5,7; 9,3)	2/7 (28,6) 7,8 (5,30) 7,8 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	46/69 (66,7) 28,4 (35,63) 10,0 (4,0; 140,3) (6,9; 23,1)	40/51 (78,4) 29,4 (35,57) 12,1 (4,0; 140,3) (7,7; 26,7)	6/18 (33,3) 21,2 (38,52) 6,3 (4,0; 99,8) (4,0; 99,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]					
2	52/136 (38,2) 9,6 (7,74) 7,3 (4,0; 43,9) (4,6; 9,6)	47/129 (36,4) 9,9 (8,01) 7,3 (4,0; 43,9) (4,6; 9,7)	5/7 (71,4) 6,2 (3,29) 4,0 (4,0; 11,3) (4,0; 11,3)	23/69 (33,3) 27,4 (59,14) 8,3 (4,0; 278,5) (5,5; 11,5)	11/51 (21,6) 47,6 (82,48) 10,8 (4,0; 278,5) (4,0; 102,4)	12/18 (66,7) 8,8 (5,17) 7,8 (4,0; 20,8) (4,0; 11,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	129/136 (94,9) 11,0 (11,17) 7,4 (4,0; 80,4) (5,9; 9,3)	129/129 (100) 11,0 (11,17) 7,4 (4,0; 80,4) (5,9; 9,3)	-	51/69 (73,9) 33,3 (49,04) 10,8 (4,0; 278,5) (7,8; 23,1)	51/51 (100) 33,3 (49,04) 10,8 (4,0; 278,5) (7,8; 23,1)	-
hohe Dosis	7/136 (5,1) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	-	7/7 (100) 6,7 (3,53) 4,0 (4,0; 11,5) (4,0; 11,5)	18/69 (26,1) 13,0 (22,13) 6,6 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)	-	18/18 (100) 13,0 (22,13) 6,6 (4,0; 99,8) (4,0; 10,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Veränderung zu Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/134 (2,2) -104,6 (57,42) -98,8 (-164,7; -50,3) (-164,7; -50,3)	3/127 (2,4) -104,6 (57,42) -98,8 (-164,7; -50,3) (-164,7; -50,3)	-     	6/68 (8,8) -78,6 (44,06) -92,6 (-112,1; 4,3) (-112,1; 4,3)	5/51 (9,8) -95,2 (19,04) -103,7 (-112,1; -69,0) (-112,1; -69,0)	1/17 (5,9) 4,3 (n. b.) 4,3 (4,3; 4,3) (n. b.)
65 – 75 Jahre	37/134 (27,6) -104,0 (60,83) -88,8 (-224,0; 0,0) (-122,0; -70,0)	36/127 (28,3) -103,7 (61,68) -87,8 (-224,0; 0,0) (-122,0; -69,9)	1/7 (14,3) -113,4 (n. b.) -113,4 (-113,4; -113,4) (n. b.)	15/68 (22,1) -195,7 (73,82) -188,4 (-340,1; -96,4) (-244,4; -138,5)	9/51 (17,6) -167,4 (54,27) -160,2 (-244,4; -96,4) (-237,3; -96,7)	6/17 (35,3) -238,3 (83,23) -259,8 (-340,1; -138,5) (-340,1; -138,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
≥ 75 Jahre	94/134 (70,1) -128,2 (88,29) -107,1 (-472,6; 0,0) (-129,8; -89,7)	88/127 (69,3) -124,3 (83,97) -105,6 (-472,6; 0,0) (-125,1; -88,1)	6/7 (85,7) -184,9 (134,90) -138,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	47/68 (69,1) -171,7 (127,59) -140,9 (-692,7; -5,6) (-201,4; -102,6)	37/51 (72,5) -143,3 (85,81) -128,6 (-346,5; -5,6) (-165,0; -98,3)	10/17 (58,8) -276,7 (195,36) -260,1 (-692,7; -6,1) (-451,9; -74,7)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	70/134 (52,2) -105,4 (60,10) -89,8 (-279,5; -4,8) (-120,4; -74,7)	67/127 (52,8) -104,1 (58,82) -89,6 (-279,5; -4,8) (-120,4; -74,7)	3/7 (42,9) -133,8 (95,83) -100,4 (-241,9; -59,2) (-241,9; -59,2)	37/68 (54,4) -150,7 (86,36) -130,9 (-346,5; 4,3) (-195,2; -103,7)	31/51 (60,8) -148,6 (75,35) -128,6 (-346,5; -45,2) (-195,2; -102,6)	6/17 (35,3) -161,2 (139,54) -183,4 (-340,1; 4,3) (-340,1; 4,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
weiblich	64/134 (47,8) -138,1 (97,28) -115,6 (-472,6; 0,0) (-135,3; -89,9)	60/127 (47,2) -133,6 (92,85) -109,1 (-472,6; 0,0) (-129,8; -88,1)	4/7 (57,1) -205,3 (150,83) -138,4 (-430,8; -113,4) (-430,8; -113,4)	31/68 (45,6) -190,4 (141,39) -160,2 (-692,7; -5,6) (-232,9; -100,5)	20/51 (39,2) -133,8 (83,94) -124,5 (-309,5; -5,6) (-188,4; -90,7)	11/17 (64,7) -293,2 (168,98) -286,7 (-692,7; -74,7) (-355,4; -138,5)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	127/134 (94,8) -123,8 (81,66) -104,8 (-472,6; 0,0) (-122,0; -89,6)	120/127 (94,5) -120,9 (78,09) -101,1 (-472,6; 0,0) (-121,3; -87,6)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	57/68 (83,8) -153,4 (99,12) -136,9 (-451,9; 4,3) (-160,2; -102,6)	42/51 (82,4) -131,1 (75,49) -111,4 (-346,5; -5,6) (-140,9; -96,7)	15/17 (88,2) -215,9 (130,16) -232,9 (-451,9; 4,3) (-291,3; -138,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/134 (2,2) -72,4 (61,12) -88,8 (-123,7; -4,8) (-123,7; -4,8)	3/127 (2,4) -72,4 (61,12) -88,8 (-123,7; -4,8) (-123,7; -4,8)	-	3/68 (4,4) -154,8 (72,33) -157,0 (-226,0; -81,4) (-226,0; -81,4)	3/51 (5,9) -154,8 (72,33) -157,0 (-226,0; -81,4) (-226,0; -81,4)	-
andere	4/134 (3,0) -67,7 (68,67) -50,5 (-164,7; -5,1) (-164,7; -5,1)	4/127 (3,1) -67,7 (68,67) -50,5 (-164,7; -5,1) (-164,7; -5,1)	-	8/68 (11,8) -283,4 (175,22) -223,6 (-692,7; -130,9) (-333,3; -130,9)	6/51 (11,8) -218,8 (66,19) -205,6 (-333,3; -130,9) (-333,3; -130,9)	2/17 (11,8) -477,2 (304,76) -477,2 (-692,7; -261,7) (-692,7; -261,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Region</b>						
Nordamerika	83/134 (61,9) -120,1 (81,99) -109,2 (-472,6; 0,0) (-125,2; -87,6)	82/127 (64,6) -120,2 (82,49) -107,8 (-472,6; 0,0) (-125,2; -87,1)	1/7 (14,3) -113,4 (n. b.) -113,4 (-113,4; -113,4) (n. b.)	29/68 (42,6) -136,1 (71,80) -119,7 (-355,4; -9,1) (-157,0; -98,3)	26/51 (51,0) -127,0 (61,29) -111,4 (-230,3; -9,1) (-161,7; -96,7)	3/17 (17,6) -214,6 (122,07) -149,9 (-355,4; -138,5) (-355,4; -138,5)
Europa	51/134 (38,1) -122,4 (81,22) -92,5 (-430,8; -5,1) (-120,4; -84,0)	45/127 (35,4) -114,1 (69,47) -90,0 (-382,8; -5,1) (-117,7; -81,7)	6/7 (85,7) -184,9 (134,90) -138,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	39/68 (57,4) -193,0 (135,39) -165,0 (-692,7; 4,3) (-237,3; -128,6)	25/51 (49,0) -159,2 (91,23) -140,9 (-346,5; -5,6) (-201,4; -92,2)	14/17 (82,4) -253,5 (179,11) -260,1 (-692,7; 4,3) (-291,3; -74,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	134/134 (100) -121,0 (81,40) -101,1 (-472,6; 0,0) (-121,3; -88,8)	127/127 (100) -118,0 (77,90) -98,8 (-472,6; 0,0) (-121,0; -87,1)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	68/68 (100) -168,8 (115,57) -141,4 (-692,7; 4,3) (-195,2; -112,1)	51/51 (100) -142,8 (78,34) -128,6 (-346,5; -5,6) (-160,2; -102,6)	17/17 (100) -246,6 (167,81) -258,5 (-692,7; 4,3) (-291,3; -141,8)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
intrakranielle Blutungen	134/134 (100) -121,0 (81,40) -101,1 (-472,6; 0,0) (-121,3; -88,8)	127/127 (100) -118,0 (77,90) -98,8 (-472,6; 0,0) (-121,0; -87,1)	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	68/68 (100) -168,8 (115,57) -141,4 (-692,7; 4,3) (-195,2; -112,1)	51/51 (100) -142,8 (78,34) -128,6 (-346,5; -5,6) (-160,2; -102,6)	17/17 (100) -246,6 (167,81) -258,5 (-692,7; 4,3) (-291,3; -141,8)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	80/134 (59,7) -112,1 (72,61) -92,6 (-382,8; 0,0) (-122,0; -81,2)	78/127 (61,4) -110,1 (71,95) -90,1 (-382,8; 0,0) (-120,4; -79,8)	2/7 (28,6) -191,1 (71,91) -191,1 (-241,9; -140,2) (-241,9; -140,2)	46/68 (67,6) -150,7 (89,83) -134,4 (-340,1; -5,6) (-165,0; -100,5)	36/51 (70,6) -134,2 (80,67) -111,0 (-333,3; -5,6) (-146,6; -96,4)	10/17 (58,8) -210,2 (100,04) -241,7 (-340,1; -6,1) (-291,3; -138,5)
< 50 ml/min	48/134 (35,8) -140,8 (94,58) -117,2 (-472,6; -38,1) (-153,8; -89,6)	45/127 (35,4) -136,7 (86,37) -121,0 (-472,6; -38,1) (-154,0; -89,6)	3/7 (42,9) -201,1 (200,73) -113,4 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	15/68 (22,1) -230,3 (168,52) -195,2 (-692,7; -74,7) (-346,5; -110,7)	11/51 (21,6) -170,9 (74,86) -161,7 (-346,5; -91,0) (-205,0; -92,2)	4/17 (23,5) -393,7 (255,61) -403,7 (-692,7; -74,7) (-692,7; -74,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
fehlend	6/134 (4,5) -81,1 (43,77) -92,6 (-136,6; -22,1) (-136,6; -22,1)	4/127 (3,1) -62,4 (39,70) -60,6 (-106,3; -22,1) (-106,3; -22,1)	2/7 (28,6) -118,5 (25,60) -118,5 (-136,6; -100,4) (-136,6; -100,4)	7/68 (10,3) -155,2 (100,88) -160,2 (-286,7; 4,3) (-286,7; 4,3)	4/51 (7,8) -142,7 (62,36) -150,6 (-209,8; -59,9) (-209,8; -59,9)	3/17 (17,6) -171,8 (154,83) -232,9 (-286,7; 4,3) (-286,7; 4,3)
<b>Generation</b>						
1	84/134 (62,7) -116,9 (80,54) -100,0 (-430,8; 0,0) (-122,5; -86,8)	82/127 (64,6) -113,1 (73,60) -97,0 (-382,8; 0,0) (-122,0; -85,0)	2/7 (28,6) -272,1 (224,44) -272,1 (-430,8; -113,4) (-430,8; -113,4)	46/68 (67,6) -146,5 (85,61) -128,4 (-355,4; 4,3) (-165,0; -100,5)	40/51 (78,4) -142,8 (74,29) -122,8 (-333,3; -9,1) (-165,0; -100,5)	6/17 (35,3) -171,6 (148,50) -191,4 (-355,4; 4,3) (-355,4; 4,3)
2	50/134 (37,3) -127,9 (83,17) -103,6 (-472,6; -5,1) (-140,0; -82,8)	45/127 (35,4) -127,0 (85,31) -100,9 (-472,6; -5,1) (-150,2; -81,7)	5/7 (71,4) -135,7 (67,82) -136,6 (-241,9; -59,2) (-241,9; -59,2)	22/68 (32,4) -215,2 (153,50) -185,0 (-692,7; -5,6) (-261,7; -128,6)	11/51 (21,6) -142,9 (95,72) -136,9 (-346,5; -5,6) (-209,8; -54,3)	11/17 (64,7) -287,5 (169,75) -261,7 (-692,7; -74,7) (-340,1; -138,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	127/134 (94,8) -118,0 (77,90) -98,8 (-472,6; 0,0) (-121,0; -87,1)	127/127 (100) -118,0 (77,90) -98,8 (-472,6; 0,0) (-121,0; -87,1)	-	51/68 (75,0) -142,8 (78,34) -128,6 (-346,5; -5,6) (-160,2; -102,6)	51/51 (100) -142,8 (78,34) -128,6 (-346,5; -5,6) (-160,2; -102,6)	-
hohe Dosis	7/134 (5,2) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	-	7/7 (100) -174,6 (126,07) -136,6 (-430,8; -59,2) (-430,8; -59,2)	17/68 (25,0) -246,6 (167,81) -258,5 (-692,7; 4,3) (-291,3; -141,8)	-	17/17 (100) -246,6 (167,81) -258,5 (-692,7; 4,3) (-291,3; -141,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>prozentuale Veränderung zu Baseline</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3/134 (2,2) -84,9 (15,11) -92,6 (-94,5; -67,4) (-94,5; -67,4)	3/127 (2,4) -84,9 (15,11) -92,6 (-94,5; -67,4) (-94,5; -67,4)	-     	6/68 (8,8) -71,1 (39,30) -91,1 (-95,3; 4,5) (-95,3; 4,5)	5/51 (9,8) -86,2 (14,74) -92,3 (-95,3; -60,0) (-95,3; -60,0)	1/17 (5,9) 4,5 (n. b.) 4,5 (4,5; 4,5) (n. b.)
65 – 75 Jahre	37/134 (27,6) -87,6 (16,38) -91,1 (-96,6; 0,0) (-92,6; -90,1)	36/127 (28,3) -87,4 (16,55) -91,1 (-96,4; 0,0) (-92,5; -89,2)	1/7 (14,3) -96,6 (n. b.) -96,6 (-96,6; -96,6) (n. b.)	15/68 (22,1) -87,3 (13,25) -93,7 (-97,9; -54,8) (-96,6; -81,0)	9/51 (17,6) -81,0 (13,93) -84,5 (-95,1; -54,8) (-93,7; -63,4)	6/17 (35,3) -96,8 (0,85) -96,9 (-97,9; -95,5) (-97,9; -95,5)
≥ 75 Jahre	94/134 (70,1) -90,0 (15,06) -93,6 (-97,4; 0,0) (-94,4; -92,7)	88/127 (69,3) -89,6 (15,48) -93,3 (-97,3; 0,0) (-94,3; -92,2)	6/7 (85,7) -95,8 (1,48) -95,9 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	47/68 (69,1) -86,5 (13,84) -91,8 (-98,4; -43,0) (-94,6; -88,0)	37/51 (72,5) -84,6 (13,92) -90,4 (-98,2; -43,0) (-93,1; -86,8)	10/17 (58,8) -93,3 (11,72) -97,7 (-98,4; -60,4) (-98,3; -92,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
männlich	70/134 (52,2) -89,5 (8,92) -91,8 (-97,3; -41,8) (-92,7; -90,9)	67/127 (52,8) -89,2 (9,03) -91,5 (-97,3; -41,8) (-92,6; -90,8)	3/7 (42,9) -95,1 (1,30) -95,5 (-96,2; -93,7) (-96,2; -93,7)	37/68 (54,4) -80,3 (20,44) -88,0 (-98,3; 4,5) (-91,8; -81,0)	31/51 (60,8) -81,7 (14,65) -87,2 (-96,1; -43,0) (-91,7; -78,9)	6/17 (35,3) -73,1 (40,58) -94,0 (-98,3; 4,5) (-98,3; 4,5)
weiblich	64/134 (47,8) -88,9 (20,28) -94,4 (-97,4; 0,0) (-95,0; -92,9)	60/127 (47,2) -88,4 (20,85) -94,3 (-96,8; 0,0) (-95,0; -92,5)	4/7 (57,1) -96,4 (1,32) -96,9 (-97,4; -94,5) (-97,4; -94,5)	31/68 (45,6) -91,2 (10,44) -95,1 (-98,4; -58,3) (-97,1; -92,3)	20/51 (39,2) -87,9 (11,74) -92,9 (-98,2; -58,3) (-95,1; -88,0)	11/17 (64,7) -97,4 (0,97) -97,4 (-98,4; -94,9) (-98,0; -96,6)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	127/134 (94,8) -89,7 (14,87) -92,9 (-97,4; 0,0) (-93,8; -92,0)	120/127 (94,5) -89,4 (15,22) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,9)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	57/68 (83,8) -86,2 (17,39) -92,6 (-98,3; 4,5) (-93,9; -90,0)	42/51 (82,4) -85,6 (12,63) -91,3 (-98,2; -53,4) (-93,4; -88,0)	15/17 (88,2) -87,6 (27,19) -97,2 (-98,3; 4,5) (-98,0; -94,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/134 (2,2) -78,1 (20,68) -86,5 (-93,3; -54,5) (-93,3; -54,5)	3/127 (2,4) -78,1 (20,68) -86,5 (-93,3; -54,5) (-93,3; -54,5)	-	3/68 (4,4) -75,9 (20,29) -77,5 (-95,3; -54,8) (-95,3; -54,8)	3/51 (5,9) -75,9 (20,29) -77,5 (-95,3; -54,8) (-95,3; -54,8)	-
andere	4/134 (3,0) -80,3 (25,68) -92,4 (-94,5; -41,8) (-94,5; -41,8)	4/127 (3,1) -80,3 (25,68) -92,4 (-94,5; -41,8) (-94,5; -41,8)	-	8/68 (11,8) -82,7 (17,78) -83,9 (-98,4; -43,0) (-97,1; -43,0)	6/51 (11,8) -77,6 (17,91) -81,9 (-95,2; -43,0) (-95,2; -43,0)	2/17 (11,8) -97,8 (0,92) -97,8 (-98,4; -97,1) (-98,4; -97,1)
<b>Region</b>						
Nordamerika	83/134 (61,9) -88,1 (18,10) -92,4 (-97,3; 0,0) (-93,3; -91,3)	82/127 (64,6) -88,0 (18,18) -92,3 (-97,3; 0,0) (-93,1; -91,2)	1/7 (14,3) -96,6 (n. b.) -96,6 (-96,6; -96,6) (n. b.)	29/68 (42,6) -85,6 (13,32) -91,8 (-98,1; -53,4) (-93,8; -86,8)	26/51 (51,0) -84,2 (13,40) -89,3 (-96,2; -53,4) (-93,5; -77,6)	3/17 (17,6) -97,6 (0,47) -97,4 (-98,1; -97,2) (-98,1; -97,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Europa	51/134 (38,1) -91,0 (9,26) -93,7 (-97,4; -41,8) (-95,0; -92,3)	45/127 (35,4) -90,3 (9,68) -93,2 (-96,8; -41,8) (-94,5; -91,9)	6/7 (85,7) -95,8 (1,48) -95,9 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	39/68 (57,4) -85,1 (20,10) -93,1 (-98,4; 4,5) (-95,1; -85,0)	25/51 (49,0) -84,1 (14,48) -90,4 (-98,2; -43,0) (-93,7; -82,7)	14/17 (82,4) -86,9 (28,08) -96,9 (-98,4; 4,5) (-98,0; -92,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	134/134 (100) -89,2 (15,37) -92,8 (-97,4; 0,0) (-93,8; -92,0)	127/127 (100) -88,8 (15,70) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,7)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	-	-	-
Rivaroxaban	-	-	-	68/68 (100) -85,3 (17,42) -92,3 (-98,4; 4,5) (-93,9; -88,9)	51/51 (100) -84,1 (13,80) -90,0 (-98,2; -43,0) (-92,3; -85,0)	17/17 (100) -88,8 (25,66) -97,2 (-98,4; 4,5) (-98,0; -95,5)
Edoxaban	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Enoxaparin	-	-	-	-	-	-
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	134/134 (100) -89,2 (15,37) -92,8 (-97,4; 0,0) (-93,8; -92,0)	127/127 (100) -88,8 (15,70) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,7)	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	68/68 (100) -85,3 (17,42) -92,3 (-98,4; 4,5) (-93,9; -88,9)	51/51 (100) -84,1 (13,80) -90,0 (-98,2; -43,0) (-92,3; -85,0)	17/17 (100) -88,8 (25,66) -97,2 (-98,4; 4,5) (-98,0; -95,5)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	80/134 (59,7) -86,6 (19,34) -92,1 (-97,2; 0,0) (-93,2; -91,2)	78/127 (61,4) -86,3 (19,52) -92,0 (-96,8; 0,0) (-92,9; -91,1)	2/7 (28,6) -96,4 (1,19) -96,4 (-97,2; -95,5) (-97,2; -95,5)	46/68 (67,6) -86,2 (13,12) -92,4 (-98,3; -53,4) (-94,6; -85,0)	36/51 (70,6) -84,3 (13,01) -88,0 (-98,2; -53,4) (-93,4; -82,7)	10/17 (58,8) -93,1 (11,60) -97,2 (-98,3; -60,4) (-98,0; -92,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
< 50 ml/min	48/134 (35,8) -93,2 (2,97) -94,3 (-97,4; -83,7) (-95,0; -92,7)	45/127 (35,4) -93,1 (2,95) -94,2 (-97,3; -83,7) (-95,0; -92,2)	3/7 (42,9) -95,9 (1,96) -96,6 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	15/68 (22,1) -90,8 (8,97) -92,3 (-98,4; -63,4) (-95,1; -90,4)	11/51 (21,6) -88,4 (9,41) -91,8 (-95,1; -63,4) (-93,8; -78,9)	4/17 (23,5) -97,4 (1,64) -98,1 (-98,4; -94,9) (-98,4; -94,9)
fehlend	6/134 (4,5) -91,6 (4,04) -92,2 (-96,2; -84,7) (-96,2; -84,7)	4/127 (3,1) -89,8 (3,61) -90,7 (-93,0; -84,7) (-93,0; -84,7)	2/7 (28,6) -95,4 (1,16) -95,4 (-96,2; -94,5) (-96,2; -94,5)	7/68 (10,3) -67,7 (38,30) -89,8 (-97,4; 4,5) (-97,4; 4,5)	4/51 (7,8) -71,1 (24,67) -73,9 (-93,7; -43,0) (-93,7; -43,0)	3/17 (17,6) -63,2 (58,59) -96,6 (-97,4; 4,5) (-97,4; 4,5)
<b>Generation</b>						
1	84/134 (62,7) -87,7 (18,29) -92,5 (-97,4; 0,0) (-93,4; -91,4)	82/127 (64,6) -87,5 (18,45) -92,4 (-97,3; 0,0) (-93,1; -91,4)	2/7 (28,6) -97,0 (0,57) -97,0 (-97,4; -96,6) (-97,4; -96,6)	46/68 (67,6) -83,6 (18,30) -89,9 (-98,2; 4,5) (-93,5; -84,5)	40/51 (78,4) -85,0 (12,29) -89,3 (-98,2; -53,4) (-93,4; -84,5)	6/17 (35,3) -74,4 (41,45) -97,4 (-98,1; 4,5) (-98,1; 4,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
2	50/134 (37,3) -91,7 (8,01) -93,7 (-97,2; -41,8) (-94,5; -91,9)	45/127 (35,4) -91,3 (8,34) -93,2 (-96,8; -41,8) (-94,5; -91,2)	5/7 (71,4) -95,4 (1,39) -95,5 (-97,2; -93,7) (-97,2; -93,7)	22/68 (32,4) -88,8 (15,23) -94,2 (-98,4; -43,0) (-96,6; -91,7)	11/51 (21,6) -80,9 (18,65) -91,7 (-94,6; -43,0) (-93,7; -57,9)	11/17 (64,7) -96,6 (1,77) -97,1 (-98,4; -92,6) (-98,0; -94,9)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	127/134 (94,8) -88,8 (15,70) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,7)	127/127 (100) -88,8 (15,70) -92,6 (-97,3; 0,0) (-93,4; -91,7)	-	51/68 (75,0) -84,1 (13,80) -90,0 (-98,2; -43,0) (-92,3; -85,0)	51/51 (100) -84,1 (13,80) -90,0 (-98,2; -43,0) (-92,3; -85,0)	-
hohe Dosis	7/134 (5,2) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	-	7/7 (100) -95,9 (1,39) -96,2 (-97,4; -93,7) (-97,4; -93,7)	17/68 (25,0) -88,8 (25,66) -97,2 (-98,4; 4,5) (-98,0; -95,5)	-	17/17 (100) -88,8 (25,66) -97,2 (-98,4; 4,5) (-98,0; -95,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa					
	Apixaban			Rivaroxaban		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)
	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]	Median [95 %-KI]
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Bei sieben Studienteilnehmern fehlte der Baseline-Wert, weshalb diese Studienteilnehmer von der Analyse ausgeschlossen wurden. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.13 bis Tabelle 8.20.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Erreichen einer effektiven Hämostase****Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa**

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI
<b>Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	28/37 (75,7)	(58,8; 88,2) (61,9; 89,5)	22/29 (75,9)	(56,5; 89,7) (60,3; 91,4)	6/8 (75,0)	(34,9; 96,8) (45,0; 100,0)
65 – 75 Jahre	77/89 (86,5)	(77,6; 92,8) (79,4; 93,6)	67/75 (89,3)	(80,1; 95,3) (82,3; 96,3)	10/14 (71,4)	(41,9; 91,6) (47,8; 95,1)
≥ 75 Jahre	169/209 (80,9)	(74,9; 86,0) (75,5; 86,2)	146/179 (81,6)	(75,1; 87,0) (75,9; 87,2)	23/30 (76,7)	(57,7; 90,1) (61,5; 91,8)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	140/176 (79,5)	(72,8; 85,2) (73,6; 85,5)	121/150 (80,7)	(73,4; 86,7) (74,3; 87,0)	19/26 (73,1)	(52,2; 88,4) (56,0; 90,1)
weiblich	134/159 (84,3)	(77,7; 89,6) (78,6; 89,9)	114/133 (85,7)	(78,6; 91,2) (79,8; 91,7)	20/26 (76,9)	(56,4; 91,0) (60,7; 93,1)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	238/291 (81,8)	(76,9; 86,0) (77,4; 86,2)	205/246 (83,3)	(78,1; 87,8) (78,7; 88,0)	33/45 (73,3)	(58,1; 85,4) (60,4; 86,3)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	25/28 (89,3)	(71,8; 97,7) (77,8; 100,0)	21/24 (87,5)	(67,6; 97,3) (74,3; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)
andere	11/16 (68,8)	(41,3; 89,0) (46,0; 91,5)	9/13 (69,2)	(38,6; 90,9) (44,1; 94,3)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	171/202 (84,7)	(78,9; 89,3) (79,7; 89,6)	154/184 (83,7)	(77,5; 88,7) (78,4; 89,0)	17/18 (94,4)	(72,7; 99,9) (83,9; 100,0)
Europa	103/133 (77,4)	(69,4; 84,2) (70,3; 84,5)	81/99 (81,8)	(72,8; 88,9) (74,2; 89,4)	22/34 (64,7)	(46,5; 80,3) (48,6; 80,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	152/184 (82,6)	(76,3; 87,8) (77,1; 88,1)	148/177 (83,6)	(77,3; 88,7) (78,2; 89,1)	4/7 (57,1)	(18,4; 90,1) (20,5; 93,8)
Rivaroxaban	98/123 (79,7)	(71,5; 86,4) (72,6; 86,8)	81/97 (83,5)	(74,6; 90,3) (76,1; 90,9)	17/26 (65,4)	(44,3; 82,8) (47,1; 83,7)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter/Wald 95 %-KI
Edoxaban	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	16/18 (88,9)	(65,3; 98,6) (74,4; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)	12/13 (92,3)	(64,0; 99,8) (77,8; 100,0)
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	70/85 (82,4)	(72,6; 89,8) (74,2; 90,5)	58/71 (81,7)	(70,7; 89,9) (72,7; 90,7)	12/14 (85,7)	(57,2; 98,2) 67,4; 100,0)
intrakranielle Blutungen	181/219 (82,6)	(77,0; 87,4) (77,6; 87,7)	156/184 (84,8)	(78,8; 89,6) (79,6; 90,0)	25/35 (71,4)	(53,7; 85,4) (56,5; 86,4)
andere Blutungen	23/31 (74,2)	(55,4; 88,1) (58,8; 89,6)	21/28 (75,0)	(55,1; 89,3) (59,0; 91,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	166/202 (82,2)	(76,2; 87,2) (76,9; 87,5)	145/174 (83,3)	(76,9; 88,5) (77,8; 88,9)	21/28 (75,0)	(55,1; 89,3) (59,0; 91,0)
< 50 ml/min	89/112 (79,5)	(70,8; 86,5) (72,0; 86,9)	76/95 (80,0)	(70,5; 87,5) (72,0; 88,0)	13/17 (76,5)	(50,1; 93,2) (56,3; 96,6)
fehlend	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	14/14 (100,0)	(76,8; 100,0) (100,0; 100,0)	5/7 (71,4)	(29,0; 96,3) (38,0; 100,0)
<b>Generation</b>						
1	188/227 (82,8)	(77,3; 87,5) (77,9; 87,7)	165/198 (83,3)	(77,4; 88,2) (78,1; 88,5)	23/29 (79,3)	(60,3; 92,0) (64,6; 94,1)
2	86/108 (79,6)	(70,8; 86,8) (72,0; 87,2)	70/85 (82,4)	(72,6; 89,8) (74,2; 90,5)	16/23 (69,6)	(47,1; 86,8) (50,8; 88,4)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	235/283 (83,0)	(78,1; 87,2) (78,7; 87,4)	235/283 (83,0)	(78,1; 87,2) (78,7; 87,4)	-	-
hohe Dosis	39/52 (75,0)	(61,1; 86,0) (63,2; 86,8)	-	-	39/52 (75,0)	(61,1; 86,0) (63,2; 86,8)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Sieben Studienteilnehmer, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Safety-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. 17 Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) n = Anzahl an Studienteilnehmer, die eine effektive Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erreicht haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.21.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa<sup>®</sup> bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa<sup>®</sup> bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N	exakter/Wald 95 %-KI	n/N	exakter/Wald 95 %-KI	n/N	exakter/Wald 95 %-KI
<b>Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	10/12 (83,3)	(51,6; 97,9) (62,2; 100,0)	7/8 (87,5)	(47,3; 99,7) (64,6; 100,0)	3/4 (75,0)	(19,4; 99,4) (32,6; 100,0)
65 – 75 Jahre	47/54 (87,0)	(75,1; 94,6) (78,1; 96,0)	40/44 (90,9)	(78,3; 97,5) (82,4; 99,4)	7/10 (70,0)	(34,8; 93,3) (41,6; 98,4)
≥ 75 Jahre	124/153 (81,0)	(73,9; 86,9) (74,8; 87,3)	109/132 (82,6)	(75,0; 88,6) (76,1; 89,0)	15/21 (71,4)	(47,8; 88,7) (52,1; 90,8)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	91/113 (80,5)	(72,0; 87,4) (73,2; 87,8)	81/98 (82,7)	(73,7; 89,6) (75,2; 90,1)	10/15 (66,7)	(38,4; 88,2) (42,8; 90,5)
weiblich	90/106 (84,9)	(76,6; 91,1) (78,1; 91,7)	75/86 (87,2)	(78,3; 93,4) (80,2; 94,3)	15/20 (75,0)	(50,9; 91,3) (56,0; 94,0)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	165/197 (83,3)	(77,8; 88,6) (78,6; 88,9)	143/166 (86,1)	(79,9; 91,0) (80,9; 91,4)	22/31 (71,0)	(52,0; 85,8) (55,0; 86,9)
Schwarz oder Afro- amerikanisch	6/7 (85,7)	(42,1; 99,6) (59,8; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)
andere	10/15 (66,7)	(38,4; 88,2) (42,8; 90,5)	8/12 (66,7)	(34,9; 90,1) (40,0; 93,3)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	102/119 (85,7)	(78,1; 91,5) (79,4; 92,0)	96/112 (85,7)	(77,8; 91,6) (79,2; 92,2)	6/7 (85,7)	(42,1; 99,6) (59,8; 100,0)
Europa	79/100 (79,0)	(69,7; 86,5) (71,0; 87,0)	60/72 (83,3)	(72,7; 91,1) (74,7; 91,9)	19/28 (67,9)	(47,6; 84,1) (50,6; 85,2)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	113/134 (84,3)	(77,0; 90,0) (78,2; 90,5)	109/127 (85,8)	(78,5; 91,4) (79,8; 91,9)	4/7 (57,1)	(18,4; 90,1) (20,5; 93,8)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N	exakter/Wald 95 %-KI	n/N	exakter/Wald 95 %-KI	n/N	exakter/Wald 95 %-KI
Rivaroxaban	54/68 (79,4)	(67,9; 88,3) (69,8; 89,0)	42/50 (84,0)	(70,9; 92,8) (73,8; 94,2)	12/18 (66,7)	(41,0; 86,7) (44,9; 88,4)
Edoxaban	6/7 (85,7)	(42,1; 99,6) (59,8; 100,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)	3/4 (75,0)	(19,4; 99,4) 32,6; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
<b>Blutungsstellen</b>						
gastro- intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	181/219 (82,6)	(77,0; 87,4) / (77,6; 87,7)	156/184 (84,8)	(78,8; 89,6) / (79,6; 90,0)	25/35 (71,4)	(53,7; 85,4) (56,5; 86,4)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	111/134 (82,8)	(75,4; 88,8) (76,5; 89,2)	99/117 (84,6)	(76,8; 90,6) (78,1; 91,2)	12/17 (70,6)	(44,0; 89,7) / (48,9; 92,2)
< 50 ml/min	57/70 (81,4)	(70,3; 89,7) (72,3; 90,5)	49/59 (83,1)	(71,0; 91,6) (73,5; 92,6)	8/11 (72,7)	(39,0; 94,0) / (46,4; 99,0)
Fehlend	13/15 (86,7)	(59,5; 98,3) (69,5; 100,0)	8/8 (100,0)	(63,1; 100,0) (100,0; 100,0)	5/7 (71,4)	(29,0; 96,3) / (38,0; 100,0)
<b>Generation</b>						
1	113/138 (81,9)	(74,4; 87,9) (75,5; 88,3)	103/124 (83,1)	(75,3; 89,2) (76,5; 89,7)	10/14 (71,4)	(41,9; 91,6) / (47,8; 95,1)
2	68/81 (84,0)	(74,1; 91,2) (76,0; 91,9)	53/60 (88,3)	(77,4; 95,2) (80,2; 96,5)	15/21 (71,4)	(47,8; 88,7) / (52,1; 90,8)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	156/184 (84,8)	(78,8; 89,6) (79,6; 90,0)	156/184 (84,8)	(78,8; 89,6) (79,6; 90,0)	-	-
hohe Dosis	25/35 (71,4)	(53,7; 85,4) (56,5; 86,4)	-	-	25/35 (71,4)	(53,7; 85,4) (56,5; 86,4)
<p>a: Zudem erfolgte die Analyse des Endpunktes auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Studienteilnehmer, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) n = Anzahl an Studienteilnehmern, die eine effektive Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erreicht haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.22. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten

#### Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der Glasgow-Koma-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Veränderung der Glasgow-Koma-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	12/220 (5,5) 13,5 (1,88) 14,0 (10,0; 15,0) (13,0; 15,0)	7/185 (3,8) 13,7 (1,89) 15,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)	5/35 (14,3) 13,2 (2,05) 13,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)
65 – 75 Jahre	54/220 (24,5) 13,9 (1,73) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	45/185 (24,3) 14,1 (1,45) 15,0 (9,0; 15,0) (14,0; 15,0)	9/35 (25,7) 13,1 (2,71) 14,0 (8,0; 15,0) (9,0; 15,0)
≥ 75 Jahre	154/220 (70,0) 14,0 (1,67) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	133/185 (71,9) 14,1 (1,63) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	21/35 (60,0) 13,7 (1,91) 14,0 (9,0; 15,0) (13,0; 15,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	113/220 (51,4) 14,1 (1,47) 15,0 (9,0; 15,0) (14,0; 15,0)	99/185 (53,5) 14,1 (1,50) 15,0 (9,0; 15,0) (15,0; 15,0)	14/35 (40,0) 13,9 (1,27) 14,0 (11,0; 15,0) (13,0; 15,0)
weiblich	107/220 (48,6) 13,8 (1,90) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	86/185 (46,5) 14,0 (1,70) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	21/35 (60,0) 13,1 (2,50) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	199/220 (90,5) 14,0 (1,71) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	167/185 (90,3) 14,1 (1,62) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	32/35 (91,4) 13,5 (2,08) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Schwarz oder Afroamerikanisch	7/220 (3,2) 13,7 (1,80) 14,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)	6/185 (3,2) 14,3 (0,82) 14,5 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	1/35 (2,9) 10,0 (n. b.) 10,0 (10,0; 10,0) (n. b.)
andere	14/220 (6,4) 13,9 (1,51) 14,5 (10,0; 15,0) (13,0; 15,0)	12/185 (6,5) 13,7 (1,56) 14,0 (10,0; 15,0) (13,0; 15,0)	2/35 (5,7) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	119/220 (54,1) 14,1 (1,66) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	111/185 (60,0) 14,1 (1,59) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	8/35 (22,9) 13,0 (2,33) 13,5 (9,0; 15,0) (10,0; 15,0)
Europa	101/220 (45,9) 13,8 (1,73) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	74/185 (40,0) 13,9 (1,60) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	27/35 (77,1) 13,6 (2,06) 14,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	137/220 (62,3) 13,9 (1,79) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	130/185 (70,3) 14,0 (1,70) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	7/35 (20,0) 11,9 (2,34) 12,0 (9,0; 15,0) (9,0; 15,0)
Rivaroxaban	65/220 (29,5) 14,2 (1,45) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	48/185 (25,9) 14,4 (1,11) 15,0 (10,0; 15,0) (15,0; 15,0)	17/35 (48,6) 13,7 (2,11) 15,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
Edoxaban	7/220 (3,2) 13,4 (2,07) 14,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)	3/185 (1,6) 11,7 (2,08) 11,0 (10,0; 14,0) (10,0; 14,0)	4/35 (11,4) 14,8 (0,50) 15,0 (14,0; 15,0) (14,0; 15,0)
Enoxaparin	11/220 (5,0) 13,7 (1,56) 14,0 (10,0; 15,0) (13,0; 15,0)	4/185 (2,2) 13,8 (1,26) 14,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	7/35 (20,0) 13,7 (1,80) 14,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	220/220 (100) 14,0 (1,69) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	185/185 (100) 14,0 (1,59) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	35/35 (100) 13,5 (2,11) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	133/220 (60,5) 13,9 (1,70) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	115/185 (62,2) 14,0 (1,58) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	18/35 (51,4) 13,3 (2,27) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
< 50 ml/min	73/220 (33,2) 13,9 (1,80) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	62/185 (33,5) 14,0 (1,69) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	11/35 (31,4) 13,3 (2,33) 14,0 (9,0; 15,0) (12,0; 15,0)
fehlend	14/220 (6,4) 14,7 (0,61) 15,0 (13,0; 15,0) (15,0; 15,0)	8/185 (4,3) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	6/35 (17,1) 14,3 (0,82) 14,5 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)
<b>Generation</b>			
1	137/220 (62,3) 14,0 (1,64) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	122/185 (65,9) 14,1 (1,52) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	15/35 (42,9) 13,0 (2,24) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
2	83/220 (37,7) 13,9 (1,79) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	63/185 (34,1) 14,0 (1,74) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	20/35 (57,1) 13,8 (1,99) 15,0 (9,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	185/220 (84,1) 14,0 (1,59) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	185/185 (100) 14,0 (1,59) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	-
hohe Dosis	35/220 (15,9) 13,5 (2,11) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)	-	35/35 (100) 13,5 (2,11) 14,0 (8,0; 15,0) (13,0; 15,0)
<b>1 Stunde</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/92 (2,2) 14,0 (1,41) 14,0 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	2/71 (2,8) 14,0 (1,41) 14,0 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	-
65 – 75 Jahre	22/92 (23,9) 14,1 (1,58) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	17/71 (23,9) 14,4 (0,86) 15,0 (13,0; 15,0) (14,0; 15,0)	5/21 (23,8) 13,4 (3,05) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	68/92 (73,9) 13,7 (2,37) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	52/71 (73,2) 13,8 (1,95) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	16/21 (76,2) 13,2 (3,43) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	50/92 (54,3) 13,8 (2,28) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	40/71 (56,3) 14,1 (1,52) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	10/21 (47,6) 12,6 (4,03) 14,5 (3,0; 15,0) (8,0; 15,0)
weiblich	42/92 (45,7) 13,8 (2,08) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	31/71 (43,7) 13,7 (1,98) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	11/21 (52,4) 13,8 (2,44) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	84/92 (91,3) 13,8 (2,25) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	65/71 (91,5) 14,0 (1,76) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	19/21 (90,5) 13,1 (3,39) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	8/92 (8,7) 13,8 (1,39) 14,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	6/71 (8,5) 13,3 (1,37) 13,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	2/21 (9,5) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	28/92 (30,4) 14,1 (1,90) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	28/71 (39,4) 14,1 (1,90) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	-
Europa	64/92 (69,6) 13,7 (2,30) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	43/71 (60,6) 13,9 (1,64) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	21/21 (100) 13,2 (3,27) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	57/92 (62,0) 13,7 (2,35) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	52/71 (73,2) 13,9 (1,83) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	5/21 (23,8) 11,0 (4,95) 12,0 (3,0; 15,0) (3,0; 15,0)
Rivaroxaban	25/92 (27,2) 14,1 (1,92) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	13/71 (18,3) 14,6 (0,65) 15,0 (13,0; 15,0) (14,0; 15,0)	12/21 (57,1) 13,6 (2,64) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	6/92 (6,5) 13,3 (2,25) 14,5 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)	3/71 (4,2) 11,7 (2,08) 11,0 (10,0; 14,0) (10,0; 14,0)	3/21 (14,3) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
Enoxaparin	4/92 (4,3) 14,0 (1,41) 14,5 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	3/71 (4,2) 13,7 (1,53) 14,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	1/21 (4,8) 15,0 (n. b.) 15,0 (15,0; 15,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	92/92 (100) 13,8 (2,18) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	71/71 (100) 14,0 (1,74) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	21/21 (100) 13,2 (3,27) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	50/92 (54,3) 13,6 (2,41) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	40/71 (56,3) 13,8 (1,80) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	10/21 (47,6) 12,9 (4,09) 15,0 (3,0; 15,0) (8,0; 15,0)
< 50 ml/min	32/92 (34,8) 13,9 (1,98) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	26/71 (36,6) 14,0 (1,77) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	6/21 (28,6) 13,3 (2,88) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)
fehlend	10/92 (10,9) 14,4 (1,58) 15,0 (10,0; 15,0) (14,0; 15,0)	5/71 (7,0) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	5/21 (23,8) 13,8 (2,17) 15,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)
<b>Generation</b>			
1	15/92 (16,3) 13,9 (1,53) 14,0 (10,0; 15,0) (14,0; 15,0)	12/71 (16,9) 13,8 (1,70) 14,5 (10,0; 15,0) (13,0; 15,0)	3/21 (14,3) 14,3 (0,58) 14,0 (14,0; 15,0) (14,0; 15,0)
2	77/92 (83,7) 13,8 (2,29) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	59/71 (83,1) 14,0 (1,76) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	18/21 (85,7) 13,1 (3,51) 15,0 (3,0; 15,0) (12,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	71/92 (77,2) 14,0 (1,74) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	71/71 (100) 14,0 (1,74) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	-
hohe Dosis	21/92 (22,8) 13,2 (3,27) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	-	21/21 (100) 13,2 (3,27) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach einer Stunde)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/92 (2,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	2/71 (2,8) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	-
65 – 75 Jahre	22/92 (23,9) -0,2 (1,11) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 0,0)	17/71 (23,9) 0,0 (0,35) 0,0 (-1,0; 1,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) -1,0 (2,24) 0,0 (-5,0; 0,0) (-5,0; 0,0)
≥ 75 Jahre	68/92 (73,9) -0,3 (1,26) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	52/71 (73,2) -0,2 (0,70) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	16/21 (76,2) -0,6 (2,31) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	50/92 (54,3) -0,4 (1,40) 0,0 (-8,0; 1,0) (0,0; 0,0)	40/71 (56,3) -0,2 (0,55) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	10/21 (47,6) -1,2 (2,90) 0,0 (-8,0; 1,0) (-5,0; 0,0)
weiblich	42/92 (45,7) -0,2 (0,94) 0,0 (-4,0; 2,0) (0,0; 0,0)	31/71 (43,7) -0,2 (0,73) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	11/21 (52,4) -0,3 (1,42) 0,0 (-4,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	84/92 (91,3) -0,3 (1,26) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	65/71 (91,5) -0,2 (0,65) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	19/21 (90,5) -0,8 (2,35) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	8/92 (8,7) -0,1 (0,35) 0,0 (-1,0; 0,0) (0,0; 0,0)	6/71 (8,5) -0,2 (0,41) 0,0 (; 1,0; 0,0) (; 1,0; 0,0)	2/21 (9,5) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	28/92 (30,4) -0,1 (0,74) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	28/71 (39,4) -0,1 (0,74) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	-
Europa	64/92 (69,6) -0,4 (1,36) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	43/71 (60,6) -0,2 (0,56) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	21/21 (100) -0,7 (2,24) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	57/92 (62,0) -0,4 (1,37) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	52/71 (73,2) -0,2 (0,72) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) -2,0 (4,00) 0,0 (-8,0; 2,0) (-8,0; 2,0)
Rivaroxaban	25/92 (27,2) -0,3 (1,02) 0,0 (-5,0; 0,0) (0,0; 0,0)	13/71 (18,3) -0,1 (0,28) 0,0 (-1,0; 0,0) (0,0; 0,0)	12/21 (57,1) -0,5 (1,45) 0,0 (-5,0; 0,0) (0,0; 0,0)
Edoxaban	6/92 (6,5) 0,2 (0,41) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/71 (4,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/21 (14,3) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
Enoxaparin	4/92 (4,3) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/71 (4,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	1/21 (4,8) 0,0 (n. b.) 0,0 (0,0; 0,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	92/92 (100) -0,3 (1,21) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	71/71 (100) -0,2 (0,63) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	21/21 (100) -0,7 (2,24) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	50/92 (54,3) -0,4 (1,43) 0,0 (-8,0; 1,0) (0,0; 0,0)	40/71 (56,3) -0,2 (0,65) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	10/21 (47,6) -1,2 (2,90) 0,0 (-8,0; 1,0) (-5,0; 0,0)
< 50 ml/min	32/92 (34,8) -0,1 (0,73) 0,0 (-2,0; 2,0) (0,0; 0,0)	26/71 (36,6) -0,2 (0,67) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	6/21 (28,6) 0,2 (0,98) 0,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)
fehlend	10/92 (10,9) -0,4 (1,26) 0,0 (-4,0; 0,0) (0,0; 0,0)	5/71 (7,0) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) -0,8 (1,79) 0,0 (-4,0; 0,0) (-4,0; 0,0)
<b>Generation</b>			
1	15/92 (16,3) -0,1 (1,03) 0,0 (-3,0; 2,0) (0,0; 0,0)	12/71 (16,9) -0,3 (0,97) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	3/21 (14,3) 0,7 (1,15) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)
2	77/92 (83,7) -0,3 (1,24) 0,0 (-8,0; 1,0) (0,0; 0,0)	59/71 (83,1) -0,2 (0,55) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	18/21 (85,7) -0,9 (2,31) 0,0 (-8,0; 1,0) (0,0; 0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	71/92 (77,2) -0,2 (0,63) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	71/71 (100) -0,2 (0,63) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	21/92 (22,8) -0,7 (2,24) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)	-	21/21 (100) -0,7 (2,24) 0,0 (-8,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>12 Stunden</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/91 (2,2) 14,0 (1,41) 14,0 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	2/69 (2,9) 14,0 (1,41) 14,0 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	-
65 – 75 Jahre	21/91 (23,1) 13,8 (2,48) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	15/69 (21,7) 13,8 (2,43) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	6/22 (27,3) 13,8 (2,86) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	68/91 (74,7) 13,5 (2,56) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	52/69 (75,4) 13,6 (2,28) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	16/22 (72,7) 13,3 (3,38) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	50/91 (54,9) 13,9 (1,80) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	40/69 (58,0) 13,9 (1,89) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	10/22 (45,5) 14,1 (1,45) 15,0 (11,0; 15,0) (12,0; 15,0)
weiblich	41/91 (45,1) 13,2 (3,14) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	29/69 (42,0) 13,4 (2,72) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	12/22 (54,5) 12,8 (4,11) 15,0 (3,0; 15,0) (8,0; 15,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	83/91 (91,2) 13,6 (2,59) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	63/69 (91,3) 13,7 (2,34) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	20/22 (90,9) 13,3 (3,31) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	8/91 (8,8) 14,0 (1,41) 15,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	6/69 (8,7) 13,7 (1,51) 14,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	2/22 (9,1) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	28/91 (30,8) 13,7 (2,57) 15,0 (7,0; 15,0) (14,0; 15,0)	27/69 (39,1) 13,9 (2,35) 15,0 (7,0; 15,0) (15,0; 15,0)	1/22 (4,5) 8,0 (n. b.) 8,0 (8,0; 8,0) (n. b.)
Europa	63/91 (69,2) 13,6 (2,50) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	42/69 (60,9) 13,5 (2,23) 14,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	21/22 (95,5) 13,7 (3,02) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	56/91 (61,5) 13,5 (2,43) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	51/69 (73,9) 13,6 (2,37) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	5/22 (22,7) 12,2 (2,95) 12,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)
Rivaroxaban	26/91 (28,6) 13,8 (2,90) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	13/69 (18,8) 14,2 (1,95) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	13/22 (59,1) 13,4 (3,66) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	5/91 (5,5) 13,6 (2,19) 15,0 (10,0; 15,0) (10,0; 15,0)	2/69 (2,9) 11,5 (2,12) 11,5 (10,0; 13,0) (10,0; 13,0)	3/22 (13,6) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
Enoxaparin	4/91 (4,4) 14,3 (1,50) 15,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	3/69 (4,3) 14,0 (1,73) 15,0 (12,0; 15,0) (12,0; 15,0)	1/22 (4,5) 15,0 (n. b.) 15,0 (15,0; 15,0) (n. b.)
<b>Blutungsstelle</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	91/91 (100) 13,6 (2,51) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	69/69 (100) 13,7 (2,27) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	22/22 (100) 13,4 (3,19) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	49/91 (53,8) 13,8 (2,06) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	38/69 (55,1) 13,7 (2,02) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)	11/22 (50,0) 13,8 (2,27) 15,0 (8,0; 15,0) (14,0; 15,0)
< 50 ml/min	32/91 (35,2) 13,4 (3,01) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	26/69 (37,7) 13,6 (2,53) 14,5 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	6/22 (27,3) 12,5 (4,81) 15,0 (3,0; 15,0) (3,0; 15,0)
fehlend	10/91 (11,0) 13,6 (2,95) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)	5/69 (7,2) 13,6 (3,13) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)	5/22 (22,7) 13,6 (3,13) 15,0 (8,0; 15,0) (8,0; 15,0)
<b>Generation</b>			
1	14/91 (15,4) 13,9 (2,53) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	11/69 (15,9) 13,7 (2,83) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	3/22 (13,6) 14,7 (0,58) 15,0 (14,0; 15,0) (14,0; 15,0)
2	77/91 (84,6) 13,6 (2,52) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	58/69 (84,1) 13,7 (2,18) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	19/22 (86,4) 13,2 (3,39) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	69/91 (75,8) 13,7 (2,27) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	69/69 (100) 13,7 (2,27) 15,0 (5,0; 15,0) (14,0; 15,0)	-
hohe Dosis	22/91 (24,2) 13,4 (3,19) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)	-	22/22 (100) 13,4 (3,19) 15,0 (3,0; 15,0) (14,0; 15,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/91 (2,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	2/69 (2,9) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	-
65 – 75 Jahre	21/91 (23,1) -0,7 (2,50) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)	15/69 (21,7) -0,7 (2,29) 0,0 (; 7,0; 2,0) (0,0; 0,0)	6/22 (27,3) -0,7 (3,20) 0,0 (-7,0; 2,0) (-7,0; 2,0)
≥ 75 Jahre	68/91 (74,7) -0,5 (1,75) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	52/69 (75,4) -0,4 (1,61) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	16/22 (72,7) -0,6 (2,19) 0,0 (-6,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	50/91 (54,9) -0,3 (1,12) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 0,0)	40/69 (58,0) -0,4 (1,17) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 0,0)	10/22 (45,5) 0,3 (0,67) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 1,0)
weiblich	41/91 (45,1) -0,8 (2,56) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	29/69 (42,0) -0,6 (2,34) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	12/22 (54,5) -1,3 (3,08) 0,0 (-7,0; 2,0) (-6,0; 0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	83/91 (91,2) -0,6 (1,98) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	63/69 (91,3) -0,5 (1,79) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	20/22 (90,9) -0,7 (2,54) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	8/91 (8,8) 0,1 (0,83) 0,0 (-1,0; 2,0) (0,0; 2,0)	6/69 (8,7) 0,2 (0,98) 0,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)	2/22 (9,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	28/91 (30,8) -0,5 (1,73) 0,0 (-7,0; 1,0) (0,0; 0,0)	27/69 (39,1) -0,2 (1,19) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 0,0)	1/22 (4,5) -7,0 (n. b.) -7,0 (-7,0; -7,0) (n. b.)
Europa	63/91 (69,2) -0,5 (2,01) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	42/69 (60,9) -0,6 (2,02) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	21/22 (95,5) -0,3 (2,00) 0,0 (-6,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	56/91 (61,5) -0,6 (1,81) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	51/69 (73,9) -0,5 (1,69) 0,0 (-10,0; 1,0) (0,0; 0,0)	5/22 (22,7) -0,8 (3,03) 0,0 (-6,0; 2,0) (-6,0; 2,0)
Rivaroxaban	26/91 (28,6) -0,7 (2,35) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)	13/69 (18,8) -0,5 (2,15) 0,0 (-7,0; 2,0) (-1,0; 0,0)	13/22 (59,1) -0,8 (2,62) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)
Edoxaban	5/91 (5,5) 0,6 (0,89) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	2/69 (2,9) 1,0 (1,41) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	3/22 (13,6) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
Enoxaparin	4/91 (4,4) 0,3 (0,50) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/69 (4,3) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	1/22 (4,5) 0,0 (n. b.) 0,0 (0,0; 0,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	91/91 (100) -0,5 (1,92) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	69/69 (100) -0,5 (1,75) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	22/22 (100) -0,6 (2,42) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	49/91 (53,8) -0,3 (1,40) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)	38/69 (55,1) -0,2 (1,05) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 0,0)	11/22 (50,0) -0,4 (2,29) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 1,0)
< 50 ml/min	32/91 (35,2) -0,6 (2,25) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	26/69 (37,7) -0,6 (2,19) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	6/22 (27,3) -0,7 (2,73) 0,0 (-6,0; 2,0) (-6,0; 2,0)
fehlend	10/91 (11,0) -1,2 (2,82) 0,0 (-7,0; 1,0) (-6,0; 0,0)	5/69 (7,2) -1,4 (3,13) 0,0 (-7,0; 0,0) (-7,0; 0,0)	5/22 (22,7) -1,0 (2,83) 0,0 (-6,0; 1,0) (-6,0; 1,0)
<b>Generation</b>			
1	14/91 (15,4) 0,0 (1,71) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 1,0)	11/69 (15,9) -0,3 (1,79) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/22 (13,6) 1,0 (1,00) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)
2	77/91 (84,6) -0,6 (1,95) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	58/69 (84,1) -0,5 (1,75) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	19/22 (86,4) -0,8 (2,50) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	69/91 (75,8) -0,5 (1,75) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	69/69 (100) -0,5 (1,75) 0,0 (-10,0; 2,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	22/91 (24,2) -0,6 (2,42) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)	-	22/22 (100) -0,6 (2,42) 0,0 (-7,0; 2,0) (0,0; 0,0)
<b>30 Tage</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/66 (3,0) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	2/49 (4,1) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	-
65 – 75 Jahre	17/66 (25,8) 14,1 (2,44) 15,0 (6,0; 15,0) (15,0; 15,0)	11/49 (22,4) 14,5 (1,51) 15,0 (10,0; 15,0) (15,0; 15,0)	6/17 (35,3) 13,2 (3,60) 15,0 (6,0; 15,0) (6,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	47/66 (71,2) 14,6 (1,39) 15,0 (8,0; 18,0) (15,0; 15,0)	36/49 (73,5) 14,4 (1,46) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	11/17 (64,7) 15,3 (0,90) 15,0 (15,0; 18,0) (15,0; 15,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	35/66 (53,0) 14,7 (1,57) 15,0 (8,0; 18,0) (15,0; 15,0)	28/49 (57,1) 14,5 (1,62) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	7/17 (41,2) 15,4 (1,13) 15,0 (15,0; 18,0) (15,0; 18,0)
weiblich	31/66 (47,0) 14,3 (1,84) 15,0 (6,0; 15,0) (15,0; 15,0)	21/49 (42,9) 14,4 (1,16) 15,0 (10,0; 15,0) (14,0; 15,0)	10/17 (58,8) 13,9 (2,85) 15,0 (6,0; 15,0) (13,0; 15,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	60/66 (90,9) 14,4 (1,78) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)	45/49 (91,8) 14,4 (1,48) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	15/17 (88,2) 14,5 (2,53) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	6/66 (9,1) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	4/49 (8,2) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	2/17 (11,8) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	20/66 (30,3) 14,3 (1,55) 15,0 (10,0; 15,0) (14,0; 15,0)	19/49 (38,8) 14,3 (1,57) 15,0 (10,0; 15,0) (15,0; 15,0)	1/17 (5,9) 13,0 (n. b.) 13,0 (13,0; 13,0) (n. b. ; n. b.)
Europa	46/66 (69,7) 14,6 (1,77) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)	30/49 (61,2) 14,5 (1,36) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	16/17 (94,1) 14,6 (2,42) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	36/66 (54,5) 14,4 (1,71) 15,0 (8,0; 18,0) (15,0; 15,0)	34/49 (69,4) 14,3 (1,65) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	2/17 (11,8) 16,5 (2,12) 16,5 (15,0; 18,0) (15,0; 18,0)
Rivaroxaban	22/66 (7,6) 14,8 (0,59) 15,0 (13,0; 15,0) (15,0; 15,0)	10/49 (20,4) 14,8 (0,63) 15,0 (13,0; 15,0) (15,0; 15,0)	12/17 (70,6) 14,8 (0,58) 15,0 (13,0; 15,0) (15,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	5/66 (4,5) 12,8 (3,90) 15,0 (6,0; 15,0) (6,0; 15,0)	3/49 (6,1) 14,3 (1,15) 15,0 (13,0; 15,0) (13,0; 15,0)	2/17 (11,8) 10,5 (6,36) 10,5 (6,0; 15,0) (6,0; 15,0)
Enoxaparin	3/66 (4,5) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	2/49 (4,1) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	1/17 (5,9) 15,0 (n. b.) 15,0 (15,0; 15,0) (n. b. ; n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	66/66 (100,0) 14,5 (1,70) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)	49/49 (100,0) 14,4 (1,43) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	17/17 (100,0) 14,5 (2,37) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	41/66 (62,1) 14,2 (2,04) 15,0 (6,0; 15,0) (15,0; 15,0)	31/49 (63,3) 14,3 (1,75) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	10/17 (58,8) 13,9 (2,85) 15,0 (6,0; 15,0) (13,0; 15,0)
< 50 ml/min	19/66 (28,8) 14,8 (0,42) 15,0 (14,0; 15,0) (15,0; 15,0)	15/49 (30,6) 14,7 (0,46) 15,0 (14,0; 15,0) (14,0; 15,0)	4/17 (23,5) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
fehlend	6/66 (9,1) 15,5 (1,22) 15,0 (15,0; 18,0) (15,0; 18,0)	3/49 (6,1) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)	3/17 (17,6) 16,0 (1,73) 15,0 (15,0; 18,0) (15,0; 18,0)
<b>Generation</b>			
1	13/66 (19,7) 14,6 (1,39) 15,0 (10,0; 15,0) (15,0; 15,0)	10/49 (20,4) 14,5 (1,58) 15,0 (10,0; 15,0) (15,0; 15,0)	3/17 (17,6) 15,0 (0,00) 15,0 (15,0; 15,0) (15,0; 15,0)
2	53/66 (80,3) 14,4 (1,78) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)	39/49 (79,6) 14,4 (1,41) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	14/17 (82,4) 14,4 (2,62) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	49/66 (25,8) 14,4 (1,43) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	49/49 (100,0) 14,4 (1,43) 15,0 (8,0; 15,0) (15,0; 15,0)	-
hohe Dosis	17/66 (25,8) 14,5 (2,37) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)	-	17/17 (100,0) 14,5 (2,37) 15,0 (6,0; 18,0) (15,0; 15,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/66 (3,0) 1,0 (1,41) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	2/49 (4,1) 1,0 (1,41) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	-
65 – 75 Jahre	17/66 (25,8) -0,4 (2,83) 0,0 (-9,0; 3,0) (0,0; 1,0)	11/49 (22,4) 0,2 (1,99) 0,0 (-5,0; 3,0) (0,0; 2,0)	6/17 (35,3) -1,3 (3,98) 0,0 (-9,0; 2,0) (-9,0; 2,0)
≥ 75 Jahre	47/66 (71,2) 0,4 (1,57) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 0,0)	36/49 (73,5) 0,2 (1,41) 0,0 (-4,0; 4,0) (0,0; 0,0)	11/17 (64,7) 1,3 (1,85) 1,0 (0,0; 6,0) (0,0; 3,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	35/66 (53,0) 0,1 (1,47) 0,0 (-5,0; 3,0) (0,0; 0,0)	28/49 (57,1) -0,1 (1,46) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 0,0)	7/17 (41,2) 1,1 (1,07) 1,0 (0,0; 3,0) (0,0; 3,0)
weiblich	31/66 (47,0) 0,4 (2,43) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 1,0)	21/49 (42,9) 0,7 (1,52) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 1,0)	10/17 (58,8) -0,2 (3,74) 0,0 (-9,0; 6,0) (-2,0; 2,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	60/66 (90,9) 0,2 (2,04) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 0,0)	45/49 (91,8) 0,2 (1,55) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	15/17 (88,2) 0,4 (3,16) 1,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 2,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	6/66 (9,1) 0,7 (1,03) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	4/49 (8,2) 1,0 (1,15) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	2/17 (11,8) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	20/66 (30,3) -0,3 (1,37) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 0,0)	19/49 (38,8) -0,2 (1,34) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 1,0)	1/17 (5,9) -2,0 (n. b.) -2,0 (-2,0; -2,0) (n. b.)
Europa	46/66 (69,7) 0,5 (2,16) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 1,0)	30/49 (61,2) 0,5 (1,61) 0,0 (-4,0; 4,0) (0,0; 0,0)	16/17 (94,1) 0,5 (2,99) 0,5 (-9,0; 6,0) (0,0; 2,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	36/66 (54,5) 0,1 (1,61) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	34/49 (69,4) 0,0 (1,54) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	2/17 (11,8) 2,5 (0,71) 2,5 (2,0; 3,0) (2,0; 3,0)
Rivaroxaban	22/66 (33,3) 0,5 (1,57) 0,0 (-2,0; 6,0) (0,0; 1,0)	10/49 (20,4) 0,2 (1,03) 0,0 (-2,0; 2,0) (0,0; 1,0)	12/17 (70,6) 0,8 (1,91) 0,0 (-2,0; 6,0) (0,0; 1,0)
Edoxaban	5/66 (7,6) 0,0 (5,20) 1,0 (-9,0; 4,0) (-9,0; 4,0)	3/49 (6,1) 2,7 (1,53) 3,0 (1,0; 4,0) (1,0; 4,0)	2/17 (11,8) -4,0 (7,07) -4,0 (-9,0; 1,0) (-9,0; 1,0)
Enoxaparin	3/66 (4,5) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	2/49 (4,1) 0,5 (0,71) 0,5 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	1/17 (5,9) 0,0 (n. b.) 0,0 (0,0; 0,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	66/66 (100) 0,3 (1,97) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 0,0)	49/49 (100) 0,2 (1,53) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	17/17 (100) 0,4 (2,96) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 1,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	41/66 (62,1) -0,0 (2,10) 0,0 (-9,0; 4,0) (0,0; 0,0)	31/49 (63,3) 0,1 (1,67) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	10/17 (58,8) -0,6 (3,13) 0,0 (-9,0; 2,0) (-2,0; 1,0)
< 50 ml/min	19/66 (28,8) 0,8 (1,81) 0,0 (-1,0; 6,0) (0,0; 1,0)	15/49 (30,6) 0,5 (1,41) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 1,0)	4/17 (23,5) 2,0 (2,83) 1,0 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)
fehlend	6/66 (9,1) 0,7 (1,21) 0,0 (0,0; 3,0) (0,0; 3,0)	3/49 (6,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/17 (17,6) 1,3 (1,53) 1,0 (0,0; 3,0) (0,0; 3,0)
<b>Generation</b>			
1	13/66 (19,7) 0,6 (0,65) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 1,0)	10/49 (20,4) 0,4 (0,52) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/17 (17,6) 1,3 (0,58) 1,0 (1,0; 2,0) (1,0; 2,0)
2	53/66 (80,3) 0,2 (2,17) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 0,0)	39/49 (79,6) 0,2 (1,70) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	14/17 (82,4) 0,1 (3,23) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 2,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	49/66 (74,2) 0,2 (1,53) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	49/49 (100) 0,2 (1,53) 0,0 (-5,0; 4,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	17/66 (25,8) 0,4 (2,96) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 1,0)	-	17/17 (100) 0,4 (2,96) 0,0 (-9,0; 6,0) (0,0; 1,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.23 bis 8.29.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>												
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-
65 – 75 Jahre	1/22 (4,5)	(0,1; 22,8) (0,0; 13,2)	0/17 (0,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	21/22 (95,5)	(77,2; 99,9) (86,8; 100,0)	17/17 (100,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	6/68 (8,8)	(3,3; 18,2) (2,1; 15,6)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3) (0,0; 28,7)	62/68 (91,2)	(81,8; 96,7) (84,4; 97,9)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	14/16 (87,5)	(61,7; 98,4) (71,3; 100,0)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
weiblich	3/42 (7,1)	(1,5; 19,5) (0,0; 14,9)	2/31 (6,5)	(0,8; 21,4) (0,0; 15,1)	1/11 (9,1)	(0,2; 41,3) (0,0; 26,1)	39/42 (92,9)	(80,5; 98,5) (85,1; 100,0)	29/31 (93,5)	(78,6; 99,2) (84,9; 100,0)	10/11 (90,9)	(58,7; 99,8) (73,9; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwarz oder Afro-amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>Region</b>												
Nordamerika	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	-	-	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	-	-
Europa	5/64 (7,8)	(2,6; 17,3) (1,2; 14,4)	2/43 (4,7)	(0,6; 15,8) (0,0; 10,9)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	59/64 (92,2)	(82,7; 97,4) (85,6; 98,8)	41/43 (95,3)	(84,2; 99,4) (89,1; 100,0)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	6/57 (10,5)	(4,0; 21,5) (2,6; 18,5)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	51/57 (89,5)	(78,5; 96,0) (81,5; 97,4)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)
Rivaroxaban	1/25 (4,0)	(0,1; 20,4) (0,0; 11,7)	0/13 (0,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	24/25 (96,0)	(79,6; 99,9) (88,3; 100,0)	13/13 (100,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
$< 50$ ml/min	2/32 (6,3)	(0,8; 20,8) (0,0; 14,6)	2/26 (7,7)	(0,9; 25,1) (0,0; 17,9)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	30/32 (93,8)	(79,2; 99,2) (85,4; 100,0)	24/26 (92,3)	(74,9; 99,1) (82,1; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
fehlend	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
2	6/77 (7,8)	(2,9; 16,2) (1,8; 13,8)	3/59 (5,1)	(1,1; 14,1) (0,0; 10,7)	3/18 (16,7)	(3,6; 41,4) (0,0; 33,9)	71/77 (92,2)	(83,8; 97,1) (86,2; 98,2)	56/59 (94,9)	(85,9; 98,9) (89,3; 100,0)	15/18 (83,3)	(58,6; 96,4) (66,1; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	-	-	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	-	-
hohe Dosis	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	-	-	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)	-	-	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-
65 – 75 Jahre	1/22 (4,5)	(0,1; 22,8) (0,0; 13,2)	0/17 (0,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	21/22 (95,5)	(77,2; 99,9) (86,8; 100,0)	17/17 (100,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	6/68 (8,8)	(3,3; 18,2) (2,1; 15,6)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3) (0,0; 28,7)	62/68 (91,2)	(81,8; 96,7) (84,4; 97,9)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	14/16 (87,5)	(61,7; 98,4) (71,3; 100,0)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
weiblich	3/42 (7,1)	(1,5; 19,5) (0,0; 14,9)	2/31 (6,5)	(0,8; 21,4) (0,0; 15,1)	1/11 (9,1)	(0,2; 41,3) (0,0; 26,1)	39/42 (92,9)	(80,5; 98,5) (85,1; 100,0)	29/31 (93,5)	(78,6; 99,2) (84,9; 100,0)	10/11 (90,9)	(58,7; 99,8) (73,9; 100,0)
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>Region</b>												
Nordamerika	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	-	-	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	-	-
Europa	5/64 (7,8)	(2,6; 17,3) (1,2; 14,4)	2/43 (4,7)	(0,6; 15,8) (0,0; 10,9)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	59/64 (92,2)	(82,7; 97,4) (85,6; 98,8)	41/43 (95,3)	(84,2; 99,4) (89,1; 100,0)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	6/57 (10,5)	(4,0; 21,5) (2,6; 18,5)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	51/57 (89,5)	(78,5; 96,0) (81,5; 97,4)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)
Rivaroxaban	1/25 (4,0)	(0,1; 20,4) (0,0; 11,7)	0/13 (0,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	24/25 (96,0)	(79,6; 99,9) (88,3; 100,0)	13/13 (100,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
$< 50$ ml/min	2/32 (6,3)	(0,8; 20,8) (0,0; 14,6)	2/26 (7,7)	(0,9; 25,1) (0,0; 17,9)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	30/32 (93,8)	(79,2; 99,2) (85,4; 100,0)	24/26 (92,3)	(74,9; 99,1) (82,1; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
fehlend	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
2	6/77 (7,8)	(2,9; 16,2) (1,8; 13,8)	3/59 (5,1)	(1,1; 14,1) (0,0; 10,7)	3/18 (16,7)	(3,6; 41,4) (0,0; 33,9)	71/77 (92,2)	(83,8; 97,1) (86,2; 98,2)	56/59 (94,9)	(85,9; 98,9) (89,3; 100,0)	15/18 (83,3)	(58,6; 96,4) (66,1; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	-	-	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	-	-
hohe Dosis	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	-	-	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)	-	-	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)		
65 – 75 Jahre	1/22 (4,5)	(0,1; 22,8) (0,0; 13,2)	0/17 (0,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	21/22 (95,5)	(77,2; 99,9) (86,8; 100,0)	17/17 (100,0)	(80,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	6/68 (8,8)	(3,3; 18,2) (2,1; 15,6)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3) (0,0; 28,7)	62/68 (91,2)	(81,8; 96,7) (84,4; 97,9)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	14/16 (87,5)	(61,7; 98,4) (71,3; 100,0)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
weiblich	3/42 (7,1)	(1,5; 19,5) (0,0; 14,9)	2/31 (6,5)	(0,8; 21,4) (0,0; 15,1)	1/11 (9,1)	(0,2; 41,3) (0,0; 26,1)	39/42 (92,9)	(80,5; 98,5) (85,1; 100,0)	29/31 (93,5)	(78,6; 99,2) (84,9; 100,0)	10/11 (90,9)	(58,7; 99,8) (73,9; 100,0)
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
Schwarz oder Afro-amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>Region</b>												
Nordamerika	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	-	-	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	-	-
Europa	5/64 (7,8)	(2,6; 17,3) (1,2; 14,4)	2/43 (4,7)	(0,6; 15,8) (0,0; 10,9)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	59/64 (92,2)	(82,7; 97,4) (85,6; 98,8)	41/43 (95,3)	(84,2; 99,4) (89,1; 100,0)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	6/57 (10,5)	(4,0; 21,5) (2,6; 18,5)	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	51/57 (89,5)	(78,5; 96,0) (81,5; 97,4)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)
Rivaroxaban	1/25 (4,0)	(0,1; 20,4) (0,0; 11,7)	0/13 (0,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	24/25 (96,0)	(79,6; 99,9) (88,3; 100,0)	13/13 (100,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	7/92 (7,6)	(3,1; 15,1) (2,2; 13,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	85/92 (92,4)	(84,9; 96,9) (87,0; 97,8)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	4/50 (8,0)	(2,2; 19,2) (0,5; 15,5)	2/40 (5,0)	(0,6; 16,9) (0,0; 11,8)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	46/50 (92,0)	(80,8; 97,8) (84,5; 99,5)	38/40 (95,0)	(83,1; 99,4) (88,2; 100,0)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)
< 50 ml/min	2/32 (6,3)	(0,8; 20,8) (0,0; 14,6)	2/26 (7,7)	(0,9; 25,1) (0,0; 17,9)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	30/32 (93,8)	(79,2; 99,2) (85,4; 100,0)	24/26 (92,3)	(74,9; 99,1) (82,1; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
fehlend	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
2	6/77 (7,8)	(2,9; 16,2) (1,8; 13,8)	3/59 (5,1)	(1,1; 14,1) (0,0; 10,7)	3/18 (16,7)	(3,6; 41,4) (0,0; 33,9)	71/77 (92,2)	(83,8; 97,1) (86,2; 98,2)	56/59 (94,9)	(85,9; 98,9) (89,3; 100,0)	15/18 (83,3)	(58,6; 96,4) (66,1; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung der GCS um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zu Baseline (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	4/71 (5,6)	(1,6; 13,8) (0,3; 11,0)	-	-	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	67/71 (94,4)	(86,2; 98,4) (89,0; 99,7)	-	-
hohe Dosis	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	-	-	3/21 (14,3)	(3,0; 36,3) (0,0; 29,3)	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)	-	-	18/21 (85,7)	(63,7; 97,0) (70,7; 100,0)
<p>Eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline wird in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer gewertet (21).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.30 bis 8.35.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	12/225 (5,3) 3,1 (2,02) 4,0 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)	7/189 (3,7) 2,7 (2,29) 4,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	5/36 (13,9) 3,6 (1,67) 4,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
65 – 75 Jahre	57/225 (25,3) 2,7 (1,83) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	47/189 (24,9) 2,4 (1,79) 2,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	10/36 (27,8) 4,2 (1,23) 4,5 (1,0; 5,0) (4,0; 5,0)
≥ 75 Jahre	156/225 (69,3) 2,9 (1,68) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	135/189 (71,4) 2,8 (1,72) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	21/36 (58,3) 3,1 (1,46) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	116/225 (51,6) 2,8 (1,77) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	101/189 (53,4) 2,6 (1,80) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	15/36 (41,7) 3,6 (1,35) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
weiblich	109/225 (48,4) 2,9 (1,69) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	88/189 (46,6) 2,8 (1,71) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	21/36 (58,3) 3,4 (1,75) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	202/225 (89,8) 2,8 (1,72) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	170/189 (89,9) 2,7 (1,75) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	32/36 (88,9) 3,6 (1,29) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8/225 (3,6) 3,4 (1,6) 3,5 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	7/189 (3,7) 3,1 (1,57) 3,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	1/36 (2,8) 5,0 (n. b.) 5,0 (5,0; 5,0) (n. b.)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	15/225 (6,7) 2,7 (2,09) 4,0 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	12/189 (6,3) 2,9 (2,02) 4,0 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	3/36 (8,3) 2,0 (2,65) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	124/225 (55,1) 2,5 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	116/189 (61,4) 2,4 (1,67) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 3,0)	8/36 (22,2) 4,0 (1,07) 4,0 (2,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Europa	101/225 (44,9) 3,2 (1,64) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	73/189 (38,6) 3,1 (1,67) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	28/36 (77,8) 3,4 (1,54) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	139/225 (61,8) 2,7 (1,75) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	132/189 (69,8) 2,6 (1,74) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	7/36 (19,4) 4,4 (0,79) 5,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Rivaroxaban	68/225 (30,2) 2,9 (1,77) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	50/189 (26,5) 2,7 (1,82) 3,5 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	18/36 (50,0) 3,2 (1,65) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)
Edoxaban	7/225 (3,1) 4,1 (0,90) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 4,0)	3/189 (1,6) 4,7 (0,58) 5,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	4/36 (11,1) 3,8 (0,96) 3,5 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Enoxaparin	11/225 (4,9) 3,5 (1,21) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 4,0)	4/189 (2,1) 4,0 (0,00) 4,0 (4,0; 4,0) (4,0; 4,0)	7/36 (19,4) 3,3 (1,50) 3,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	225/225 (100) 2,8 (1,73) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	189/189 (100) 2,7 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	36/36 (100) 3,5 (1,46) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	137/225 (60,9) 2,8 (1,73) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	119/189 (63,0) 2,7 (1,79) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	18/36 (50,0) 3,6 (1,42) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
< 50 ml/min	73/225 (32,4) 2,8 (1,69) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	62/189 (32,8) 2,8 (1,68) 3,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	11/36 (30,6) 3,1 (1,81) 4,0 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)
fehlend	15/225 (6,7) 3,3 (1,67) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	8/189 (4,2) 2,6 (2,00) 2,5 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	7/36 (19,4) 4,0 (0,82) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Generation</b>			
1	141/225 (62,7) 2,6 (1,79) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	126/189 (66,7) 2,5 (1,81) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	15/36 (41,7) 3,7 (1,22) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
2	84/225 (37,3) 3,2 (1,58) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	63/189 (33,3) 3,1 (1,58) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	21/36 (58,3) 3,3 (1,62) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	189/225 (84,0) 2,7 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	189/189 (100) 2,7 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	-
hohe Dosis	36/225 (16,0) 3,5 (1,46) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	-	36/36 (100) 3,5 (1,46) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)
<b>1 Stunde</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/97 (2,1) 5,0 (0,00) 5,0 (5,0; 5,0) (5,0; 4,0)	2/74 (2,7) 5,0 (0,00) 5,0 (5,0; 5,0) (5,0; 5,0)	-
65 – 75 Jahre	24/97 (24,7) 2,4 (1,98) 2,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	18/74 (24,3) 1,9 (1,84) 1,5 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	6/23 (26,1) 4,0 (1,55) 4,5 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	71/97 (73,2) 3,4 (1,48) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	54/74 (73,0) 3,3 (1,50) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	17/23 (73,9) 3,5 (1,42) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	52/97 (53,6) 3,2 (1,68) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	41/74 (55,4) 3,0 (1,76) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	11/23 (47,8) 3,7 (1,27) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
weiblich	45/97 (46,4) 3,2 (1,66) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	33/74 (44,6) 3,1 (1,68) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	12/23 (52,2) 3,6 (1,62) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	90/97 (92,8) 3,1 (1,63) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	70/74 (94,6) 2,9 (1,71) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	20/23 (87,0) 3,9 (1,07) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	7/97 (7,2) 3,6 (2,15) 5,0 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	4/74 (5,4) 4,8 (0,50) 5,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	3/23 (13,0) 2,0 (2,65) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	29/97 (29,9) 2,4 (1,78) 3,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	29/74 (39,2) 2,4 (1,78) 3,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	-
Europa	68/97 (70,1) 3,5 (1,51) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	45/74 (60,8) 3,4 (1,56) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	23/23 (100) 3,7 (1,43) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	2/97 (63,9) 3,0 (1,70) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	56/74 (75,7) 2,9 (1,70) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	6/23 (26,1) 4,3 (1,03) 5,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Rivaroxaban	25/97 (25,8) 3,2 (1,73) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	12/74 (16,2) 3,1 (1,88) 4,0 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)	13/23 (56,5) 3,3 (1,65) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	6/97 (6,2) 4,3 (0,82) 4,5 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)	3/74 (4,1) 4,7 (0,58) 5,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	3/23 (13,0) 4,0 (1,00) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Enoxaparin	4/97 (4,1) 4,0 (0,82) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)	3/74 (4,1) 4,3 (0,58) 4,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	1/23 (4,3) 3,0 (n. b.) 3,0 (3,0; 3,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	97/97 (100) 3,2 (1,66) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	74/74 (100) 3,0 (1,71) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)	23/23 (100) 3,7 (1,43) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	52/97 (53,6) 3,3 (1,73) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	41/74 (55,4) 3,2 (1,74) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	11/23 (47,8) 3,6 (1,75) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
< 50 ml/min	35/97 (36,1) 3,1 (1,55) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	29/74 (39,2) 3,0 (1,60) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	6/23 (26,1) 3,3 (1,37) 3,5 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
fehlend	10/97 (10,3) 2,9 (1,79) 3,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	4/74 (5,4) 1,3 (1,50) 1,0 (0,0; 3,0) (0,0; 3,0)	6/23 (26,1) 4,0 (0,89) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Generation</b>			
1	15/97 (15,5) 2,7 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	12/74 (16,2) 2,5 (1,93) 1,5 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)	3/23 (13,0) 3,3 (0,58) 3,0 (3,0; 4,0) (3,0; 4,0)
2	82/97 (84,5) 3,3 (1,64) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	62/74 (83,8) 3,1 (1,66) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	20/23 (87,0) 3,7 (1,53) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	74/97 (76,3) 3,0 (1,71)	74/74 (100) 3,0 (1,71)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
	4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	
hohe Dosis	23/97 (23,7) 3,7 (1,43) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)	-	23/23 (100) 3,7 (1,43) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach einer Stunde)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/97 (2,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	2/74 (2,7) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	-
65 – 75 Jahre	24/97 (24,7) -0,3 (1,13) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 0,0)	18/74 (24,3) -0,5 (1,25) 0,0 (-5,0; 0,0) (0,0; 0,0)	6/23 (2,1) 0,2 (0,41) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
≥ 75 Jahre	71/97 (73,2) 0,2 (1,05) 0,0 (-4,0; 5,0) (0,0; 0,0)	54/74 (73,0) 0,1 (1,05) 0,0 (-4,0; 5,0) (0,0; 0,0)	17/23 (73,9) 0,4 (1,06) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	52/97 (53,6) -0,0 (0,48) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	41/74 (55,4) -0,1 (0,52) 0,0 (-2,0; 1,0) (0,0; 0,0)	11/23 (47,8) 0,1 (0,30) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 0,0)
weiblich	45/97 (46,4) 0,2 (1,50) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	33/74 (44,6) 0,1 (1,58) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	12/23 (52,2) 0,5 (1,24) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 1,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	90/97 (92,8) 0,0 (1,11) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	70/74 (94,6) -0,0 (1,13) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	20/23 (87,0) 0,4 (0,99) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	7/97 (7,2) 0,3 (0,49) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	4/74 (5,4) 0,5 (0,58) 0,5 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/23 (13,0) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Region</b>			
Nordamerika	29/97 (29,9) 0,0 (0,82) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	29/74 (39,2) 0,0 (0,82) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	-
Europa	68/97 (70,1) 0,1 (1,18) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	45/74 (60,8) -0,0 (1,28) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	23/23 (100) 0,3 (0,93) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	62/97 (63,9) -0,0 (0,82) 0,0 (-4,0; 3,0) (0,0; 0,0)	56/74 (75,7) -0,0 (0,84) 0,0 (-4,0; 3,0) (0,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,0 (0,63) 0,0 (-1,0; 1,0) (-1,0; 1,0)
Rivaroxaban	25/97 (25,8) 0,2 (1,68) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	12/74 (16,2) -0,1 (2,15) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	13/23 (56,5) 0,5 (1,13) 0,0 (0,0; 4,0) (0,0; 1,0)
Edoxaban	6/97 (6,2) 0,0 (0,0) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/74 (4,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/23 (13,0) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
Enoxaparin	4/97 (4,1) 0,5 (0,58) 0,5 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/74 (4,1) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	1/23 (4,3) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	97/97 (100) 0,1 (1,08) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	74/74 (100) -0,0 (1,12) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	23/23 (100) 0,3 (0,93) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 0,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	52/97 (53,6) 0,2 (0,96) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	41/74 (55,4) 0,1 (1,06) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	11/23 (47,8) 0,2 (0,40) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
< 50 ml/min	35/97 (36,1) 0,1 (1,06) 0,0 (-4,0; 4,0) (0,0; 0,0)	29/74 (39,2) -0,1 (0,94) 0,0 (-4,0; 1,0) (0,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,7 (1,75) 0,0 (-1,0; 4,0) (-1,0; 4,0)
fehlend	10/97 (10,3) -0,4 (1,06) 0,0 (-5,0; 1,0) (0,0; 0,0)	4/74 (5,4) -1,3 (2,5) 0,0 (-5,0; 0,0) (-5,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,2 (0,41) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
<b>Generation</b>			
1	15/97 (15,53) 0,0 (1,00) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	12/74 (16,2) 0,1 (1,08) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	3/23 (13,0) -0,3 (0,58) 0,0 (-1,0; 0,0) (-1,0; 0,0)
2	82/97 (84,5) 0,1 (1,10) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	62/74 (83,8) -0,0 (1,13) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	20/23 (87,0) 0,4 (0,94) 0,0 (0,0; 4,0) (0,0; 0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	74/97 (76,3) -0,0 (1,12) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	74/74 (100) -0,0 (1,12) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	23/97 (23,7) 0,3 (0,93) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 0,0)	-	23/23 (100) 0,3 (0,93) 0,0 (-1,0; 4,0) (0,0; 0,0)
<b>12 Stunden</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/97 (2,1) 5,0 (0,00) 5,0 (5,0; 5,0) (5,0; 5,0)	2/74 (2,7) 5,0 (0,00) 5,0 (5,0; 5,0) (5,0; 5,0)	-
65 – 75 Jahre	23/97 (23,7) 2,6 (1,95) 3,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	17/74 (23,0) 2,1 (1,93) 2,0 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	6/23 (26,1) 3,8 (1,47) 4,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
≥ 75 Jahre	72/97 (74,2) 3,3 (1,64) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	55/74 (74,3) 3,2 (1,69) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	17/23 (73,9) 3,4 (1,54) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Geschlecht</b>			
männlich	53/97 (54,6) 3,1 (1,79) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	42/74 (56,8) 3,0 (1,87) 3,5 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	11/23 (47,8) 3,5 (1,44) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
weiblich	44/97 (45,4) 3,2 (1,70) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	32/74 (43,2) 3,1 (1,73) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	12/23 (52,2) 3,6 (1,62) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	89/97 (91,8) 3,1 (1,69) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	69/74 (93,2) 3,0 (1,78) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	20/23 (87,0) 3,8 (1,21) 4,0 (1,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	8/97 (8,2) 3,1 (2,36) 4,5 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	5/74 (6,8) 3,8 (2,17) 5,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	3/23 (13,0) 2,0 (2,65) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	29/97 (29,9) 2,3 (1,89) 2,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	29/74 (39,2) 2,3 (1,89) 2,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	-
Europa	68/97 (70,1) 3,5 (1,56) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	45/74 (60,8) 3,5 (1,60) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	23/23 (100) 3,5 (1,50) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	61/97 (62,9) 3,0 (1,76) 3,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	55/74 (74,3) 2,9 (1,77) 3,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	6/23 (26,1) 4,3 (1,03) 5,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
Rivaroxaban	26/97 (26,8) 3,0 (1,87) 4,0 (0,0; 5,0) (1,0; 4,0)	13/74 (17,6) 2,8 (2,08) 4,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	13/23 (56,5) 3,1 (1,71) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)
Edoxaban	6/97 (6,2) 4,3 (0,82) 4,5 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)	3/74 (4,1) 4,7 (0,58) 5,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	3/23 (13,0) 4,0 (1,00) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI</b>	<b>n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI</b>	<b>n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI</b>
Enoxaparin	4/97 (4,1) 4,0 (0,82) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)	3/74 (4,1) 4,3 (0,58) 4,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	1/23 (4,3) 3,0 (n. b.) 3,0 (3,0; 3,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	97/97 (100) 3,1 (1,74) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	74/74 (100) 3,0 (1,8) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	23/23 (100) 3,5 (1,50) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	52/97 (53,6) 3,1 (1,86) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	41/74 (55,4) 3,0 (1,89) 4,0 (0,0; 5,0) (2,0; 4,0)	11/23 (47,8) 3,3 (1,79) 4,0 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)
< 50 ml/min	34/97 (35,1) 3,3 (1,54) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	28/74 (37,8) 3,2 (1,57) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	6/23 (26,1) 3,5 (1,52) 3,5 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
fehlend	11/97 (11,3) 3,0 (1,90) 3,0 (0,0; 5,0) (1,0; 5,0)	5/74 (6,8) 1,8 (12,17) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	6/23 (26,1) 4,0 (0,89) 4,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Generation</b>			
1	15/97 (15,5) 2,1 (2,07) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 4,0)	12/74 (16,2) 1,8 (2,21) 1,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	3/23 (13,0) 3,3 (0,58) 3,0 (3,0; 4,0) (3,0; 5,0)
2	82/97 (84,5) 3,3 (1,62) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	62/74 (83,8) 3,2 (1,64) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	20/23 (87,0) 3,6 (1,61) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	74/97 (76,3) 3,0 (1,80) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	74/74 (100) 3,0 (1,80) 4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 4,0)	-
hohe Dosis	23/97 (23,7) 3,5 (1,50)	-	23/23 (100) 3,5 (1,50)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
	4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)		4,0 (0,0; 5,0) (3,0; 5,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/97 (2,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	2/74 (2,7) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	-
65 – 75 Jahre	23/97 (23,7) -0,2 (0,74) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	17/74 (23,0) -3,0 (0,85) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
≥ 75 Jahre	72/97 (74,2) 0,1 (0,93) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	55/74 (74,3) 0,1 (0,75) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	17/23 (73,9) 0,2 (1,39) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	53/97 (54,6) -0,1 (0,68) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	42/74 (56,8) -0,0 (0,70) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	11/23 (47,8) -0,2 (0,60) 0,0 (-2,0; 0,0) (0,0; 0,0)
weiblich	44/97 (54,6) 0,2 (1,08) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	32/74 (43,2) 0,1 (0,88) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	12/23 (52,3) 0,5 (1,51) 0,0 (-1,0; 5,0) (0,0; 1,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	89/97 (91,8) 0,0 (0,92) 0,0 (-3,0; 5,0) (0,0; 0,0)	69/74 (93,2) -0,0 (0,79) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	20/23 (87,0) 0,2 (1,28) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	8/97 (8,2) 0,3 (0,46) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	5/74 (6,8) 0,4 (0,55) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/23 (13,0) 0,0 (1,28) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	29/97 (29,2) -0,1 (0,80) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	29/74 (39,2) -0,1 (0,80) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 1,0)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Europa	68/97 (70,1) 0,1 (0,93) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	45/74 (60,8) 0,0 (0,77) 0,0 (-2,0; 3,0) (0,0; 0,0)	23/23 (100) 0,2 (1,19) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	61/97 (62,9) 0,0 (0,68) 0,0 (-3,0; 2,0) (0,0; 0,0)	55/74 (74,3) 0,0 (0,69) 0,0 (-3,0; 2,0) (0,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,0 (0,63) 0,0 (-1,0; 1,0) (-1,0; 1,0)
Rivaroxaban	26/97 (26,8) 0,0 (0,68) 0,1 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	13/74 (17,6) 0,0 (0,69) -0,1 (-2,0; 3,0) (-1,0; 0,0)	13/23 (56,5) 0,2 (1,54) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
Edoxaban	6/97 (6,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/74 (4,1) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	3/23 (13,0) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
Enoxaparin	4/97 (4,1) 0,5 (0,58) 0,5 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/74 (4,1) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	1/23 (4,3) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)
<b>Blutungsstelle</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	97/97 (100) 0,0 (0,89) 0,0 (-3,0; 5,0) (0,0; 0,0)	74/74 (100) 0,0 (0,78) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	23/23 (100) 0,2 (1,19) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	52/97 (53,6) -0,1 (0,84) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	41/74 (55,4) -0,0 (0,89) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	6/23 (47,8) -0,2 (0,60) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
< 50 ml/min	34/97 (35,1) -0,2 (1,05) 0,0 (-1,0; 5,0) (0,0; 0,0)	28/74 (37,8) 0,1 (0,63) 0,0 (-1,0; 1,0) (0,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,8 (2,14) 0,0 (-1,0; 5,0) (-1,0; 5,0)
fehlend	11/97 (11,3) 0,0 (0,45) 0,0 (-1,0; 1,0) (0,0; 0,0)	5/74 (6,8) -0,2 (0,45) 0,0 (-1,0; 0,0) (-1,0; 0,0)	6/23 (26,1) 0,2 (0,41) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Generation</b>			
1	15/97 (15,5) -0,5 (0,92) 0,0 (-3,0; 0,0) (-1,0; 0,0)	12/74 (16,2) -0,6 (1,00) 0,0 (-3,0; 0,0) (-1,0; 0,0)	3/23 (13,0) -0,3 (0,58) 0,0 (-1,0; 0,0) (0,0; 0,0)
2	82/97 (84,5) 0,1 (0,85) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	62/74 (83,8) 0,1 (0,68) 0,0 (-1,0; 3,0) (0,0; 0,0)	20/23 (87,0) 0,3 (1,25) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	74/97 (76,3) 0,0 (0,78) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	74/74 (100) 0,0 (0,78) 0,0 (-3,0; 3,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	23/97 (23,7) 0,2 (1,19) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)	-	23/23 (100) 0,2 (1,19) 0,0 (-2,0; 5,0) (0,0; 0,0)
<b>30 Tage</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	9/192 (4,7) 3,1 (1,83) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)	6/161 (3,7) 2,7 (2,16) 2,5 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)	3/31 (9,7) 4,0 (0,00) 4,0 (4,0; 4,0) (4,0; 4,0)
65 – 75 Jahre	51/192 (26,6) 2,8 (2,20) 3,0 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)	41/161 (25,5) 2,8 (2,20) 3,0 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)	10/31 (32,3) 3,1 (2,28) 4,5 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)
≥ 75 Jahre	132/192 (68,8) 3,3 (2,01) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	114/161 (70,8) 3,4 (1,94) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	18/31 (58,1) 2,6 (2,33) 1,5 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	98/192 (51,0) 3,0 (2,10) 3,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	85/161 (52,8) 3,1 (2,07) 3,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	13/31 (41,9) 2,4 (2,29) 1,0 (0,0; 6,0) (0,0; 5,0)
weiblich	94/192 (49,0) 3,4 (2,00) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	76/161 (47,2) 3,4 (1,99) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	18/31 (58,1) 3,3 (2,11) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Abstammung</b>			
Weiß	172/192 (98,6) 3,2 (2,03) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	145/161 (90,1) 3,2 (2,02) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	27/31 (87,1) 3,1 (2,16) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5/192 (2,6) 2,6 (2,07) 3,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	4/161 (2,5) 2,3 (2,22) 2,0 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	1/31 (3,2) 4,0 (n. b.) 4,0 (4,0; 4,0) (n. b.; n. b.)
andere	15/192 (7,8) 3,0 (2,36) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)	12/161 (7,5) 3,7 (2,15) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 6,0)	3/31 (9,7) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	102/192 (7,8) 3,1 (1,99) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	95/161 (59,0) 3,0 (1,99) 3,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	7/31 (22,6) 4,3 (1,60) 5,0 (1,0; 6,0) (1,0; 6,0)
Europa	90/192 (46,9) 3,2 (2,13) 4,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	66/161 (41,0) 3,5 (2,05) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 5,0)	24/31(77,4) 2,5 (2,21) 1,5 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	119/192 (62,0) 3,3 (2,07) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	113/161 (70,2) 3,2 (2,02) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	6/31 (19,4) 3,8 (2,99) 5,5 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)
Rivaroxaban	59/192 (30,7) 2,8 (2,12) 3,0 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)	42/161 (26,1) 3,0 (2,12) 3,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	17/31 (54,8) 2,4 (2,09) 1,0 (0,0; 6,0) (1,0; 4,0)
Edoxaban	6/192 (3,1) 3,5 (1,64) 4,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)	3/161 (1,9) 4,3 (0,58) 4,0 (4,0; 5,0) (4,0; 5,0)	3/31 (9,7) 2,7 (2,08) 2,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
Enoxaparin	8/92 (4,2) 3,8 (1,49) 4,0 (1,0; 6,0) (3,0; 6,0)	3/161 (1,9) 4,0 (1,73) 3,0 (3,0; 6,0) (3,0; 6,0)	5/31 (16,1) 3,6 (1,52) 4,0 (1,0; 5,0) (1,0; 5,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
intrakranielle Blutungen	192/192 (100,0) 3,2 (2,05) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	161/161 (100,0) 3,2 (2,03) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	31/31 (100,0) 2,9 (2,20) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	123/192 (64,1) 3,1 (2,04) 3,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	106/161 (65,8) 3,2 (2,04) 3,5 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	17/31 (54,8) 2,8 (2,13) 2,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
< 50 ml/min	59/192 (30,7) 3,5 (2,03) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	50/161 (31,1) 3,5 (1,99) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	9/31 (29,0) 3,7 (2,35) 5,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
fehlend	10/192 (5,2) 2,0 (2,03) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	5/161 (3,1) 2,2 (2,17) 1,0 (1,0; 6,0) (1,0; 6,0)	5/31 (16,1) 1,8 (2,05) 1,0 (0,0; 4,0) (0,0; 4,0)
<b>Generation</b>			
1	120/192 (62,5) 3,2 (1,97) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	107/161 (66,5) 3,2 (1,98) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	13/31 (41,9) 3,3 (1,89) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
2	72/192 (37,5) 3,1 (2,20) 4,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	54/161 (33,5) 3,3 (2,13) 4,0 (0,0; 6,0) (2,0; 4,0)	18/31 (58,1) 2,6 (2,40) 1,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	161/192 (83,9) 3,2 (2,02) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	161/161 (100,0) 3,2 (2,03) 4,0 (0,0; 6,0) (3,0; 4,0)	-
hohe Dosis	31/192 (16,1) 2,9 (2,20) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)	-	31/31 (100,0) 2,9 (2,20) 4,0 (0,0; 6,0) (1,0; 5,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	8/191 (4,2) 0,0 (2,62) -1,0 (-2,0; 6,0) (-2,0; 6,0)	5/160 (3,1) 0,2 (3,35) -1,0 (-2,0; 6,0) (-2,0; 6,0)	3/31 (9,7) -0,3 (1,15) -1,0 (-1,0; 1,0) (-1,0; 1,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
65 – 75 Jahre	51/191 (26,7) 0,2 (2,07) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	41/160 (25,6) 0,5 (2,01) 0,0 (-4,0; 5,0) (0,0; 1,0)	10/31 (32,3) -1,1 (1,91) 0,0 (-5,0; 1,0) (-3,0; 0,0)
≥ 75 Jahre	132/191 (69,1) 0,5 (1,82) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	114/160 (71,3) 0,7 (1,72) 0,0 (-4,0; 5,0) (0,0; 1,0)	18/31 (58,1) -0,4 (2,18) -0,5 (-4,0; 5,0) (-2,0; 1,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	97/191 (50,8) 0,3 (1,87) 0,0 (-5,0; 6,0) (0,0; 1,0)	84/160 (52,5) 0,6 (1,72) 1,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	13/31 (41,9) -1,5 (1,90) -1,0 (-5,0; 1,0) (-3,0; 1,0)
weiblich	94/191 (49,2) 0,5 (1,98) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 0,0)	76/160 (47,5) 0,7 (1,99) 0,0 (-3,0; 6,0) (0,0; 1,0)	18/31 (58,1) -0,1 (1,89) 0,0 (-4,0; 5,0) (-1,0; 1,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	171/191 (89,5) 0,5 (1,96) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	144/160 (90,0) 0,6 (1,91) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	27/31 (87,1) -0,5 (1,95) 0,0 (-4,0; 5,0) (-1,0; 1,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5/191 (2,6) -0,6 (0,89) 0,0 (-2,0; 0,0) (-2,0; 1,0)	4/160 (2,5) -0,5 (1,00) 0,0 (-2,0; 0,0) (-2,0; 0,0)	1/31 (3,2) -1,01 (n. b.) -1,0 (-1,0; 1,0) (n. b.)
andere	15/191 (7,9) 0,3 (1,79) 0,0 (-5,0; 2,0) (0,0; 2,0)	12/160 (7,5) 0,8 (1,14) 1,0 (-1,0; 2,0) (0,0; 2,0)	3/31 (9,7) -1,7 (2,89) 0,0 (-5,0; 0,0) (-5,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	102/191 (53,4) 0,7 (1,78) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	95/160 (59,4) 0,7 (1,82) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	7/31 (22,6) 0,3 (1,11) 0,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)
Europa	89/191 (46,6) 0,1 (2,05) 0,0 (-5,0; 6,0) (0,0; 0,0)	65/160 (40,6) 0,5 (1,90) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	24/31 (77,4) -0,9 (2,12) -1,0 (-5,0; 5,0) (-2,0; 0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	119/191 (62,3) 0,7 (1,89) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	113/160 (70,6) 0,7 (1,86) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	6/31 (19,4) -0,7 (2,25) 0,5 (-4,0; 1,0) (-4,0; 1,0)
Rivaroxaban	58/191 (30,4) 0,1 (2,05) 0,0 (-5,0; 6,0) (0,0; 0,0)	41/160 (25,6) 0,4 (1,90) 0,0 (-3,0; 6,0) (0,0; 1,0)	17/31 (54,8) -0,7 (2,26) -1,0 (-5,0; 5,0) (-2,0; 0,0)
Edoxaban	6/191 (3,1) -0,8 (1,17) -0,5 (-3,0; 0,0) (-3,0; 0,0)	3/160 (1,9) -0,3 (0,58) 0,0 (-1,0; 0,0) (-1,0; 0,0)	3/31 (9,7) -1,3 (1,53) -1,0 (-3,0; 0,0) (-3,0; 0,0)
Enoxaparin	8/191 (4,2) 0,0 (1,20) -0,5 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)	3/160 (1,9) 0,0 (1,73) -1,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)	5/31 (16,1) 0,0 (1,00) 0,0 (-1,0; 1,0) (-1,0; 0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	191/191 (100) 0,4 (1,93) 0,0 (-5,0; 6,0) (0,0; 0,0)	160/160 (100) 0,6 (1,85) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	31/31 (100) -0,6 (1,99) 0,0 (-5,0; 5,0) (-1,0; 0,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	122/191 (63,9) 0,4 (1,86) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 0,0)	105/160 (65,6) 0,6 (1,87) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 0,0)	17/31 (54,8) -0,7 (1,40) -1,0 (-2,0; 1,0) (-1,0; 0,0)
< 50 ml/min	59/191 (30,9) 0,7 (1,95) 1,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	50/160 (31,3) 0,8 (1,88) 1,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	9/31 (29,0) 0,4 (2,40) 0,0 (-4,0; 5,0) (-1,0; 2,0)
fehlend	10/191 (5,2) -1,0 (2,16) -1,0 (-5,0; 2,0) (-3,0; 1,0)	5/160 (3,1) 0,4 (1,34) 1,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)	5/31 (16,1) -2,4 (1,95) -3,0 (-5,0; 0,0) (-5,0; 0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Generation</b>			
1	119/191 (62,3) 0,7 (2,04) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	106/160 (66,3) 0,8 (2,04) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	13/31 (41,9) -0,6 (1,61) -1,0 (-4,0; 2,0) (-1,0; 1,0)
2	72/191 (37,7) -0,1 (1,63) 0,0 (-5,0; 5,0) (0,0; 0,0)	54/160 (33,8) 0,1 (1,31) 0,0 (-4,0; 3,0) (0,0; 1,0)	18/31 (58,1) -0,7 (2,28) 0,0 (-5,0; 5,0) (-3,0; 1,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	160/191 (83,8) 0,6 (1,85) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	160/160 (100) 0,6 (1,85) 0,0 (-4,0; 6,0) (0,0; 1,0)	-
hohe Dosis	31/191 (16,2) -0,6 (1,99) 0,0 (-5,0; 5,0) (-1,0; 0,0)	-	31/31 (100) -0,6 (1,99) 0,0 (-5,0; 5,0) (-1,0; 1,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.36 bis Tabelle 8.42.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>												
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-
65 – 75 Jahre	1/24 (4,2)	(0,1; 21,1) (0,0; 12,2)	0/18 (0,0)	(81,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	23/24 (95,8)	(78,9; 99,9) (87,8; 100,0)	18/18 (100,0)	(81,5; 100,0) (100,0; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	11/71 (15,5)	(8,0; 26,0) (7,1; 23,9)	7/54 (13,0)	(5,4; 24,9) (4,0; 21,9)	4/17 (23,5)	(6,8; 49,9) (3,4; 43,7)	60/71 (84,5)	(74,0; 92,0) (76,1; 92,9)	47/54 (87,0)	(75,1; 94,6) (78,1; 96,0)	13/17 (76,5)	(50,1; 93,2) (56,3; 96,6)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	3/41 (7,3)	(1,5; 19,9) (0,0; 15,3)	1/11 (9,1)	(0,2; 41,3) (0,0; 26,1)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	38/41 (92,7)	(80,1; 98,5) (84,7; 100,0)	10/11 (90,9)	(58,7; 99,8) (73,9; 100,0)
weiblich	8/45 (17,8)	(8,0; 32,1) (6,6; 28,9)	4/33 (12,1)	(3,4; 28,2) (1,0; 23,3)	4/12 (33,3)	(9,9; 65,1) (6,7; 60,0)	37/45 (82,2)	(67,9; 92,0) (71,1; 93,4)	29/33 (87,9)	(71,8; 96,6) (76,7; 99,0)	8/12 (66,7)	(34,9; 90,1) (40,0; 93,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwarz oder Afro- amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	12/97 (12,4)	(6,6; 20,6) (5,8; 18,9)	7/74 (9,5)	(3,9; 18,5) (2,8; 16,1)	5/23 (21,7)	(7,5; 43,7) (4,9; 38,6)	85/97 (87,6)	(79,4; 93,4) (81,1; 94,2)	67/74 (90,5)	(81,5; 96,1) (83,9; 97,2)	18/23 (78,3)	(56,3; 92,5) (61,4; 95,1)
<b>Region</b>												
Nordamerika	4/29 (13,8)	(3,9; 31,7) (1,2; 26,3)	4/29 (13,8)	(3,9; 31,7) (1,2; 26,3)	-	-	25/29 (86,2)	(68,3; 96,1) (73,7; 98,8)	25/29 (86,2)	(68,3; 96,1) (73,7; 98,8)	-	-
Europa	8/68 (11,8)	(5,2; 21,9) (4,1; 19,4)	3/45 (6,7)	(1,4; 18,3) (0,0; 14,0)	5/23 (21,7)	(7,5; 43,7) (4,9; 38,6)	60/68 (88,2)	(78,1; 94,8) (80,6; 95,9)	42/45 (93,3)	(81,7; 98,6) (86,0; 100,0)	18/23 (78,3)	(56,3; 92,5) (61,4; 95,1)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	6/62 (9,7)	(3,6; 19,9) (2,3; 17,0)	5/56 (8,9)	(3,0; 19,6) (1,5; 16,4)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	56/62 (90,3)	(80,1; 96,4) (83,0; 97,7)	51/56 (91,1)	(80,4; 97,0) (83,6; 98,5)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
Rivaroxaban	4/25 (16,0)	(4,5; 36,1) (1,6; 30,4)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	3/13 (23,1)	(5,0; 53,8) (0,2; 46,0)	21/25 (84,0)	(63,9; 95,5) (69,6; 98,4)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	10/13 (76,9)	(46,2; 95,0) (54,0; 99,8)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	1/3 (33,3)	(0,8; 90,6) (0,0; 86,7)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro- intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	12/97 (12,4)	(6,6; 20,6) (5,8; 18,9)	7/74 (9,5)	(3,9; 18,5) (2,8; 16,1)	5/23 (21,7)	(7,5; 43,7) (4,9; 38,6)	85/97 (87,6)	(79,4; 93,4) (81,1; 94,2)	67/74 (90,5)	(81,5; 96,1) (83,9; 97,2)	18/23 (78,3)	(56,3; 92,5) (61,4; 95,1)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	6/52 (11,5)	(4,4; 23,4) (2,9; 20,2)	4/41 (9,8)	(2,7; 23,1) (0,7; 18,8)	2/11 (18,2)	(2,3; 51,8) (0,0; 41,0)	46/52 (88,5)	(76,6; 95,6) (79,8; 97,1)	37/41 (90,2)	(76,9; 97,3) (81,2; 99,3)	9/11 (81,8)	(48,2; 97,7) (59,0; 100,0)
< 50 ml/min	5/35 (14,3)	(4,8; 30,3) (2,7; 25,9)	3/29 (10,3)	(2,2; 27,4) (0,0; 21,4)	2/6 (33,3)	(4,3; 77,7) (0,0; 71,1)	30/35 (85,7)	(69,7; 95,2) (74,1; 97,3)	26/29 (89,7)	(72,6; 97,8) (78,6; 100,0)	4/6 (66,7)	(22,3; 95,7) (28,9; 100,0)
fehlend	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
2	11/82 (13,4)	(6,9; 22,7) (6,0; 20,8)	6/62 (9,7)	(3,6; 19,9) (2,3; 17,0)	5/20 (25,0)	(8,7; 49,1) (6,0; 44,0)	71/82 (86,6)	(77,3; 93,1) (79,2; 94,0)	56/62 (90,3)	(80,1; 96,4) (83,0; 97,7)	15/20 (75,0)	(50,9; 91,3) (56,0; 94,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	7/74 (9,5)	(3,9; 18,5) (2,8; 16,1)	7/74 (9,5)	(3,9; 18,5) (2,8; 16,1)	-	-	67/74 (90,5)	(81,5; 96,1) (83,9; 97,2)	67/74 (90,5)	(81,5; 96,1) (83,9; 97,2)	-	-
hohe Dosis	5/23 (21,7)	(7,5; 43,7) (4,9; 38,6)	-	-	5/23 (21,7)	(7,5; 43,7) (4,9; 38,6)	18/23 (78,3)	(56,3; 92,5) (61,4; 95,1)	-	-	18/23 (78,3)	(56,3; 92,5) (61,4; 95,1)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-
65 – 75 Jahre	1/23 (4,3)	(0,1; 21,9) (0,0; 12,7)	1/17 (5,9)	(0,1; 28,7) (0,0; 17,1)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	22/23 (95,7)	(78,1; 99,9) (87,3; 100,0)	16/17 (94,1)	(71,3; 99,9) (82,9; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	13/72 (18,1)	(10,0; 28,9) (9,2; 26,9)	10/55 (18,2)	(9,1; 30,9) (8,0; 28,4)	3/17 (17,6)	(3,8; 43,4) (0,0; 35,8)	59/72 (81,9)	(71,1; 90,0) (73,1; 90,8)	45/55 (81,8)	(69,1; 90,9) (71,6; 92,0)	14/17 (82,4)	(56,6; 96,2) (64,2; 100,0)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	6/53 (11,3)	(4,3; 23,0) (2,8; 19,9)	6/42 (14,3)	(5,4; 28,5) (3,7; 24,9)	0/11 (0,0)	(71,5; 100,0) (100,0; 100,0)	47/53 (88,7)	(77,0; 95,7) (80,1; 97,2)	36/42 (85,7)	(71,5; 94,6) (75,1; 96,3)	11/11 (100,0)	(71,5; 100,0) (100,0; 100,0)
weiblich	8/44 (18,2)	(8,2; 32,7) (6,8; 29,6)	5/32 (15,6)	(5,3; 32,8) (3,0; 28,2)	3/12 (25,0)	(5,5; 57,2) (0,5; 49,5)	36/44 (81,8)	(67,3; 91,8) (70,4; 93,2)	27/32 (84,4)	(67,2; 94,7) (71,8; 97,0)	9/12 (75,0)	(42,8; 94,5) (50,5; 99,5)
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
Schwarz oder Afroamerikanisc h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	14/97 (14,4)	(8,1; 23,0) (7,4; 21,4)	11/74 (14,9)	(7,7; 25,0) (6,8; 23,0)	3/23 (13,0)	(2,8; 33,6) (0,0; 26,8)	83/97 (85,6)	(77,0; 91,9) (78,6; 92,6)	63/74 (85,1)	(75,0; 92,3) (77,0; 93,2)	20/23 (87,0)	(66,4; 97,2) (73,2; 100,0)
<b>Region</b>												
Nordamerika	5/29 (17,2)	(5,8; 35,8) (3,5; 31,0)	5/29 (17,2)	(5,8; 35,8) (3,5; 31,0)	-	-	24/29 (82,8)	(64,2; 94,2) (69,0; 96,5)	24/29 (82,8)	(64,2; 94,2) (69,0; 96,5)	-	-
Europa	9/68 (13,2)	(6,2; 23,6) (5,2; 21,3)	6/45 (13,3)	(5,1; 26,8) (3,4; 23,3)	3/23 (13,0)	(2,8; 33,6) (0,0; 26,8)	59/68 (86,8)	(76,4; 93,8) (78,7; 94,8)	39/45 (86,7)	(73,2; 94,9) (76,7; 96,6)	20/23 (87,0)	(66,4; 97,2) (73,2; 100,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	9/61 (14,8)	(7,0; 26,2) (5,9; 23,7)	8/55 (14,5)	(6,5; 26,7) (5,2; 23,9)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	52/61 (85,2)	(73,8; 93,0) (76,3; 94,1)	47/55 (85,5)	(73,3; 93,5) (76,1; 94,8)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
Rivaroxaban	3/26 (11,5)	(2,4; 30,2) (0,0; 23,8)	2/13 (15,4)	(1,9; 45,4) (0,0; 35,0)	1/13 (7,7)	(0,2; 36,0) (0,0; 22,2)	23/26 (88,5)	(69,8; 97,6) (76,2; 100,0)	11/13 (84,6)	(54,6; 98,1) (65,0; 100,0)	12/13 (92,3)	(64,0; 99,8) (77,8; 100,0)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	1/3 (33,3)	(0,8; 90,6) (0,0; 86,7)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro- intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	14/97 (14,4)	(8,1; 23,0) (7,4; 21,4)	11/74 (14,9)	(7,7; 25,0) (6,8; 23,0)	3/23 (13,0)	(2,8; 33,6) (0,0; 26,8)	83/97 (85,6)	(77,0; 91,9) (78,6; 92,6)	63/74 (85,1)	(75,0; 92,3) (77,0; 93,2)	20/23 (87,0)	(66,4; 97,2) (73,2; 100,0)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	4/52 (7,7)	(2,1; 18,5) (0,4; 14,9)	4/41 (9,8)	(2,7; 23,1) (0,7; 18,8)	0/11 (0,0)	(71,5; 100,0) (100,0; 100,0)	48/52 (92,3)	(81,5; 97,9) (85,1; 99,6)	37/41 (90,2)	(76,9; 97,3) (81,2; 99,3)	11/11 (100,0)	(71,5; 100,0) (100,0; 100,0)
< 50 ml/min	9/34 (26,5)	(12,9; 44,4) (11,6; 41,3)	7/28 (25,0)	(10,7; 44,9) (9,0; 41,0)	2/6 (33,3)	(4,3; 77,7) (0,0; 71,1)	25/34 (73,5)	(55,6; 87,1) (58,7; 88,4)	21/28 (75,0)	(55,1; 89,3) (59,0; 91,0)	4/6 (66,7)	(22,3; 95,7) (28,9; 100,0)
fehlend	1/11 (9,1)	(0,2; 41,3) (0,0; 26,1)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	10/11 (90,9)	(58,7; 99,8) (73,9; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	0/15 (0,0)	(78,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/12 (0,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	15/15 (100,0)	(78,2; 100,0) (100,0; 100,0)	12/12 (100,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
2	14/82 (17,1)	(9,7; 27,0) (8,9; 25,2)	11/62 (17,7)	(9,2; 29,5) (8,2; 27,3)	3/20 (15,0)	(3,2; 37,9) (0,0; 30,6)	68/82 (82,9)	(73,0; 90,3) (74,8; 91,1)	51/62 (82,3)	(70,5; 90,8) (72,7; 91,8)	17/20 (85,0)	(62,1; 96,8) (69,4; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	11/74 (14,9)	(7,7; 25,0) (6,8; 23,0)	11/74 (14,9)	(7,7; 25,0) (6,8; 23,0)	-	-	63/74 (85,1)	(75,0; 92,3) (77,0; 93,2)	63/74 (85,1)	(75,0; 92,3) (77,0; 93,2)	-	-
hohe Dosis	3/23 (13,0)	(2,8; 33,6) (0,0; 26,8)	-	-	3/23 (13,0)	(2,8; 33,6) (0,0; 26,8)	20/23 (87,0)	(66,4; 97,2) (73,2; 100,0)	-	-	20/23 (87,0)	(66,4; 97,2) (73,2; 100,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	2/8 (25,0)	(3,2; 65,1) (0,0; 55,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	1/3 (33,3)	(0,8; 90,6) (0,0; 86,7)	6/8 (75,0)	(34,9; 96,8) (45,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)
65 – 75 Jahre	16/51 (31,4)	(19,1; 45,9) (18,6; 44,1)	15/41 (36,6)	(22,1; 53,1) (21,8; 51,3)	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	35/51 (68,6)	(54,1; 80,9) (55,9; 81,4)	26/41 (63,4)	(46,9; 77,9) (48,7; 78,2)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	62/132 (47,0)	(38,2; 55,8) (38,5; 55,5)	56/114 (49,1)	(39,6; 58,7) (39,9; 58,3)	6/18 (33,3)	(13,3; 59,0) (11,6; 55,1)	70/132 (53,0)	(44,2; 61,8) (44,5; 61,5)	58/114 (50,9)	(41,3; 60,4) (41,7; 60,1)	12/18 (66,7)	(41,0; 86,7) (44,9; 88,4)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	46/97 (47,4)	(37,2; 57,8) (37,5; 57,4)	43/84 (51,2)	(40,0; 62,3) (40,5; 61,9)	3/13 (23,1)	(5,0; 53,8) (0,2; 46,0)	51/97 (52,6)	(42,2; 62,8) (42,6; 62,5)	41/84 (48,8)	(37,7; 60,0) (38,1; 59,5)	10/13 (76,9)	(46,2; 95,0) (54,0; 99,8)
weiblich	34/94 (36,2)	(26,5; 46,7) (26,5; 45,9)	29/76 (38,2)	(27,2; 50,0) (27,2; 49,1)	5/18 (27,8)	(9,7; 53,5) (7,1; 48,5)	60/94 (63,8)	(53,3; 73,5) (54,1; 73,5)	47/76 (61,8)	(50,0; 72,8) (50,9; 72,8)	13/18 (72,2)	(46,5; 90,3) (51,5; 92,9)
<b>Abstammung</b>												
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
Schwarz oder Afro- amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	80/191 (41,9)	(34,8; 49,2) (34,9; 48,9)	72/160 (45,0)	(37,1; 53,1) (37,3; 52,7)	8/31 (25,8)	(11,9; 44,6) (10,4; 41,2)	111/191 (58,1)	(50,8; 65,2) (51,1; 65,1)	88/160 (55,0)	(46,9; 62,9) (47,3; 62,7)	23/31 (74,2)	(55,4; 88,1) (58,8; 89,6)
<b>Region</b>												
Nordamerika	46/102 (45,1)	(35,2; 55,3) (35,4; 54,8)	43/95 (45,3)	(35,0; 55,8) (35,3; 55,3)	3/7 (42,9)	(9,9; 81,6) (6,2; 79,5)	56/102 (54,9)	(44,7; 64,8) (45,2; 64,6)	52/95 (54,7)	(44,2; 65,0) (44,7; 64,7)	4/7 (57,1)	(18,4; 90,1) (20,5; 93,8)
Europa	34/89 (38,2)	(28,1; 49,1) (28,1; 48,3)	29/65 (44,6)	(32,3; 57,5) (32,5; 56,7)	5/24 (20,8)	(7,1; 42,2) (4,6; 37,1)	55/89 (61,8)	(50,9; 71,9) (51,7; 71,9)	36/65 (55,4)	(42,5; 67,7) (43,3; 67,5)	19/24 (79,2)	(57,8; 92,9) (62,9; 95,4)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	56/119 (47,1)	(37,8; 56,4) (38,1; 56,0)	53/113 (46,9)	(37,5; 56,5) (37,7; 56,1)	3/6 (50,0)	(11,8; 88,2) (10,0; 90,0)	63/119 (52,9)	(43,6; 62,2) (44,0; 61,9)	60/113 (53,1)	(43,5; 62,5) (43,9; 62,3)	3/6 (50,0)	(11,8; 88,2) (10,0; 90,0)
Rivaroxaban	21/58 (36,2)	(24,0; 49,9) (23,8; 48,6)	18/41 (43,9)	(28,5; 60,3) (28,7; 59,1)	3/17 (17,6)	(3,8; 43,4) (0,0; 35,8)	37/58 (63,8)	(50,1; 76,0) (51,4; 76,2)	23/41 (56,1)	(39,7; 71,5) (40,9; 71,3)	14/17 (82,4)	(56,6; 96,2) (64,2; 100,0)
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	3/8 (37,5)	(8,5; 75,5) (4,0; 71,0)	1/3 (33,3)	(0,8; 90,6) (0,0; 86,7)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	5/8 (62,5)	(24,5; 91,5) (29,0; 96,0)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %- KI
<b>Blutungsstellen</b>												
gastro- intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	80/191 (41,9)	(34,8; 49,2) (34,9; 48,9)	72/160 (45,0)	(37,1; 53,1) (37,3; 52,7)	8/31 (25,8)	(11,9; 44,6) (10,4; 41,2)	111/191 (58,1)	(50,8; 65,2) (51,1; 65,1)	88/160 (55,0)	(46,9; 62,9) (47,3; 62,7)	23/31 (74,2)	(55,4; 88,1) (58,8; 89,6)
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>												
$\geq 50$ ml/min	44/122 (36,1)	(27,6; 45,3) (27,5; 44,6)	40/105 (38,1)	(28,8; 48,1) (28,8; 47,4)	4/17 (23,5)	(6,8; 49,9) (3,4; 43,7)	78/122 (63,9)	(54,7; 72,4) (55,4; 72,5)	65/105 (61,9)	(51,9; 71,2) (52,6; 71,2)	13/17 (76,5)	(50,1; 93,2) (56,3; 96,6)
< 50 ml/min	33/59 (55,9)	(42,4; 68,8) (43,3; 68,6)	29/50 (58,0)	(43,2; 71,8) (44,3; 71,7)	4/9 (44,4)	(13,7; 78,8) (12,0; 76,9)	26/59 (44,1)	(31,2; 57,6) (31,4; 56,7)	21/50 (42,0)	(28,2; 56,8) (28,3; 55,7)	5/9 (55,6)	(21,2; 86,3) (23,1; 88,0)
fehlend	3/10 (30,0)	(6,7; 65,2) (1,6; 58,4)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	7/10 (70,0)	(34,8; 93,3) (41,6; 98,4)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Generation</b>												
1	53/119 (44,5)	(35,4; 53,9) (35,6; 53,5)	50/106 (47,2)	(37,4; 57,1) (37,7; 56,7)	3/13 (23,1)	(5,0; 53,8) (0,2; 46,0)	66/119 (55,5)	(46,1; 64,6) (46,5; 64,4)	56/106 (52,8)	(42,9; 62,6) (43,3; 62,3)	10/13 (76,9)	(46,2; 95,0) (54,0; 99,8)
2	27/72 (37,5)	(26,4; 49,7) (26,3; 48,7)	22/54 (40,7)	(27,6; 55,0) (27,6; 53,8)	5/18 (27,8)	(9,7; 53,5) (7,1; 48,5)	45/72 (62,5)	(50,3; 73,6) (51,3; 73,7)	32/54 (59,3)	(45,0; 72,4) (46,2; 72,4)	13/18 (72,2)	(46,5; 90,3) (51,5; 92,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (kein Ansprechen)						Studienteilnehmer mit keiner Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt (Ansprechen)					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	72/160 (45,0)	(37,1; 53,1) (37,3; 52,7)	72/160 (45,0)	(37,1; 53,1) (37,3; 52,7)	-	-	88/160 (55,0)	(46,9; 62,9) (47,3; 62,7)	88/160 (55,0)	(46,9; 62,9) (47,3; 62,7)	-	-
hohe Dosis	8/31 (25,8)	(11,9; 44,6) (10,4; 41,2)	-	-	8/31 (25,8)	(11,9; 44,6) (10,4; 41,2)	23/31 (74,2)	(55,4; 88,1) (58,8; 89,6)	-	-	23/31 (74,2)	(55,4; 88,1) (58,8; 89,6)
<p>Eine Erhöhung der mRS um einen Punkt wird als eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer bewertet (23, 63).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.43 bis Tabelle 8.48.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/95 (2,1) 13,0 (5,66) 13,0 (9,0; 17,0) (9,0; 17,0)	2/73 (2,7) 13,0 (5,66) 13,0 (9,0; 17,0) (9,0; 17,0)	-
65 – 75 Jahre	23/95 (24,2) 5,1 (6,29) 3,0 (0,0; 26,0) (1,0; 5,0)	17/73 (23,3) 4,9 (6,72) 2,0 (0,0; 26,0) (1,0; 5,0)	6/22 (27,3) 5,8 (5,38) 4,0 (1,0; 16,0) (1,0; 16,0)
≥ 75 Jahre	70/95 (73,7) 5,6 (6,18) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	54/73 (74,0) 5,5 (6,38) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	16/22 (72,7) 5,9 (5,66) 4,0 (0,0; 22,0) (2,0; 9,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	52/95 (54,7) 5,2 (5,64) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	42/73 (57,5) 5,4 (6,05) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 6,0)	10/22 (45,5) 4,5 (3,63) 3,5 (1,0; 14,0) (2,0; 6,0)
weiblich	43/95 (45,3) 6,2 (6,92) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 7,0)	31/73 (42,5) 5,9 (7,13) 2,0 (0,0; 22,0) (1,0; 8,0)	12/22 (54,5) 7,0 (6,55) 6,0 (0,0; 22,0) (2,0; 10,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	87/95 (91,6) 5,7 (6,23) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	68/73 (93,2) 5,4 (6,43) 2,5 (0,0; 26,0) (2,0; 4,0)	19/22 (86,4) 6,6 (5,52) 5,0 (1,0; 22,0) (3,0; 9,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	8/95 (8,4) 5,5 (6,74) 2,0 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	5/73 (6,8) 8,0 (7,58) 8,0 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	3/22 (13,6) 1,3 (1,53) 1,0 (0,0; 3,0) (0,0; 3,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	26/95 (27,4) 4,5 (6,80) 2,0 (0,0; 26,0) (1,0; 4,0)	26/73 (35,6) 4,5 (6,80) 2,0 (0,0; 26,0) (1,0; 4,0)	-
Europa	69/95 (72,6) 6,1 (6,01) 4,0 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)	47/73 (64,4) 6,2 (6,30) 4,0 (0,0; 22,0) (2,0; 8,0)	22/22 (100) 5,9 (5,45) 4,0 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	60/95 (63,2) 5,4 (6,37) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	55/73 (75,3) 5,3 (6,50) 2,0 (0,0; 26,0) (2,0; 4,0)	5/22 (22,7) 7,0 (5,00) 6,0 (2,0; 14,0) (2,0; 14,0)
Rivaroxaban	27/95 (28,4) 5,2 (5,81) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 9,0)	14/73 (19,2) 5,0 (5,29) 2,5 (0,0; 14,0) (0,0; 11,0)	13/22 (59,1) 5,5 (6,53) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 9,0)
Edoxaban	6/95 (6,3) 10,5 (6,50) 9,5 (4,0; 22,0) (4,0; 22,0)	3/73 (4,1) 15,3 (5,77) 12,0 (12,0; 22,0) (12,0; 22,0)	3/22 (13,6) 5,7 (1,53) 6,0 (4,0; 7,0) (4,0; 7,0)
Enoxaparin	2/95 (2,1) 3,5 (3,54) 3,5 (1,0; 6,0) (1,0; 6,0)	1/73 (1,4) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)	1/22 (4,5) 6,0 (n. b.) 6,0 (6,0; 6,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	95/95 (100) 5,7 (6,24) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	73/73 (100) 5,6 (6,49) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	22/22 (100) 5,9 (5,45) 4,0 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	51/95 (53,7) 5,9 (6,25) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 6,0)	41/73 (56,2) 6,3 (6,79) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 8,0)	10/22 (45,5) 4,3 (2,83) 4,5 (0,0; 9,0) (1,0; 7,0)
< 50 ml/min	33/95 (34,7) 5,5 (6,69) 2,0 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	27/73 (37,0) 5,0 (6,32) 2,0 (0,0; 22,0) (1,0; 7,0)	6/22 (27,3) 7,8 (8,45) 4,0 (1,0; 22,0) (1,0; 22,0)
fehlend	11/95 (11,6) 4,9 (5,11) 3,0 (0,0; 16,0) (1,0; 11,0)	5/73 (6,8) 3,0 (4,53) 1,0 (0,0; 11,0) (0,0; 11,0)	6/22 (27,3) 6,5 (5,39) 3,5 (3,0; 16,0) (3,0; 16,0)
<b>Generation</b>			
1	14/95 (14,7) 4,9 (7,92) 1,5 (0,0; 26,0) (1,0; 9,0)	11/73 (15,1) 5,5 (8,94) 1,0 (0,0; 26,0) (0,0; 19,0)	3/22 (13,6) 3,0 (1,00) 3,0 (2,0; 4,0) (2,0; 4,0)
2	81/95 (85,3) 5,8 (5,95) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	62/73 (84,9) 5,6 (6,05) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	19/22 (86,4) 6,3 (5,75) 5,0 (0,0; 22,0) (3,0; 9,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	73/95 (76,8) 5,6 (6,49) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	73/73 (100) 5,6 (6,49) 3,0 (0,0; 26,0) (2,0; 5,0)	-
hohe Dosis	22/95 (23,2) 5,9 (5,45) 4,0 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)	-	22/22 (100) 5,9 (5,45) 4,0 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)
<b>1 Stunde</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/91 (2,2) 13,0 (5,66) 13,0 (9,0; 17,0) (9,0; 17,0)	2/70 (2,9) 13,0 (5,66) 13,0 (9,0; 17,0) (9,0; 17,0)	-
65 – 75 Jahre	21/91 (23,1) 4,6 (4,95) 2,0 (0,0; 15,0) (1,0; 6,0)	16/70 (22,9) 4,2 (4,87) 2,0 (0,0; 14,0) (1,0; 8,0)	5/21 (23,8) 6,0 (5,52) 6,0 (1,0; 15,0) (1,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	68/91 (74,7) 6,1 (6,65) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	52/70 (74,3) 6,1 (6,74) 3,5 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	16/21 (76,2) 6,0 (6,57) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 9,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	49/91 (53,8) 5,4 (5,50) 3,0 (0,0; 20,0) (2,0; 6,0)	40/70 (57,1) 5,6 (5,60) 3,5 (0,0; 20,0) (2,0; 7,0)	9/21 (42,9) 4,8 (5,33) 3,0 (0,0; 18,0) (1,0; 6,0)
weiblich	42/91 (46,2) 6,4 (7,24) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	30/70 (42,9) 6,2 (7,49) 2,5 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	12/21 (57,1) 6,9 (6,87) 4,5 (0,0; 22,0) (2,0; 14,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	85/91 (93,4) 5,8 (6,29) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	66/70 (94,3) 5,6 (6,33) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 5,0)	19/21 (90,5) 6,6 (6,25) 3,0 (0,0; 22,0) (3,0; 9,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	6/91 (6,6) 7,0 (7,64) 5,5 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	4/70 (5,7) 10,3 (7,41) 12,0 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	2/21 (9,5) 0,5 (0,71) 0,5 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	25/91 (27,5) 4,1 (5,77) 2,0 (0,0; 20,0) (1,0; 4,0)	25/70 (35,7) 4,1 (5,77) 2,0 (0,0; 20,0) (1,0; 4,0)	-
Europa	66/91 (72,5) 6,6 (6,46) 4,5 (0,0; 22,0) (3,0; 7,0)	45/70 (64,3) 6,8 (6,63) 5,0 (0,0; 22,0) (2,0; 9,0)	21/21 (100) 6,0 (6,20) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 7,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	58/91 (63,7) 5,9 (6,46) 3,0 (0,0; 21,0) (2,0; 5,0)	53/70 (75,7) 5,5 (6,40) 3,0 (0,0; 21,0) (2,0; 5,0)	5/21 (23,8) 9,2 (6,91) 9,0 (2,0; 18,0) (2,0; 18,0)
Rivaroxaban	25/91 (27,5) 5,4 (5,83) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 7,0)	13/70 (18,6) 5,2 (5,34) 5,0 (0,0; 14,0) (0,0; 11,0)	12/21 (57,1) 5,7 (6,56) 3,0 (0,0; 22,0) (1,0; 7,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	6/91 (6,6) 9,3 (7,99) 9,0 (0,0; 22,0) (0,0; 22,0)	3/70 (4,3) 15,7 (5,51) 13,0 (12,0; 22,0) (12,0; 22,0)	3/21 (14,3) 3,0 (3,00) 3,0 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)
Enoxaparin	2/91 (2,2) 2,0 (1,41) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)	1/70 (1,4) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)	1/21 (4,8) 3,0 (n. b.) 3,0 (3,0; 3,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	91/91 (100) 5,9 (6,35) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	70/70 (100) 5,8 (6,43) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	21/21 (100) 6,0 (6,20) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 7,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	49/91 (53,8) 6,0 (5,86) 5,0 (0,0; 21,0) (2,0; 7,0)	39/70 (55,7) 6,5 (6,31) 5,0 (0,0; 21,0) (2,0; 9,0)	10/21 (47,6) 4,1 (3,14) 4,5 (0,0; 9,0) (0,0; 7,0)
< 50 ml/min	33/91 (36,3) 5,7 (7,27) 2,0 (0,0; 22,0) (1,0; 5,0)	27/70 (38,6) 5,2 (6,82) 2,0 (0,0; 22,0) (1,0; 6,0)	6/21 (28,6) 8,0 (9,40) 2,5 (1,0; 22,0) (1,0; 22,0)
fehlend	9/91 (9,9) 5,7 (5,92) 3,0 (0,0; 15,0) (1,0; 14,0)	4/70 (5,7) 3,5 (5,07) 1,5 (0,0; 11,0) (0,0; 11,0)	5/21 (23,8) 7,4 (6,50) 3,0 (2,0; 15,0) (2,0; 15,0)
<b>Generation</b>			
1	13/91 (14,3) 4,5 (6,02) 2,0 (0,0; 19,0) (0,0; 9,0)	10/70 (14,3) 4,8 (6,83) 1,0 (0,0; 19,0) (0,0; 14,0)	3/21 (14,3) 3,3 (2,31) 2,0 (2,0; 6,0) (2,0; 6,0)
2	78/91 (85,7) 6,1 (6,40) 3,5 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	60/70 (85,7) 6,0 (6,41) 4,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	18/21 (85,7) 6,4 (6,57) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 9,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	70/91 (76,9) 5,8 (6,43) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	70/70 (100) 5,8 (6,43) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 6,0)	-
hohe Dosis	21/91 (23,1) 6,0 (6,20) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 7,0)	-	21/21 (100) 6,0 (6,20) 3,0 (0,0; 22,0) (2,0; 7,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/90 (2,2) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	2/69 (2,9) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	-
65 – 75 Jahre	21/90 (23,3) -0,8 (2,81) 0,0 (-12,0; 2,0) (-1,0; 0,0)	16/69 (23,2) -0,9 (3,20) 0,0 (-12,0; 2,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) -0,4 (0,89) -1,0 (-1,0; 1,0) (-1,0; 1,0)
≥ 75 Jahre	67/90 (74,4) 0,4 (1,84) 0,0 (-6,0; 9,0) (0,0; 0,0)	51/69 (73,9) 0,5 (1,59) 0,0 (-3,0; 9,0) (0,0; 0,0)	16/21 (76,2) 0,1 (2,53) 0,0 (-6,0; 4,0) (0,0; 2,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	49/90 (54,4) 0,0 (2,30) 0,0 (-12,0; 4,0) (0,0; 0,0)	40/69 (58,0) 0,0 (2,24) 0,0 (-12,0; 3,0) (0,0; 0,0)	9/21 (42,9) 0,1 (2,71) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 2,0)
weiblich	41/90 (45,6) 0,2 (1,92) 0,0 (-3,0; 9,0) (0,0; 0,0)	29/69 (42,0) 0,3 (1,93) 0,0 (-3,0; 9,0) (0,0; 0,0)	12/21 (57,1) -0,1 (1,93) 0,0 (-3,0; 4,0) (-1,0; 0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	84/90 (93,3) 0,1 (2,19) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	65/69 (94,2) 0,1 (2,16) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	19/21 (90,5) 0,0 (2,36) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	6/90 (6,7) 0,3 (0,82) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	4/69 (5,8) 0,5 (1,00) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	2/21 (9,5) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	24/90 (26,7) -0,6 (2,62) 0,0 (-12,0; 1,0) (0,0; 0,0)	24/69 (34,8) -0,6 (2,62) 0,0 (-12,0; 1,0) (0,0; 0,0)	-
Europa	66/90 (73,3) 0,4 (1,87) 0,0 (-6,0; 9,0) (0,0; 0,0)	45/69 (65,2) 0,6 (1,67) 0,0 (-3,0; 9,0) (0,0; 0,0)	21/21 (100) 0,0 (2,24) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	57/90 (63,3) 0,4 (2,40) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	52/69 (75,4) 0,2 (2,38) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) 2,2 (2,05) 3,0 (0,0; 4,0) (0,0; 4,0)
Rivaroxaban	25/90 (27,8) -0,1 (1,00) 0,0 (-3,0; 2,0) (0,0; 0,0)	13/69 (18,8) -0,2 (0,99) 0,0 (-3,0; 1,0) (0,0; 0,0)	12/21 (57,1) 0,0 (1,04) 0,0 (-2,0; 2,0) (-1,0; 1,0)
Edoxaban	6/90 (6,7) -1,2 (2,48) -0,5 (-6,0; 1,0) (-6,0; 1,0)	3/69 (4,3) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	3/21 (14,3) -2,7 (2,89) -1,0 (-6,0; -1,0) (-6,0; -1,0)
Enoxaparin	2/90 (2,2) -1,5 (2,12) -1,5 (-3,0; 0,0) (-3,0; 0,0)	1/69 (1,4) 0,0 (n. b.) 0,0 (0,0; 0,0) (n. b.)	1/21 (4,8) -3,0 (n. b.) -3,0 (-3,0; -3,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	90/90 (100) 0,1 (2,13) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	69/69 (100) 0,1 (2,11) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	21/21 (100) 0,0 (2,24) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	49/90 (54,4) -0,0 (2,18) 0,0 (-12,0; 3,0) (0,0; 0,0)	39/69 (56,5) 0,0 (2,13) 0,0 (-12,0; 3,0) (0,0; 0,0)	10/21 (47,6) -0,2 (2,49) 0,0 (-6,0; 3,0) (-2,0; 2,0)
< 50 ml/min	32/90 (35,6) 0,3 (2,22) 0,0 (-4,0; 9,0) (0,0; 0,0)	26/69 (37,7) 0,4 (2,26) 0,0 (-4,0; 9,0) (0,0; 0,0)	6/21 (28,6) 0,2 (2,23) 0,0 (-3,0; 4,0) (-3,0; 4,0)
fehlend	9/90 (10,0) 0,1 (1,54) 0,0 (-1,0; 4,0) (-1,0; 0,0)	4/69 (5,8) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	5/21 (23,8) 0,2 (2,17) -1,0 (-1,0; 4,0) (-1,0; 4,0)
<b>Generation</b>			
1	12/90 (13,3) -0,9 (3,58) 0,0 (-12,0; 2,0) (-1,0; 0,0)	9/69 (13,0) -1,3 (4,03) 0,0 (-12,0; 1,0) (-1,0; 0,0)	3/21 (14,3) 0,3 (1,53) 0,0 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)
2	78/90 (86,7) 0,3 (1,79) 0,0 (-6,0; 9,0) (0,0; 0,0)	60/69 (87,0) 0,4 (1,59) 0,0 (-4,0; 9,0) (0,0; 0,0)	18/21 (85,7) -0,1 (2,36) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	69/90 (76,7) 0,1 (2,11) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	69/69 (100) 0,1 (2,11) 0,0 (-12,0; 9,0) (0,0; 0,0)	-
hohe Dosis	21/90 (23,3) 0,0 (2,24) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)	-	21/21 (100) 0,0 (2,24) 0,0 (-6,0; 4,0) (-1,0; 1,0)
<b>12 Stunden</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/91 (2,2) 15,5 (2,12) 15,5 (14,0; 17,0) (14,0; 17,0)	2/69 (2,9) 15,5 (2,12) 15,5 (14,0; 17,0) (14,0; 17,0)	-
65 – 75 Jahre	20/91 (22,0) 5,8 (8,74) 1,5 (0,0; 36,0) (1,0; 8,0)	14/69 (20,3) 5,6 (9,91) 1,0 (0,0; 36,0) (0,0; 11,0)	6/22 (27,3) 6,2 (5,88) 4,5 (1,0; 15,0) (1,0; 15,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	69/91 (75,8) 6,5 (8,05) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 5,0)	53/69 (76,8) 6,3 (7,43) 3,0 (0,0; 23,0) (1,0; 6,0)	16/22 (72,7) 7,1 (10,09) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	49/91 (53,8) 6,1 (7,79) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 6,0)	39/69 (56,5) 6,4 (8,28) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 7,0)	10/22 (45,5) 4,7 (5,66) 2,5 (0,0; 18,0) (1,0; 11,0)
weiblich	42/91 (46,2) 7,0 (8,69) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 7,0)	30/69 (43,5) 6,4 (7,71) 3,0 (0,0; 23,0) (1,0; 9,0)	12/22 (54,5) 8,6 (11,01) 5,0 (0,0; 38,0) (1,0; 15,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	83/91 (91,2) 6,5 (8,32) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 5,0)	64/69 (92,8) 6,3 (8,02) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 5,0)	19/22 (86,4) 7,3 (9,43) 3,0 (0,0; 38,0) (2,0; 9,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	8/91 (8,8) 6,9 (7,16) 5,5 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	5/69 (7,2) 8,6 (7,83) 10,0 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	3/22 (13,6) 4,0 (6,08) 1,0 (0,0; 11,0) (0,0; 11,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	26/91 (28,6) 4,8 (8,54) 1,5 (0,0; 36,0) (0,0; 3,0)	26/69 (37,7) 4,8 (8,54) 1,5 (0,0; 36,0) (0,0; 3,0)	
Europa	65/91 (71,4) 7,2 (8,01) 4,0 (0,0; 38,0) (1,0; 7,0)	43/69 (62,3) 7,4 (7,56) 4,0 (0,0; 23,0) (1,0; 11,0)	22/22 (100) 6,8 (9,01) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	56/91 (61,5) 6,6 (8,23) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 5,0)	51/69 (73,9) 6,2 (8,24) 2,0 (0,0; 36,0) (1,0; 4,0)	5/22 (22,7) 10,2 (8,04) 9,0 (2,0; 19,0) (2,0; 19,0)
Rivaroxaban	27/91 (29,7) 6,3 (8,78) 2,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)	14/69 (20,3) 6,1 (7,24) 3,5 (0,0; 22,0) (0,0; 15,0)	13/22 (59,1) 6,5 (10,49) 2,0 (0,0; 38,0) (1,0; 11,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	5/91 (5,5) 8,8 (7,89) 7,0 (0,0; 17,0) (0,0; 17,0)	2/69 (2,9) 17,0 (0,00) 17,0 (17,0; 17,0) (17,0; 17,0)	3/22 (13,6) 3,3 (3,51) 3,0 (0,0; 7,0) (0,0; 7,0)
Enoxaparin	3/91 (3,3) 3,7 (1,15) 3,0 (3,0; 5,0) (3,0; 5,0)	2/69 (2,9) 3,0 (0,00) 3,0 (3,0; 3,0) (3,0; 3,0)	1/22 (4,5) 5,0 (n. b.) 5,0 (5,0; 5,0) (n. b.)
<b>Blutungsstelle</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	91/91 (100) 6,5 (8,19) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 5,0)	69/69 (100) 6,4 (7,98) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 6,0)	22/22 (100) 6,8 (9,01) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)
andere Blutungen	-	-	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	48/91 (52,7) 6,5 (7,91) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 6,0)	38/69 (55,1) 7,3 (8,58) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 8,0)	10/22 (45,5) 3,3 (3,20) 2,0 (0,0; 9,0) (0,0; 7,0)
< 50 ml/min	32/91 (35,2) 6,8 (9,19) 2,5 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)	26/69 (37,7) 5,8 (7,49) 2,0 (0,0; 23,0) (0,0; 9,0)	6/22 (27,3) 10,8 (14,80) 3,5 (1,0; 38,0) (1,0; 38,0)
fehlend	11/91 (12,1) 5,9 (6,82) 3,0 (0,0; 19,0) (1,0; 15,0)	5/69 (7,2) 2,6 (4,72) 1,0 (0,0; 11,0) (0,0; 11,0)	6/22 (27,3) 8,7 (7,42) 7,0 (1,0; 19,0) (1,0; 19,0)
<b>Generation</b>			
1	14/91 (15,4) 6,3 (10,68) 1,5 (0,0; 36,0) (0,0; 14,0)	11/69 (15,9) 7,2 (11,95) 1,0 (0,0; 36,0) (0,0; 22,0)	3/22 (13,6) 3,0 (2,65) 2,0 (1,0; 6,0) (1,0; 6,0)
2	77/91 (84,6) 6,6 (7,74) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 6,0)	58/69 (84,1) 6,3 (7,12) 3,0 (0,0; 23,0) (1,0; 6,0)	19/22 (86,4) 7,4 (9,54) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 11,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	69/91 (75,8) 6,4 (7,98) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 6,0)	69/69 (100) 6,4 (7,98) 3,0 (0,0; 36,0) (1,0; 6,0)	-
hohe Dosis	22/91 (24,2) 6,8 (9,01) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)	-	22/22 (100) 6,8 (9,01) 3,0 (0,0; 38,0) (1,0; 9,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/89 (2,2) 2,5 (3,54) 2,5 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	2/67 (3,0) 2,5 (3,54) 2,5 (0,0; 5,0) (0,0; 5,0)	-
65 – 75 Jahre	19/89 (21,3) 0,3 (3,38) 0,0 (-5,0; 10,0) (-1,0; 0,0)	13/67 (19,4) 0,2 (3,27) 0,0 (-5,0; 10,0) (-1,0; 0,0)	6/22 (27,3) 0,3 (3,93) -0,5 (-3,0; 8,0) (-3,0; 8,0)
≥ 75 Jahre	68/89 (76,4) 1,0 (3,75) 0,0 (-6,0; 16,0) (0,0; 0,0)	52/67 (77,6) 1,0 (3,25) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	16/22 (72,7) 1,2 (5,17) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 3,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	49/89 (55,1) 0,9 (3,33) 0,0 (-6,0; 11,0) (0,0; 0,0)	39/67 (58,2) 1,1 (3,23) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 1,0)	10/22 (45,5) 0,2 (3,82) -0,5 (-6,0; 8,0) (-3,0; 4,0)
weiblich	40/89 (44,9) 0,9 (4,05) 0,0 (-5,0; 16,0) (0,0; 0,0)	28/67 (41,8) 0,6 (3,29) 0,0 (-5,0; 9,0) (0,0; 0,0)	12/22 (54,5) 1,6 (5,55) 0,0 (-4,0; 16,0) (-1,0; 3,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	81/89 (91,0) 0,9 (3,74) 0,0 (-6,0; 16,0) (0,0; 0,0)	62/67 (92,5) 0,9 (3,36) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	19/22 (86,4) 0,7 (4,88) -1,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 2,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	8/89 (9,0) 1,4 (2,77) 0,0 (0,0; 8,0) (0,0; 8,0)	5/67 (7,5) 0,6 (0,89) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)	3/22 (13,6) 2,7 (4,62) 0,0 (0,0; 8,0) (0,0; 8,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	24/89 (27,0) 0,3 (2,67) 0,0 (-5,0; 10,0) (0,0; 0,0)	24/67 (35,8) 0,3 (2,67) 0,0 (-5,0; 10,0) (0,0; 0,0)	
Europa	65/89 (73,0) 1,1 (3,94) 0,0 (-6,0; 16,0) (0,0; 0,0)	43/67 (64,2) 1,2 (3,49) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	22/22 (100) 1,0 (4,79) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 2,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	55/89 (61,8) 1,0 (3,28) 0,0 (-5,0; 10,0) (0,0; 0,0)	50/67 (74,6) 0,8 (3,19) 0,0 (-5,0; 10,0) (0,0; 0,0)	5/22 (22,7) 3,2 (3,70) 3,0 (0,0; 9,0) (0,0; 9,0)
Rivaroxaban	27/89 (30,3) 1,1 (4,30) 0,0 (-4,0; 16,0) (-1,0; 0,0)	14/67 (20,9) 1,1 (3,25) 0,0 (-2,0; 11,0) (0,0; 2,0)	13/22 (59,1) 1,0 (5,35) -1,0 (-4,0; 16,0) (-2,0; 2,0)
Edoxaban	5/89 (5,6) -1,4 (4,39) -1,0 (-6,0; 5,0) (-6,0; 5,0)	2/67 (3,0) 0,0 (7,07) 0,0 (-5,0; 5,0) (-5,0; 5,0)	3/22 (13,6) -2,3 (3,21) -1,0 (-6,0; 0,0) (-6,0; 0,0)
Enoxaparin	2/89 (2,2) 0,5 (2,12) 0,5 (-1,0; 2,0) (-1,0; 2,0)	1/67 (1,5) 2,0 (n. b.) 2,0 (2,0; 2,0) (n. b.)	1/22 (4,5) -1,0 (n. b.) -1,0 (-1,0; -1,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	89/89 (100) 0,9 (3,65) 0,0 (-6,0; 16,0) (0,0; 0,0)	67/67 (100) 0,9 (3,24) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	22/22 (100) 1,0 (4,79) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 2,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	47/89 (52,8) 0,5 (3,05) 0,0 (-6,0; 11,0) (0,0; 0,0)	37/67 (55,2) 0,9 (3,04) 0,0 (-4,0; 11,0) (0,0; 0,0)	10/22 (45,5) -1,0 (2,71) -0,5 (-6,0; 3,0) (-4,0; 2,0)
< 50 ml/min	31/89 (34,8) 1,4 (4,42) 0,0 (-5,0; 16,0) (0,0; 1,0)	25/67 (37,3) 1,0 (3,80) 0,0 (-5,0; 10,0) (0,0; 1,0)	6/22 (27,3) 3,0 (6,63) 0,0 (-1,0; 16,0) (-1,0; 16,0)
fehlend	11/89 (12,4) 1,0 (3,79) 0,0 (-2,0; 9,0) (-1,0; 8,0)	5/67 (7,5) -0,4 (0,89) 0,0 (-2,0; 0,0) (-2,0; 0,0)	6/22 (27,3) 2,2 (4,96) -0,5 (-2,0; 9,0) (-2,0; 9,0)
<b>Generation</b>			
1	12/89 (13,5) 1,3 (3,34) 0,0 (-2,0; 10,0) (-1,0; 3,0)	9/67 (13,4) 1,8 (3,67) 0,0 (-1,0; 10,0) (-1,0; 5,0)	3/22 (13,6) 0,0 (2,00) 0,0 (-2,0; 2,0) (-2,0; 2,0)
2	77/89 (86,5) 0,8 (3,71) 0,0 (-6,0; 16,0) (0,0; 0,0)	58/67 (86,6) 0,7 (3,18) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	19/22 (86,4) 1,1 (5,11) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 3,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	67/89 (75,3) 0,9 (3,24) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	67/67 (100) 0,9 (3,24) 0,0 (-5,0; 11,0) (0,0; 0,0)	
hohe Dosis	22/89 (24,7) 1,0 (4,79) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 2,0)		22/22 (100) 1,0 (4,79) 0,0 (-6,0; 16,0) (-1,0; 2,0)
<b>30 Tage</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/63 (3,2) 8,5 (2,12) 8,5 (7,0; 10,0) (7,0; 10,0)	2/47 (4,3) 8,5 (2,12) 8,5 (7,0; 10,0) (7,0; 10,0)	
65 – 75 Jahre	17/63 (27,0) 4,8 (8,13) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 6,0)	11/47 (23,4) 2,8 (5,36) 0,0 (0,0; 15,0) (0,0; 12,0)	6/16 (37,5) 8,5 (11,34) 4,0 (0,0; 29,0) (0,0; 29,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
≥ 75 Jahre	44/63 (69,8) 3,4 (6,02) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	34/47 (72,3) 3,8 (6,44) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	10/16 (62,5) 2,1 (4,31) 0,5 (0,0; 14,0) (0,0; 3,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	32/63 (50,8) 3,4 (6,07) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	26/47 (55,3) 4,1 (6,57) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 4,0)	6/16 (37,5) 0,7 (1,03) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)
weiblich	31/63 (49,2) 4,5 (7,13) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 3,0)	21/47 (93,6) 3,4 (5,61) 1,0 (0,0; 17,0) (0,0; 2,0)	10/16 (62,5) 6,8 (9,53) 2,0 (0,0; 29,0) (0,0; 14,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	57/63 (90,5) 3,9 (6,67) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 2,0)	44/47 (93,6) 3,4 (5,98) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	13/16 (81,3) 5,3 (8,74) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 14,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-
andere	6/63 (9,5) 4,8 (6,18) 1,5 (0,0; 15,0) (0,0; 15,0)	3/47 (6,4) 8,7 (7,09) 10,0 (1,0; 15,0) (1,0; 15,0)	3/16 (18,8) 1,0 (1,00) 1,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	20/63 (31,7) 3,1 (5,08) 1,0 (0,0; 16,0) (0,0; 2,0)	19/47 (40,4) 2,5 (4,50) 1,0 (0,0; 16,0) (0,0; 2,0)	1/16 (6,3) 14,0 (n. b.) 14,0 (14,0; 14,0) (n. b. ; n. b.)
Europa	43/63 (68,3) 4,4 (7,19) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 2,0)	28/47 (59,6) 4,6 (6,93) 1,5 (0,0; 27,0) (0,0; 4,0)	15/16 (93,8) 3,9 (7,87) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 3,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	36/63 (57,1) 3,4 (5,98) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	34/47 (19,1) 3,6 (6,10) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	2/16 (12,5) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)
Rivaroxaban	20/63 (31,7) 3,8 (5,45) 1,5 (0,0; 15,0) (0,0; 3,0)	9/47 (19,1) 3,8 (5,91) 1,0 (0,0; 15,0) (0,0; 13,0)	11/16 (68,8) 3,8 (5,34) 2,0 (0,0; 14,0) (0,0; 14,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
Edoxaban	4/63 (6,3) 12,0 (13,64) 9,5 (0,0; 29,0) (0,0; 29,0)	2/47 (4,3) 9,5 (10,61) 9,5 (2,0; 17,0) (2,0; 17,0)	2/16 (12,5) 14,5 (20,51) 14,5 (0,0; 29,0) (0,0; 29,0)
Enoxaparin	3/63 (4,8) 0,3 (0,58) 0,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	2/47 (4,3) 0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0) (0,0; 0,0)	1/16 (100,0) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b. ; n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen			
intrakranielle Blutungen	63/63 (100,0) 4,0 (6,58) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 2,0)	47/47 (100,0) 3,8 (6,10) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	16/16 (100,0) 4,5 (8,02) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 6,0)
andere Blutungen			
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	37/63 (58,7) 5,2 (7,86) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 3,0)	29/47 (61,7) 5,0 (7,21) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 7,0)	8/16 (50,0) 6,0 (10,43) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 29,0)
< 50 ml/min	19/63 (30,2) 2,4 (3,93) 1,0 (0,0; 14,0) (0,0; 2,0)	15/47 (31,9) 1,9 (3,06) 1,0 (0,0; 10,0) (0,0; 2,0)	4/16 (25,0) 4,0 (6,68) 1,0 (0,0; 14,0) (0,0; 14,0)
fehlend	7/63 (11,1) 1,4 (2,15) 1,0 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)	3/47 (6,3) 0,7 (0,58) 1,0 (0,0; 1,0) (0,0; 1,0)	4/16 (25,0) 2,0 (2,83) 1,0 (0,0; 6,0) (0,0; 6,0)
<b>Generation</b>			
1	12/63 (19,0) 2,3 (4,77) 0,0 (0,0; 16,0) (0,0; 2,0)	9/47 (19,1) 2,8 (5,45) 0,0 (0,0; 16,0) (0,0; 7,0)	3/16 (18,8) 0,7 (1,15) 0,0 (0,0; 2,0) (0,0; 2,0)
2	51/63 (81,0) 4,4 (6,92) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 2,0)	38/47 (80,9) 4,0 (6,29) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	13/16 (81,3) 5,4 (8,69) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 14,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	47/63 (74,6) 3,8 (6,10) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	47/47 (100,0) 3,8 (6,10) 1,0 (0,0; 27,0) (0,0; 2,0)	-
hohe Dosis	16/63 (25,4) 4,5 (8,02) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 6,0)	-	16/16 (100,0) 4,5 (8,02) 1,0 (0,0; 29,0) (0,0; 6,0)
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/60 (3,3) -4,5 (3,54) -4,5 (-7,0; -2,0) (-7,0; -2,0)	2/45 (4,4) -4,5 (3,54) -4,5 (-7,0; -2,0) (-7,0; -2,0)	-
65 – 75 Jahre	15/60 (25,0) 0,7 (7,09) -1,0 (-10,0; 22,0) (-2,0; 1,0)	10/45 (22,2) 0,4 (3,57) -0,5 (-2,0; 10,0) (-2,0; 1,0)	5/15 (33,3) 1,4 (12,10) -1,0 (-10,0; 22,0) (-10,0; 22,0)
≥ 75 Jahre	43/60 (71,7) -1,6 (4,69) -1,0 (-20,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	33/45 (73,3) -1,1 (5,04) 0,0 (-20,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	10/15 (66,7) -3,5 (2,68) -3,0 (-8,0; 0,0) (-6,0; 0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	32/60 (53,3) -0,3 (3,90) -1,0 (-7,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	26/45 (57,8) 0,3 (4,06) 0,0 (-7,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	6/15 (40,0) -2,7 (1,86) -2,5 (-6,0; -1,0) (-6,0; -1,0)
weiblich	28/60 (46,7) -2,1 (6,66) -2,0 (-20,0; 22,0) (-4,0; 0,0)	19/45 (42,2) -2,5 (5,18) -1,0 (-20,0; 5,0) (-3,0; 0,0)	9/15 (60,0) -1,3 (9,39) -3,0 (-10,0; 22,0) (-8,0; 0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	54/60 (90,0) -1,1 (5,63) -1,0 (-20,0; 22,0) (-2,0; 0,0)	42/45 (93,3) -0,8 (4,79) -0,5 (-20,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	12/15 (80,0) -2,3 (8,09) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; -2,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
andere	6/60 (10,0) -1,2 (2,93) 0,0 (-7,0; 1,0) (-7,0; 1,0)	3/45 (6,7) -2,0 (4,36) 0,0 (-7,0; 1,0) (-7,0; 1,0)	3/15 (20,0) -0,3 (0,58) 0,0 (-1,0; 0,0) (-1,0; 0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	17/60 (28,3) 0,1 (3,44) -1,0 (-4,0; 10,0) (-1,0; 1,0)	17/45 (37,8) 0,1 (3,44) -1,0 (-4,0; 10,0) (-1,0; 1,0)	0/15 (0,0) (n. b.) (n. b.) (n. b.)
Europa	43/60 (71,7) -1,6 (5,98) -1,0 (-20,0; 22,0) (-2,0; 0,0)	28/45 (62,2) -1,5 (5,34) 0,0 (-20,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	15/15 (100) -1,9 (7,22) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; -1,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	35/60 (58,3) -0,6 (3,84) -1,0 (-7,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	33/45 (73,3) -0,5 (3,93) -1,0 (-7,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	2/15 (13,3) -2,5 (0,71) -2,5 (-3,0; -2,0) (-3,0; -2,0)
Rivaroxaban	19/60 (31,7) -2,3 (3,48) -1,0 (-10,0; 3,0) (-3,0; 0,0)	9/45 (20,0) -1,0 (3,20) 0,0 (-8,0; 3,0) (-4,0; 1,0)	10/15 (66,7) -3,4 (3,47) -2,5 (-10,0; 0,0) (-8,0; 0,0)
Edoxaban	4/60 (6,7) 0,3 (17,75) -0,5 (-20,0; 22,0) (-20,0; 22,0)	2/45 (4,4) -7,5 (17,68) -7,5 (-20,0; 5,0) (-20,0; 5,0)	2/15 (13,3) 8,0 (19,80) 8,0 (-6,0; 22,0) (-6,0; 22,0)
Enoxaparin	2/60 (3,3) -3,0 (2,83) -3,0 (-5,0; -1,0) (-5,0; -1,0)	1/45 (2,2) -1,0 (n. b.) -1,0 (-1,0; -1,0) (n. b.)	1/15 (6,7) -5,0 (n. b.) -5,0 (-5,0; -5,0) (n. b.)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	-	-	-
intrakranielle Blutungen	60/60 (100) -1,1 (5,40) -1,0 (-20,0; 22,0) (-2,0; 0,0)	45/45 (100) -0,9 (4,73) 0,0 (-20,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	15/15 (100) -1,9 (7,22) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; -1,0)
andere Blutungen	-	-	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI	n/N Mean (SD) Median (Min; Max) Median 95 %-KI
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	35/60 (58,3) -0,1 (5,48) -1,0 (-7,0; 22,0) (-2,0; 0,0)	28/45 (62,2) -0,3 (4,09) -1,0 (-7,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	7/15 (46,7) 0,6 (9,73) -2,0 (-6,0; 22,0) (-6,0; 22,0)
< 50 ml/min	18/60 (30,0) -2,6 (5,59) -0,5 (-20,0; 6,0) (-5,0; 0,0)	14/45 (31,1) -2,3 (6,12) 0,0 (-20,0; 6,0) (-2,0; 1,0)	4/15 (26,7) -3,8 (3,50) -3,5 (-8,0; 0,0) (-8,0; 0,0)
fehlend	7/60 (11,7) -2,6 (3,60) -2,0 (-10,0; 1,0) (-10,0; 1,0)	3/45 (6,7) -0,3 (1,53) 0,0 (-2,0; 1,0) (-2,0; 1,0)	4/15 (26,7) -4,3 (3,95) -3,0 (-10,0; -1,0) (-10,0; -1,0)
<b>Generation</b>			
1	10/60 (16,7) -1,4 (1,17) -1,5 (-3,0; 0,0) (-3,0; 0,0)	7/45 (15,6) -1,0 (1,15) -1,0 (-3,0; 0,0) (-3,0; 0,0)	3/15 (20,0) -2,3 (0,58) -2,0 (-3,0; -2,0) (-3,0; -2,0)
2	50/60 (83,3) -1,1 (5,91) -1,0 (-20,0; 22,0) (-2,0; 0,0)	38/45 (84,4) -0,9 (5,13) 0,0 (-20,0; 13,0) (-2,0; 0,0)	12/15 (80,0) -1,8 (8,14) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; 0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	45/60 (75,0) -0,9 (4,73) 0,0 (-20,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	45/45 (100) -0,9 (4,73) 0,0 (-20,0; 13,0) (-1,0; 0,0)	-
hohe Dosis	15/60 (25,0) -1,9 (7,22) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; -1,0)	-	15/15 (100) -1,9 (7,22) -3,0 (-10,0; 22,0) (-6,0; -1,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA; 4 Studie (11): Tabelle 8.49 bis Tabelle 8.55. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale zu Baseline, nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	
<b>Binäre Analyse zur Veränderung der NIHSS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup></b>												
<b>Veränderung zu Baseline (nach 1 Stunde)</b>												
<b>Alter</b>												
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0)	-	-
65 – 75 Jahre	0/21 (0,0)	(83,9; 100,0)	0/16 (0,0)	(79,4; 100,0)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0)	21/21 (100,0)	(83,9; 100,0)	16/16 (100,0)	(79,4; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0)
$\geq 75$ Jahre	4/67 (6,0)	(1,7; 14,6)	2/51 (3,9)	(0,5; 13,5)	2/16 (12,5)	(1,6; 38,3)	63/67 (94,0)	(85,4; 98,3)	49/51 (96,1)	(86,5; 99,5)	14/16 (87,5)	(61,7; 98,4)
<b>Geschlecht</b>												
männlich	1/49 (2,0)	(0,1; 10,9)	0/40 (0,0)	(91,2; 100,0)	1/9 (11,1)	(0,3; 48,2)	48/49 (98,0)	(89,1; 99,9)	40/40 (100,0)	(91,2; 100,0)	8/9 (88,9)	(51,8; 99,7)
weiblich	3/41 (7,3)	(1,5; 19,9)	2/29 (6,9)	(0,8; 22,8)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5)	38/41 (92,7)	(80,1; 98,5)	27/29 (93,1)	(77,2; 99,2)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Abstammung</b>													
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwarz oder Afro-amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	4/90 (4,4)	(1,2; 11,0) (0,2; 8,7)	2/69 (2,9)	(0,4; 10,1) (0,0; 6,9)	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	86/90 (95,6)	(89,0; 98,8) (91,3; 99,8)	67/69 (97,1)	(89,9; 99,6) (93,1; 100,0)	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	
<b>Region</b>													
Nordamerika	0/24 (0,0)	(85,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/24 (0,0)	(85,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	24/24 (100,0)	(85,8; 100,0) (100,0; 100,0)	24/24 (100,0)	(85,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	
Europa	4/66 (6,1)	(1,7; 14,8) (0,3; 11,8)	2/45 (4,4)	(0,5; 15,1) (0,0; 10,5)	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	62/66 (93,9)	(85,2; 98,3) (88,2; 99,7)	43/45 (95,6)	(84,9; 99,5) (89,5; 100,0)	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	
<b>FXa-Inhibitor</b>													
Apixaban	4/57 (7,0)	(1,9; 17,0) (0,4; 13,6)	2/52 (3,8)	(0,5; 13,2) (0,0; 9,1)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	53/57 (93,0)	(83,0; 98,1) (86,4; 99,6)	50/52 (96,2)	(86,8; 99,5) (90,9; 100,0)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)	
Rivaroxaban	0/25 (0,0)	(86,3; 100,0) (100,0; 100,0)	0/13 (0,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	0/12 (0,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	25/25 (100,0)	(86,3; 100,0) (100,0; 100,0)	13/13 (100,0)	(75,3; 100,0) (100,0; 100,0)	12/12 (100,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	
Edoxaban	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
Enoxaparin	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>													
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	4/90 (4,4)	(1,2; 11,0) (0,2; 8,7)	2/69 (2,9)	(0,4; 10,1) (0,0; 6,9)	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	86/90 (95,6)	(89,0; 98,8) (91,3; 99,8)	67/69 (97,1)	(89,9; 99,6) (93,1; 100,0)	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>													
$\geq 50$ ml/min	0/49 (0,0)	(92,7; 100,0) (100,0; 100,0)	0/39 (0,0)	(91,0; 100,0) (100,0; 100,0)	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	49/49 (100,0)	(92,7; 100,0) (100,0; 100,0)	39/39 (100,0)	(91,0; 100,0) (100,0; 100,0)	10/10 (100,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
$< 50$ ml/min	3/32 (9,4)	(2,0; 25,0) (0,0; 19,5)	2/26 (7,7)	(0,9; 25,1) (0,0; 17,9)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	29/32 (90,6)	(75,0; 98,0) (80,5; 100,0)	24/26 (92,3)	(74,9; 99,1) (82,1; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)	
fehlend	1/9 (11,1)	(0,3; 48,2) (0,0; 31,6)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	8/9 (88,9)	(51,8; 99,7) (68,4; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)	
<b>Generation</b>													
1	0/12 (0,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	0/9 (0,0)	(66,4; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	12/12 (100,0)	(73,5; 100,0) (100,0; 100,0)	9/9 (100,0)	(66,4; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
2	4/78 (5,1)	(1,4; 12,6) (0,2; 10,0)	2/60 (3,3)	(0,4; 11,5) (0,0; 7,9)	2/18 (11,1)	(1,4; 34,7) (0,0; 25,6)	74/78 (94,9)	(87,4; 98,6) (90,0; 99,8)	58/60 (96,7)	(88,5; 99,6) (92,1; 100,0)	16/18 (88,9)	(65,3; 98,6) (74,4; 100,0)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>													
niedrige Dosis	2/69 (2,9)	(0,4; 10,1) (0,0; 6,9)	2/69 (2,9)	(0,4; 10,1) (0,0; 6,9)	-	-	67/69 (97,1)	(89,9; 99,6) (93,1; 100,0)	67/69 (97,1)	(89,9; 99,6) (93,1; 100,0)	-	-	
hohe Dosis	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	-	-	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	-	-	19/21 (90,5)	(69,6; 98,8) (77,9; 100,0)	
<b>Veränderung zu Baseline (nach 12 Stunden)</b>													
<b>Alter</b>													
< 65 Jahre	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)			1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	-	-	
65 – 75 Jahre	2/19 (10,5)	(1,3; 33,1) (0,0; 24,3)	1/13 (7,7)	(0,2; 36,0) (0,0; 22,2)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	17/19 (89,5)	(66,9; 98,7) (75,7; 100,0)	12/13 (92,3)	(64,0; 99,8) (77,8; 100,0)	5/6 (83,3)	(35,9; 99,6) (53,5; 100,0)	
$\geq 75$ Jahre	11/68 (16,2)	(8,4; 27,1) (7,4; 24,9)	8/52 (15,4)	(6,9; 28,1) (5,6; 25,2)	3/16 (18,8)	(4,0; 45,6) (0,0; 37,9)	57/68 (83,8)	(72,9; 91,6) (75,1; 92,6)	44/52 (84,6)	(71,9; 93,1) (74,8; 94,4)	13/16 (81,3)	(54,4; 96,0) (62,1; 100,0)	
<b>Geschlecht</b>													
männlich	8/49 (16,3)	(7,3; 29,7) (6,0; 26,7)	6/39 (15,4)	(5,9; 30,5) (4,1; 26,7)	2/10 (20,0)	(2,5; 55,6) (0,0; 44,8)	41/49 (83,7)	(70,3; 92,7) (73,3; 94,0)	33/39 (84,6)	(69,5; 94,1) (73,3; 95,9)	8/10 (80,0)	(44,4; 97,5) (55,2; 100,0)	
weiblich	6/40 (15,0)	(5,7; 29,8) (3,9; 26,1)	4/28 (14,3)	(4,0; 32,7) (1,3; 27,2)	2/12 (16,7)	(2,1; 48,4) (0,0; 37,8)	34/40 (85,0)	(70,2; 94,3) (73,9; 96,1)	24/28 (85,7)	(67,3; 96,0) (72,8; 98,7)	10/12 (83,3)	(51,6; 97,9) (62,2; 100,0)	
<b>Abstammung</b>													
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	14/89 (15,7)	(8,9; 25,0) (8,2; 23,3)	10/67 (14,9)	(7,4; 25,7) (6,4; 23,5)	4/22 (18,2)	(5,2; 40,3) (2,1; 34,3)	75/89 (84,3)	(75,0; 91,1) (76,7; 91,8)	57/67 (85,1)	(74,3; 92,6) (76,5; 93,6)	18/22 (81,8)	(59,7; 94,8) (65,7; 97,9)
<b>Region</b>												
Nordamerika	1/24 (4,2)	(0,1; 21,1) (0,0; 12,2)	1/24 (4,2)	(0,1; 21,1) (0,0; 12,2)			23/24 (95,8)	(78,9; 99,9) (87,8; 100,0)	23/24 (95,8)	(78,9; 99,9) (87,8; 100,0)	-	-
Europa	13/65 (20,0)	(11,1; 31,8) (10,3; 29,7)	9/43 (20,9)	(10,0; 36,0) (8,8; 33,1)	4/22 (18,2)	(5,2; 40,3) (2,1; 34,3)	52/65 (80,0)	(68,2; 88,9) (70,3; 89,7)	34/43 (79,1)	(64,0; 90,0) (66,9; 91,2)	18/22 (81,8)	(59,7; 94,8) (65,7; 97,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	9/55 (16,4)	(7,8; 28,8) (6,6; 26,1)	7/50 (14,0)	(5,8; 26,7) (4,4; 23,6)	2/5 (40,0)	(5,3; 85,3) (0,0; 82,9)	46/55 (83,6)	(71,2; 92,2) (73,9; 93,4)	43/50 (86,0)	(73,3; 94,2) (76,4; 95,6)	3/5 (60,0)	(14,7; 94,7) (17,1; 100,0)
Rivaroxaban	4/27 (14,8)	(4,2; 33,7) (1,4; 28,2)	2/14 (14,3)	(1,8; 42,8) (0,0; 32,6)	2/13 (15,4)	(1,9; 45,4) (0,0; 35,0)	23/27 (85,2)	(66,3; 95,8) (71,8; 98,6)	12/14 (85,7)	(57,2; 98,2) (67,4; 100,0)	11/13 (84,6)	(54,6; 98,1) (65,0; 100,0)
Edoxaban	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Enoxaparin	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>													
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	14/89 (15,7)	(8,9; 25,0) (8,2; 23,3)	10/67 (14,9)	(7,4; 25,7) (6,4; 23,5)	4/22 (18,2)	(5,2; 40,3) (2,1; 34,3)	75/89 (84,3)	(75,0; 91,1) (76,7; 91,8)	57/67 (85,1)	(74,3; 92,6) (76,5; 93,6)	18/22 (81,8)	(59,7; 94,8) (65,7; 97,9)	
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>													
$\geq 50$ ml/min	6/47 (12,8)	(4,8; 25,7) (3,2; 22,3)	6/37 (16,2)	(6,2; 32,0) (4,3; 28,1)	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	41/47 (87,2)	(74,3; 95,2) (77,7; 96,8)	31/37 (83,8)	(68,0; 93,8) (71,9; 95,7)	10/10 (100,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
$< 50$ ml/min	6/31 (19,4)	(7,5; 37,5) (5,4; 33,3)	4/25 (16,0)	(4,5; 36,1) (1,6; 30,4)	2/6 (33,3)	(4,3; 77,7) (0,0; 71,1)	25/31 (80,6)	(62,5; 92,5) (66,7; 94,6)	21/25 (84,0)	(63,9; 95,5) (69,6; 98,4)	4/6 (66,7)	(22,3; 95,7) (28,9; 100,0)	
fehlend	2/11 (18,2)	(2,3; 51,8) (0,0; 41,0)	0/5 (0,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/6 (33,3)	(4,3; 77,7) (0,0; 71,1)	9/11 (81,8)	(48,2; 97,7) (59,0; 100,0)	5/5 (100,0)	(47,8; 100,0) (100,0; 100,0)	4/6 (66,7)	(22,3; 95,7) (28,9; 100,0)	
<b>Generation</b>													
1	2/12 (16,7)	(2,1; 48,4) (0,0; 37,8)	2/9 (22,2)	(2,8; 60,0) (0,0; 49,4)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	10/12 (83,3)	(51,6; 97,9) (62,2; 100,0)	7/9 (77,8)	(40,0; 97,2) (50,6; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
2	12/77 (15,6)	(8,3; 25,6) (7,5; 23,7)	8/58 (13,8)	(6,1; 25,4) (4,9; 22,7)	4/19 (21,1)	(6,1; 45,6) (2,7; 39,4)	65/77 (84,4)	(74,4; 91,7) (76,3; 92,5)	50/58 (86,2)	(74,6; 93,9) (77,3; 95,1)	15/19 (78,9)	(54,4; 93,9) (60,6; 97,3)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Andexanet Dosierung</b>													
niedrige Dosis	10/67 (14,9)	(7,4; 25,7) (6,4; 23,5)	10/67 (14,9)	(7,4; 25,7) (6,4; 23,5)	-	-	57/67 (85,1)	(74,3; 92,6) (76,5; 93,6)	57/67 (85,1)	(74,3; 92,6) (76,5; 93,6)	-	-	
hohe Dosis	4/22 (18,2)	(5,2; 40,3) (2,1; 34,3)	-	-	4/22 (18,2)	(5,2; 40,3) (2,1; 34,3)	18/22 (81,8)	(59,7; 94,8) (65,7; 97,9)	-	-	18/22 (81,8)	(59,7; 94,8) (65,7; 97,9)	
<b>Veränderung zu Baseline (nach 30 Tagen)</b>													
<b>Alter</b>													
< 65 Jahre	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	-	-	
65 – 75 Jahre	2/15 (13,3)	(1,7; 40,5) (0,0; 30,5)	1/10 (10,0)	(0,3; 44,5) (0,0; 28,6)	1/5 (20,0)	(0,5; 71,6) (0,0; 55,1)	13/15 (86,7)	(59,5; 98,3) (69,5; 100,0)	9/10 (90,0)	(55,5; 99,7) (71,4; 100,0)	4/5 (80,0)	(28,4; 99,5) (44,9; 100,0)	
$\geq 75$ Jahre	3/43 (7,0)	(1,5; 19,1) (0,0; 14,6)	3/33 (9,1)	(1,9; 24,3) (0,0; 18,9)	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	40/43 (93,0)	(80,9; 98,5) (85,4; 100,0)	30/33 (90,9)	(75,7; 98,1) (81,1; 100,0)	10/10 (100,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
<b>Geschlecht</b>													
männlich	3/32 (9,4)	(2,0; 25,0) (0,0; 19,5)	3/26 (11,5)	(2,4; 30,2) (0,0; 23,8)	0/6 (0,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	29/32 (90,6)	(75,0; 98,0) (80,5; 100,0)	23/26 (88,5)	(69,8; 97,6) (76,2; 100,0)	6/6 (100,0)	(54,1; 100,0) (100,0; 100,0)	
weiblich	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	1/19 (5,3)	(0,1; 26,0) (0,0; 15,3)	1/9 (11,1)	(0,3; 48,2) (0,0; 31,6)	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	18/19 (94,7)	(74,0; 99,9) (84,7; 100,0)	8/9 (88,9)	(51,8; 99,7) (68,4; 100,0)	
<b>Abstammung</b>													
Weiß	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
Schwarz oder Afro-amerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
andere	5/60 (8,3)	(2,8; 18,4) (1,3; 15,3)	4/45 (8,9)	(2,5; 21,2) (0,6; 17,2)	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	55/60 (91,7)	(81,6; 97,2) (84,7; 98,7)	41/45 (91,1)	(78,8; 97,5) (82,8; 99,4)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)
<b>Region</b>												
Nordamerika	2/17 (11,8)	(1,5; 36,4) (0,0; 27,1)	2/17 (11,8)	(1,5; 36,4) (0,0; 27,1)	-	-	15/17 (88,2)	(63,6; 98,5) (72,9; 100,0)	15/17 (88,2)	(63,6; 98,5) (72,9; 100,0)	-	-
Europa	3/43 (7,0)	(1,5; 19,1) (0,0; 14,6)	2/28 (7,1)	(0,9; 23,5) (0,0; 16,7)	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	40/43 (93,0)	(80,9; 98,5) (85,4; 100,0)	26/28 (92,9)	(76,5; 99,1) (83,3; 100,0)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>												
Apixaban	3/35 (8,6)	(1,8; 23,1) (0,0; 17,8)	3/33 (9,1)	(1,9; 24,3) (0,0; 18,9)	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	32/35 (91,4)	(76,9; 98,2) (82,2; 100,0)	30/33 (90,9)	(75,7; 98,1) (81,1; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)
Rivaroxaban	0/19 (0,0)	(82,4; 100,0) (100,0; 100,0)	0/9 (0,0)	(66,4; 100,0) (100,0; 100,0)	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	19/19 (100,0)	(82,4; 100,0) (100,0; 100,0)	9/9 (100,0)	(66,4; 100,0) (100,0; 100,0)	10/10 (100,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)
Edoxaban	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	2/4 (50,0)	(6,8; 93,2) (1,0; 99,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)	1/2 (50,0)	(1,3; 98,7) (0,0; 100,0)
Enoxaparin	0/2 (0,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	0/1 (0,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	2/2 (100,0)	(15,8; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)	1/1 (100,0)	(2,5; 100,0) (100,0; 100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa												
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte						
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI
<b>Blutungsstellen</b>													
gastro-intestinale Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intrakranielle Blutungen	5/60 (8,3)	(2,8; 18,4) (1,3; 15,3)	4/45 (8,9)	(2,5; 21,2) (0,6; 17,2)	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	55/60 (91,7)	(81,6; 97,2) (84,7; 98,7)	41/45 (91,1)	(78,8; 97,5) (82,8; 99,4)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	
andere Blutungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>eGFR</b>													
$\geq 50$ ml/min	4/35 (11,4)	(3,2; 26,7) (0,9; 22,0)	3/28 (10,7)	(2,3; 28,2) (0,0; 22,2)	1/7 (14,3)	(0,4; 57,9) (0,0; 40,2)	31/35 (88,6)	(73,3; 96,8) (78,0; 99,1)	25/28 (89,3)	(71,8; 97,7) (77,8; 100,0)	6/7 (85,7)	(42,1; 99,6) (59,8; 100,0)	
$< 50$ ml/min	1/18 (5,6)	(0,1; 27,3) (0,0; 16,1)	1/14 (7,1)	(0,2; 33,9) (0,0; 20,6)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	17/18 (94,4)	(72,7; 99,9) (83,9; 100,0)	13/14 (92,9)	(66,1; 99,8) (79,4; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	
fehlend	0/7 (0,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/4 (0,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	7/7 (100,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	4/4 (100,0)	(39,8; 100,0) (100,0; 100,0)	
<b>Generation</b>													
1	0/10 (0,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	0/7 (0,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	10/10 (100,0)	(69,2; 100,0) (100,0; 100,0)	7/7 (100,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)	3/3 (100,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)	
2	5/50 (10,0)	(3,3; 21,8) (1,7; 18,3)	4/38 (10,5)	(2,9; 24,8) (0,8; 20,3)	1/12 (8,3)	(0,2; 38,5) (0,0; 24,0)	45/50 (90,0)	(78,2; 96,7) (81,7; 98,3)	34/38 (89,5)	(75,2; 97,1) (79,7; 99,2)	11/12 (91,7)	(61,5; 99,8) (76,0; 100,0)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Andexanet alfa											
	Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $\geq 4$ Punkte						Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des NIHSS um $< 4$ Punkte					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>		Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI/ Wald 95 %-KI	
<b>Andexanet Dosierung</b>												
niedrige Dosis	4/45 (8,9)	(2,5; 21,2) (0,6; 17,2)	4/45 (8,9)	(2,5; 21,2) (0,6; 17,2)	-	-	41/45 (91,1)	(78,8; 97,5) (82,8; 99,4)	41/45 (91,1)	(78,8; 97,5) (82,8; 99,4)	-	-
hohe Dosis	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	-	-	1/15 (6,7)	(0,2; 31,9) (0,0; 19,3)	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)	-	-	14/15 (93,3)	(68,1; 99,8) (80,7; 100,0)
<p>Eine Erhöhung der NIHSS um vier oder mehr Punkte wird als Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer bewertet (4).</p> <p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Eingeschlossen sind nur Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen. Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.56 bis Tabelle 8.61.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Notwendigkeit von Bluttransfusionen****Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusion erhalten haben**

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI
<b>Anzahl an Patienten; die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben<sup>a</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	13/38 (34,2)	(19,6; 51,4) (19,1; 49,3)	11/29 (37,9)	(20,7; 57,7) (20,3; 55,6)	2/9 (22,2)	(2,8; 60,0) (0,0; 49,4)
65 – 75 Jahre	26/95 (27,4)	(18,7; 37,5) (18,4; 36,3)	24/81 (29,6)	(20,0; 40,8) (19,7; 39,6)	2/14 (14,3)	(1,8; 42,8) (0,0; 32,6)
≥ 75 Jahre	38/219 (17,4)	(12,6; 23,0) (12,3; 22,4)	30/187 (16,0)	(11,1; 22,1) (10,8; 21,3)	8/32 (25,0)	(11,5; 43,4) (10,0; 40,0)
<b>Geschlecht</b>						
männlich	40/187 (21,4)	(15,7; 28,0) (15,5; 27,3)	34/160 (21,3)	(15,2; 28,4) (14,9; 27,6)	6/27 (22,2)	(8,6; 42,3) (6,5; 37,9)
weiblich	37/165 (22,4)	(16,3; 29,6) (16,1; 28,8)	31/137 (22,6)	(15,9; 30,6) (15,6; 29,6)	6/28 (21,4)	(8,3; 41,0) (6,2; 36,6)
<b>Abstammung</b>						
Weiß	63/307 (20,5)	(16,1; 25,5) (16,0; 25,0)	52/259 (20,1)	(15,4; 25,5) (15,2; 25,0)	11/48 (22,9)	(12,0; 37,3) (11,0; 34,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	13/29 (44,8)	(26,4; 64,3) (26,7; 62,9)	12/25 (48,0)	(27,8; 68,7) (28,4; 67,6)	1/4 (25,0)	(0,6; 80,6) (0,0; 67,4)
andere	1/16 (6,3)	(0,2; 30,2) (0,0; 18,1)	1/13 (7,7)	(0,2; 36,0) (0,0; 22,2)	0/3 (0,0)	(29,2; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Region</b>						
Nordamerika	51/212 (24,1)	(18,5; 30,4) (18,3; 29,8)	44/193 (22,8)	(17,1; 29,4) (16,9; 28,7)	7/19 (36,8)	(16,3; 61,6) (15,2; 58,5)
Europa	26/140 (18,6)	(12,5; 26,0) (12,1; 25,0)	21/104 (20,2)	(13,0; 29,2) (12,5; 27,9)	5/36 (13,9)	(4,7; 29,5) (2,6; 25,2)
<b>FXa-Inhibitor</b>						
Apixaban	31/194 (16,0)	(11,1; 21,9) (10,8; 21,1)	31/187 (16,6)	(11,6; 22,7) (11,2; 21,9)	0/7 (0,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)

	Andexanet alfa					
	Gesamt		niedrige Dosierung <sup>b</sup>		hohe Dosierung <sup>b</sup>	
	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI	n/N (%)	exakter 95 %-KI Wald 95 %-KI
Rivaroxaban	39/128 (30,5)	(22,6; 39,2) (22,5; 38,4)	32/100 (32,0)	(23,0; 42,1) (22,9; 41,1)	7/28 (25,0)	(10,7; 44,9) (9,0; 41,0)
Edoxaban	3/10 (30,0)	(6,7; 65,2) (1,6; 58,4)	1/4 (25,0)	(0,6; 80,6) (0,0; 67,4)	2/6 (33,3)	(4,3; 77,7) (0,0; 71,1)
Enoxaparin	4/20 (20,0)	(5,7; 43,7) (2,5; 37,5)	1/6 (16,7)	(0,4; 64,1) (0,0; 46,5)	3/14 (21,4)	(4,7; 50,8) (0,0; 42,9)
<b>Blutungsstellen</b>						
gastrointestinale Blutungen	58/90 (64,4)	(53,7; 74,3) (54,6; 74,3)	48/74 (64,9)	(52,9; 75,6) (54,0; 75,7)	10/16 (62,5)	(35,4; 84,8) (38,8; 86,2)
intrakranielle Blutungen	5/227 (2,2)	(0,7; 5,1) (0,3; 4,1)	5/191 (2,6)	(0,9; 6,0) (0,4; 4,9)	0/36 (0,0)	(90,3; 100,0) (100,0; 100,0)
andere Blutungen	14/35 (40,0)	(23,9; 57,9) (23,8; 56,2)	12/32 (37,5)	(21,1; 56,3) (20,7; 54,3)	2/3 (66,7)	(9,4; 99,2) (13,3; 100,0)
<b>eGFR</b>						
≥ 50 ml/min	44/213 (20,7)	(15,4; 26,7) (15,2; 26,1)	38/183 (20,8)	(15,1; 27,4) (14,9; 26,6)	6/30 (20,0)	(7,7; 38,6) (5,7; 34,3)
< 50 ml/min	31/118 (26,3)	(18,6; 35,2) (18,3; 34,2)	25/100 (25,0)	(16,9; 34,7) (16,5; 33,5)	6/18 (33,3)	(13,3; 59,0) (11,6; 55,1)
fehlend	2/21 (9,5)	(1,2; 30,4) (0,0; 22,1)	2/14 (14,3)	(1,8; 42,8) (0,0; 32,6)	0/7 (0,0)	(59,0; 100,0) (100,0; 100,0)
<b>Generation</b>						
1	62/236 (26,3)	(20,8; 32,4) (20,7; 31,9)	52/206 (25,2)	(19,5; 31,7) (19,3; 31,2)	10/30 (33,3)	(17,3; 52,8) (16,5; 50,2)
2	15/116 (12,9)	(7,4; 20,4) (6,8; 19,0)	13/91 (14,3)	(7,8; 23,2) (7,1; 21,5)	2/25 (8,0)	(1,0; 26,0) (0,0; 18,6)
<b>Andexanet Dosierung</b>						
niedrige Dosis	65/297 (21,9)	(17,3; 27,0) (17,2; 26,6)	65/297 (21,9)	(17,3; 27,0) (17,2; 26,6)		
hohe Dosis	12/55 (21,8)	(11,8; 35,0) (10,9; 32,7)			12/55 (21,8)	(11,8; 35,0) (10,9; 32,7)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.62.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Transfusion durchgeführt werden

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden<sup>a</sup></b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	10/62 (16,1) 2,1 (1,20) 2,0 (1,0; 4,0) (1,0; 4,0)	9/53 (17,0) 2,1 (1,27) 2,0 (1,0; 4,0) (1,0; 4,0)	1/9 (11,1) 2,0 (n. b.) 2,0 (2,0; 2,0) (n. b.)
65 – 75 Jahre	20/62 (32,3) 1,7 (0,88) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	18/53 (34,0) 1,6 (0,86) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	2/9 (22,2) 2,5 (0,71) 2,5 (2,0; 3,0) (2,0; 3,0)
≥ 75 Jahre	32/62 (51,6) 1,6 (0,88) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	26/53 (49,1) 1,6 (0,90) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	6/9 (66,7) 1,3 (0,82) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	32/62 (51,6) 1,8 (0,91) 1,5 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	28/53 (52,8) 1,8 (0,89) 1,5 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	4/9 (44,4) 2,0 (1,15) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
weiblich	30/62 (48,4) 1,6 (0,97) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	25/53 (47,2) 1,6 (1,04) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	5/9 (55,6) 1,4 (0,55) 1,0 (1,0; 2,0) (1,0; 2,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Abstammung</b>			
Weiß	52/62 (83,9) 1,8 (0,97) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	44/53 (83,0) 1,8 (0,99) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	8/9 (88,9) 1,6 (0,92) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	10/62 (16,1) 1,3 (0,67) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 2,0)	9/53 (17,0) 1,2 (0,67) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 1,0)	1/9 (11,1) 2,0 (n. b.) 2,0 (2,0; 2,0) (n. b.)
andere	-	-	-
<b>Region</b>			
Nordamerika	40/62 (64,5) 1,7 (0,91) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	35/53 (66,0) 1,7 (0,93) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	5/9 (55,6) 1,8 (0,84) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
Europa	22/62 (35,5) 1,6 (1,00) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	18/53 (34,0) 1,7 (1,03) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	4/9 (44,4) 1,5 (1,00) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	25/62 (40,3) 1,6 (0,86) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	25/53 (47,2) 1,6 (0,86) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	-
Rivaroxaban	32/62 (51,6) 1,6 (1,01) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	27/53 (50,9) 1,7 (1,04) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	5/9 (55,6) 1,4 (0,89) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
Edoxaban	3/62 (4,8) 2,3 (1,15) 3,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)	1/53 (1,9) 3,0 (n. b.) 3,0 (3,0; 3,0) (n. b.)	2/9 (22,2) 2,0 (1,41) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
Enoxaparin	2/62 (3,2) 2,0 (0,00) 2,0 (2,0; 2,0) (2,0; 2,0)	-	2/9 (22,2) 2,0 (0,00) 2,0 (2,0; 2,0) (2,0; 2,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	54/62 (87,1) 1,7 (0,97) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	45/53 (84,9) 1,8 (1,00) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	9/9 (100) 1,7 (0,87) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
intrakranielle Blutungen	1/62 (1,6) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)	1/53 (1,9) 1,0 (n. b.) 1,0 (1,0; 1,0) (n. b.)	-
andere Blutungen	7/62 (11,3) 1,3 (0,49) 1,0 (1,0; 2,0) (1,0; 2,0)	7/53 (13,2) 1,3 (0,49) 1,0 (1,0; 2,0) (1,0; 2,0)	-
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	34/62 (54,8) 1,6 (0,88) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	30/53 (56,6) 1,6 (0,89) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	4/9 (44,4) 2,0 (0,82) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
< 50 ml/min	27/62 (43,5) 1,7 (1,03) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	22/53 (41,5) 1,8 (1,07) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 3,0)	5/9 (55,6) 1,4 (0,89) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
fehlend	1/62 (1,6) 2,0 (n. b.) 2,0 (2,0; 2,0) (n. b.)	1/53 (1,9) 2,0 (n. b.) 2,0 (2,0; 2,0) (n. b.)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]	n/N Mittelwert (SD) Median (Min; Max) Median [95 %-KI]
<b>Generation</b>			
1	47/62 (75,8) 1,7 (0,89) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	40/53 (75,5) 1,6 (0,90) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	7/9 (77,8) 1,9 (0,90) 2,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
2	15/62 (24,2) 1,7 (1,10) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	13/53 (24,5) 1,8 (1,14) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 3,0)	2/9 (22,2) 1,0 (0,00) 1,0 (1,0; 1,0) (1,0; 1,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	53/62 (85,5) 1,7 (0,96) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	53/53 (100) 1,7 (0,96) 1,0 (1,0; 4,0) (1,0; 2,0)	-
hohe Dosis	9/62 (14,5) 1,7 (0,87) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)	-	9/9 (100) 1,7 (0,87) 1,0 (1,0; 3,0) (1,0; 3,0)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.63.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Nebenwirkungen****Übersicht über unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Übersicht über unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Übersicht über unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></b>			
<b>jegliche UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	21/38 (55,3)	16/29 (55,2)	5/9 (55,6)
65 – 75 Jahre	62/95 (65,3)	51/81 (63,0)	11/14 (78,6)
≥ 75 Jahre	167/219 (76,3)	141/187 (75,4)	26/32 (81,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	129/187 (69,0)	112/160 (70,0)	17/27 (63,0)
weiblich	121/165 (73,3)	96/137 (70,1)	25/28 (89,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	224/307 (73,0)	186/259 (71,8)	38/48 (79,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	13/29 (44,8)	12/25 (48,0)	1/4 (25,0)
Andere	13/16 (81,3)	10/13 (76,9)	3/3 (100,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	142/212 (67,0)	127/193 (65,8)	15/19 (78,9)
Europa	108/140 (77,1)	81/104 (77,9)	27/36 (75,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	147/194 (75,8)	142/187 (75,9)	5/7 (71,4)
Rivaroxaban	80/128 (62,5)	58/100 (58,0)	22/28 (78,6)
Edoxaban	9/10 (90,0)	4/4 (100,0)	5/6 (83,3)
Enoxaparin	14/20 (70,0)	4/6 (66,7)	10/14 (71,4)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	53/90 (58,9)	43/74 (58,1)	10/16 (62,5)
intrazerebrale Blutungen	172/227 (75,8)	143/191 (74,9)	29/36 (80,6)
andere Blutungen	25/35 (71,4)	22/32 (68,8)	3/3 (100,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	147/213 (69,0)	126/183 (68,9)	21/30 (70,0)
< 50 ml/min	88/118 (74,6)	72/100 (72,0)	16/18 (88,9)
Fehlend	15/21 (71,4)	10/14 (71,4)	5/7 (71,4)
<b>Generation</b>			
1	160/236 (67,8)	138/206 (67,0)	22/30 (73,3)
2	90/116 (77,6)	70/91 (76,9)	20/25 (80,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	208/297 (70,0)	208/297 (70,0)	-
hohe Dosis	42/55 (76,4)	-	42/55 (76,4)
<b>jegliche SUE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	10/38 (26,3)	8/29 (27,6)	2/9 (22,2)
65 – 75 Jahre	38/95 (40,0)	32/81 (39,5)	6/14 (42,9)
≥ 75 Jahre	96/219 (43,8)	81/187 (43,3)	15/32 (46,9)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	78/187 (41,7)	70/160 (43,8)	8/27 (29,6)
weiblich	66/165 (40,0)	51/137 (37,2)	15/28 (53,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	128/307 (41,7)	107/259 (41,3)	21/48 (43,8)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	10/29 (34,5)	9/25 (36,0)	1/4 (25,0)
Andere	6/16 (37,5)	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	81/212 (38,2)	73/193 (37,8)	8/19 (42,1)
Europa	63/140 (45,0)	48/104 (46,2)	15/36 (41,7)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	85/194 (43,8)	81/187 (43,3)	4/7 (57,1)
Rivaroxaban	48/128 (37,5)	37/100 (37,0)	11/28 (39,3)
Edoxaban	4/10 (40,0)	1/4 (25,0)	3/6 (50,0)
Enoxaparin	7/20 (35,0)	2/6 (33,3)	5/14 (35,7)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	36/90 (40,0)	30/74 (40,5)	6/16 (37,5)
intrazerebrale Blutungen	92/227 (40,5)	77/191 (40,3)	15/36 (41,7)
andere Blutungen	16/35 (45,7)	14/32 (43,8)	2/3 (66,7)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	79/213 (37,1)	70/183 (38,3)	9/30 (30,0)
< 50 ml/min	55/118 (46,6)	44/100 (44,0)	11/18 (61,1)
Fehlend	10/21 (47,6)	7/14 (50,0)	3/7 (42,9)
<b>Generation</b>			
1	91/236 (38,6)	80/206 (38,8)	11/30 (36,7)
2	53/116 (45,7)	41/91 (45,1)	12/25 (48,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	121/297 (40,7)	121/297 (40,7)	-
hohe Dosis	23/55 (41,8)	-	23/55 (41,8)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>leichte UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	11/38 (28,9)	6/29 (20,7)	5/9 (55,6)
65 – 75 Jahre	38/95 (40,0)	31/81 (38,3)	7/14 (50,0)
≥ 75 Jahre	88/219 (40,2)	76/187 (40,6)	12/32 (37,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	66/187 (35,3)	56/160 (35,0)	10/27 (37,0)
weiblich	71/165 (43,0)	57/137 (41,6)	14/28 (50,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	120/307 (39,1)	99/259 (38,2)	21/48 (43,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8/29 (27,6)	7/25 (28,0)	1/4 (25,0)
Andere	9/16 (56,3)	7/13 (53,8)	2/3 (66,7)
<b>Region</b>			
Nordamerika	86/212 (40,6)	76/193 (39,4)	10/19 (52,6)
Europa	51/140 (36,4)	37/104 (35,6)	14/36 (38,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	81/194 (41,8)	80/187 (42,8)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	39/128 (30,5)	26/100 (26,0)	13/28 (46,4)
Edoxaban	5/10 (50,0)	3/4 (75,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	12/20 (60,0)	4/6 (66,7)	8/14 (57,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	24/90 (26,7)	18/74 (24,3)	6/16 (37,5)
intrazerebrale Blutungen	101/227 (44,5)	85/191 (44,5)	16/36 (44,4)
andere Blutungen	12/35 (34,3)	10/32 (31,3)	2/3 (66,7)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	80/213 (37,6)	67/183 (36,6)	13/30 (43,3)
< 50 ml/min	49/118 (41,5)	42/100 (42,0)	7/18 (38,9)
Fehlend	8/21 (38,1)	4/14 (28,6)	4/7 (57,1)
<b>Generation</b>			
1	94/236 (39,8)	79/206 (38,3)	15/30 (50,0)
2	43/116 (37,1)	34/91 (37,4)	9/25 (36,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	113/297 (38,0)	113/297 (38,0)	-
hohe Dosis	24/55 (43,6)	-	24/55 (43,6)
<b>moderate UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	10/38 (26,3)	7/29 (24,1)	3/9 (33,3)
65 – 75 Jahre	31/95 (32,6)	26/81 (32,1)	5/14 (35,7)
≥ 75 Jahre	72/219 (32,9)	63/187 (33,7)	9/32 (28,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	60/187 (32,1)	55/160 (34,4)	5/27 (18,5)
weiblich	53/165 (32,1)	41/137 (29,9)	12/28 (42,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	100/307 (32,6)	86/259 (33,2)	14/48 (29,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/29 (20,7)	5/25 (20,0)	1/4 (25,0)
Andere	7/16 (43,8)	5/13 (38,5)	2/3 (66,7)
<b>Region</b>			
Nordamerika	68/212 (32,1)	62/193 (32,1)	6/19 (31,6)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Europa	45/140 (32,1)	34/104 (32,7)	11/36 (30,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	69/194 (35,6)	67/187 (35,8)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	34/128 (26,6)	24/100 (24,0)	10/28 (35,7)
Edoxaban	5/10 (50,0)	2/4 (50,0)	3/6 (50,0)
Enoxaparin	5/20 (25,0)	3/6 (50,0)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	21/90 (23,3)	18/74 (24,3)	3/16 (18,8)
intrazerebrale Blutungen	80/227 (35,2)	67/191 (35,1)	13/36 (36,1)
andere Blutungen	12/35 (34,3)	11/32 (34,4)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	72/213 (33,8)	61/183 (33,3)	11/30 (36,7)
< 50 ml/min	35/118 (29,7)	31/100 (31,0)	4/18 (22,2)
Fehlend	6/21 (28,6)	4/14 (28,6)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	66/236 (28,0)	58/206 (28,2)	8/30 (26,7)
2	47/116 (40,5)	38/91 (41,8)	9/25 (36,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	96/297 (32,3)	96/297 (32,3)	-
hohe Dosis	17/55 (30,9)	-	17/55 (30,9)
<b>schwere UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	4/38 (10,5)	3/29 (10,3)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	14/95 (14,7)	11/81 (13,6)	3/14 (21,4)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
≥ 75 Jahre	39/219 (17,8)	35/187 (18,7)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	27/187 (14,4)	23/160 (14,4)	4/27 (14,8)
weiblich	30/165 (18,2)	26/137 (19,0)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	51/307 (16,6)	43/259 (16,6)	8/48 (16,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
Andere	4/16 (25,0)	4/13 (30,8)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	36/212 (17,0)	34/193 (17,6)	2/19 (10,5)
Europa	21/140 (15,0)	15/104 (14,4)	6/36 (16,7)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	32/194 (16,5)	32/187 (17,1)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	17/128 (13,3)	14/100 (14,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	3/10 (30,0)	1/4 (25,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	5/20 (25,0)	2/6 (33,3)	3/14 (21,4)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	14/90 (15,6)	11/74 (14,9)	3/16 (18,8)
intrazerebrale Blutungen	35/227 (15,4)	31/191 (16,2)	4/36 (11,1)
andere Blutungen	8/35 (22,9)	7/32 (21,9)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	28/213 (13,1)	25/183 (13,7)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	27/118 (22,9)	22/100 (22,0)	5/18 (27,8)
Fehlend	2/21 (9,5)	2/14 (14,3)	0/7 (0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Generation</b>			
1	38/236 (16,1)	33/206 (16,0)	5/30 (16,7)
2	19/116 (16,4)	16/91 (17,6)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	49/297 (16,5)	49/297 (16,5)	-
hohe Dosis	8/55 (14,5)	--	8/55 (14,5)
<b>lebensbedrohliche UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	5/38 (13,2)	5/29 (17,2)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	9/95 (9,5)	6/81 (7,4)	3/14 (21,4)
≥ 75 Jahre	20/219 (9,1)	17/187 (9,1)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	16/187 (8,6)	13/160 (8,1)	3/27 (11,1)
weiblich	18/165 (10,9)	15/137 (10,9)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	29/307 (9,4)	24/259 (9,3)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	3/25 (12,0)	0/4 (0,0)
Andere	2/16 (12,5)	1/13 (7,7)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	20/212 (9,4)	17/193 (8,8)	3/19 (15,8)
Europa	14/140 (10,0)	11/104 (10,6)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	19/194 (9,8)	18/187 (9,6)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	13/128 (10,2)	10/100 (10,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	8/90 (8,9)	7/74 (9,5)	1/16 (6,3)
intrazerebrale Blutungen	20/227 (8,8)	16/191 (8,4)	4/36 (11,1)
andere Blutungen	6/35 (17,1)	5/32 (15,6)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	17/213 (8,0)	15/183 (8,2)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	13/118 (11,0)	11/100 (11,0)	2/18 (11,1)
Fehlend	4/21 (19,0)	2/14 (14,3)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	25/236 (10,6)	22/206 (10,7)	3/30 (10,0)
2	9/116 (7,8)	6/91 (6,6)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	28/297 (9,4)	28/297 (9,4)	-
hohe Dosis	6/55 (10,9)	-	6/55 (10,9)
<b>tödliche UE</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	2/29 (6,9)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	7/81 (8,6)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	44/219 (20,1)	38/187 (20,3)	6/32 (18,8)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	30/187 (16,0)	27/160 (16,9)	3/27 (11,1)
weiblich	24/165 (14,5)	20/137 (14,6)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	49/307 (16,0)	42/259 (16,2)	7/48 (14,6)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
Andere	4/16 (25,0)	4/13 (30,8)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	23/212 (10,8)	22/193 (11,4)	1/19 (5,3)
Europa	31/140 (22,1)	25/104 (24,0)	6/36 (16,7)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	37/194 (19,1)	33/187 (17,6)	4/7 (57,1)
Rivaroxaban	15/128 (11,7)	13/100 (13,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	12/90 (13,3)	11/74 (14,9)	1/16 (6,3)
intrazerebrale Blutungen	37/227 (16,3)	31/191 (16,2)	6/36 (16,7)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	26/213 (12,2)	24/183 (13,1)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	24/118 (20,3)	20/100 (20,0)	4/18 (22,2)
Fehlend	4/21 (19,0)	3/14 (21,4)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	33/236 (14,0)	31/206 (15,0)	2/30 (6,7)
2	21/116 (18,1)	16/91 (17,6)	5/25 (20,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	47/297 (15,8)	47/297 (15,8)	-
hohe Dosis	7/55 (12,7)	-	7/55 (12,7)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	0/38 (0,0)	0/29 (0,0)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	0/95 (0,0)	0/81 (0,0)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	2/219 (0,9)	2/187 (1,1)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	2/187 (1,1)	2/160 (1,3)	0/27 (0,0)
weiblich	0/165 (0,0)	0/137 (0,0)	0/28 (0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	2/307 (0,7)	2/259 (0,8)	0/48 (0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
Andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	1/212 (0,5)	1/193 (0,5)	0/19 (0,0)
Europa	1/140 (0,7)	1/104 (1,0)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	2/194 (1,0)	2/187 (1,1)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	0/128 (0,0)	0/100 (0,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrazerebrale Blutungen	1/227 (0,4)	1/191 (0,5)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	0/35 (0,0)	0/32 (0,0)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	1/213 (0,5)	1/183 (0,5)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	1/118 (0,8)	1/100 (1,0)	0/18 (0,0)
Fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	2/236 (0,8)	2/206 (1,0)	0/30 (0,0)
2	0/116 (0,0)	0/91 (0,0)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	2/297 (0,7)	2/297 (0,7)	-
hohe Dosis	0/55 (0,0)	-	0/55 (0,0)
<b>UE, die zum Tod führen</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	2/29 (6,9)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	7/81 (8,6)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	44/219 (20,1)	38/187 (20,3)	6/32 (18,8)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	30/187 (16,0)	27/160 (16,9)	3/27 (11,1)
weiblich	24/165 (14,5)	20/137 (14,6)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	49/307 (16,0)	42/259 (16,2)	7/48 (14,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
Andere	4/16 (25,0)	4/13 (30,8)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	23/212 (10,8)	22/193 (11,4)	1/19 (5,3)
Europa	31/140 (22,1)	25/104 (24,0)	6/36 (16,7)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	37/194 (19,1)	33/187 (17,6)	4/7 (57,1)
Rivaroxaban	15/128 (11,7)	13/100 (13,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	12/90 (13,3)	11/74 (14,9)	1/16 (6,3)
intrazerebrale Blutungen	37/227 (16,3)	31/191 (16,2)	6/36 (16,7)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	26/213 (12,2)	24/183 (13,1)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	24/118 (20,3)	20/100 (20,0)	4/18 (22,2)
Fehlend	4/21 (19,0)	3/14 (21,4)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	33/236 (14,0)	31/206 (15,0)	2/30 (6,7)
2	21/116 (18,1)	16/91 (17,6)	5/25 (20,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	47/297 (15,8)	47/297 (15,8)	-
hohe Dosis	7/55 (12,7)	-	7/55 (12,7)
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	6/38 (15,8)	5/29 (17,2)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	4/81 (4,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	24/219 (11,0)	19/187 (10,2)	5/32 (15,6)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	18/187 (9,6)	16/160 (10,0)	2/27 (7,4)
weiblich	17/165 (10,3)	12/137 (8,8)	5/28 (17,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	31/307 (10,1)	24/259 (9,3)	7/48 (14,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	3/25 (12,0)	0/4 (0,0)
Andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	22/212 (10,4)	19/193 (9,8)	3/19 (15,8)
Europa	13/140 (9,3)	9/104 (8,7)	4/36 (11,1)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	16/194 (8,2)	16/187 (8,6)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	17/128 (13,3)	12/100 (12,0)	5/28 (17,9)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	4/74 (5,4)	2/16 (12,5)
intrazerebrale Blutungen	22/227 (9,7)	19/191 (9,9)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	7/35 (20,0)	5/32 (15,6)	2/3 (66,7)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	20/213 (9,4)	16/183 (8,7)	4/30 (13,3)
< 50 ml/min	15/118 (12,7)	12/100 (12,0)	3/18 (16,7)
Fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Generation</b>			
1	26/236 (11,0)	22/206 (10,7)	4/30 (13,3)
2	9/116 (7,8)	6/91 (6,6)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	28/297 (9,4)	28/297 (9,4)	-
hohe Dosis	7/55 (12,7)	-	7/55 (12,7)
<b>thrombotische Ereignisse</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	6/38 (15,8)	5/29 (17,2)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	4/81 (4,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	23/219 (10,5)	18/187 (9,6)	5/32 (15,6)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	17/187 (9,1)	15/160 (9,4)	2/27 (7,4)
weiblich	17/165 (10,3)	12/137 (8,8)	5/28 (17,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	30/307 (9,8)	23/259 (8,9)	7/48 (14,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	3/25 (12,0)	0/4 (0,0)
Andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	22/212 (10,4)	19/193 (9,8)	3/19 (15,8)
Europa	12/140 (8,6)	8/104 (7,7)	4/36 (11,1)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	15/194 (7,7)	15/187 (8,0)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	17/128 (13,3)	12/100 (12,0)	5/28 (17,9)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	4/74 (5,4)	2/16 (12,5)
intrazerebrale Blutungen	21/227 (9,3)	18/191 (9,4)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	7/35 (20,0)	5/32 (15,6)	2/3 (66,7)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	20/213 (9,4)	16/183 (8,7)	4/30 (13,3)
< 50 ml/min	14/118 (11,9)	11/100 (11,0)	3/18 (16,7)
Fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	25/236 (10,6)	21/206 (10,2)	4/30 (13,3)
2	9/116 (7,8)	6/91 (6,6)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	27/297 (9,1)	27/297 (9,1)	-
hohe Dosis	7/55 (12,7)	-	7/55 (12,7)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.64 bis Tabelle 8.73.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert,</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 5\%</math>) UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	7/38 (18,4)	6/29 (20,7)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	17/95 (17,9)	12/81 (14,8)	5/14 (35,7)
$\geq 75$ Jahre	55/219 (25,1)	49/187 (26,2)	6/32 (18,8)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	31/187 (16,6)	29/160 (18,1)	2/27 (7,4)
weiblich	48/165 (29,1)	38/137 (27,7)	10/28 (35,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	70/307 (22,8)	61/259 (23,6)	9/48 (18,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	2/25 (8,0)	1/4 (25,0)
andere	6/16 (37,5)	4/13 (30,8)	2/3 (66,7)
<b>Region</b>			
Nordamerika	39/212 (18,4)	35/193 (18,1)	4/19 (21,1)
Europa	40/140 (28,6)	32/104 (30,8)	8/36 (22,2)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	49/194 (25,3)	48/187 (25,7)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	26/128 (20,3)	19/100 (19,0)	7/28 (25,0)
Edoxaban	2/10 (20,0)	0/4 (0,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	0/6 (0,0)	2/14 (14,3)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	13/90 (14,4)	12/74 (16,2)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	55/227 (24,2)	45/191 (23,6)	10/36 (27,8)
andere Blutungen	11/35 (31,4)	10/32 (31,3)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	43/213 (20,2)	37/183 (20,2)	6/30 (20,0)
< 50 ml/min	33/118 (28,0)	28/100 (28,0)	5/18 (27,8)
fehlend	3/21 (14,3)	2/14 (14,3)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	51/236 (21,6)	47/206 (22,8)	4/30 (13,3)
2	28/116 (24,1)	20/91 (22,0)	8/25 (32,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	67/297 (22,6)	67/297 (22,6)	-
hohe Dosis	12/55 (21,8)	-	12/55 (21,8)
<b>Harnwegsinfektion (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	5/81 (6,2)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	22/219 (10,0)	21/187 (11,2)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	6/160 (3,8)	0/27 (0,0)
weiblich	25/165 (15,2)	22/137 (16,1)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	27/307 (8,8)	25/259 (9,7)	2/48 (4,2)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	1/13 (7,7)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	17/212 (8,0)	16/193 (8,3)	1/19 (5,3)
Europa	14/140 (10,0)	12/104 (11,5)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	19/194 (9,8)	18/187 (9,6)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	12/128 (9,4)	10/100 (10,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	6/74 (8,1)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	20/227 (8,8)	17/191 (8,9)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	18/213 (8,5)	16/183 (8,7)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	13/118 (11,0)	12/100 (12,0)	1/18 (5,6)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	22/236 (9,3)	20/206 (9,7)	2/30 (6,7)
2	9/116 (7,8)	8/91 (8,8)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	28/297 (9,4)	28/297 (9,4)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Pneumonie (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	6/95 (6,3)	4/81 (4,9)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	14/219 (6,4)	13/187 (7,0)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	10/187 (5,3)	9/160 (5,6)	1/27 (3,7)
weiblich	11/165 (6,7)	9/137 (6,6)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	19/307 (6,2)	17/259 (6,6)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	0/13 (0,0)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	12/212 (5,7)	11/193 (5,7)	1/19 (5,3)
Europa	9/140 (6,4)	7/104 (6,7)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	13/194 (6,7)	13/187 (7,0)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	8/128 (6,3)	5/100 (5,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	6/74 (8,1)	0/16 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
intrakranielle Blutungen	14/227 (6,2)	11/191 (5,8)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	10/183 (5,5)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	8/118 (6,8)	7/100 (7,0)	1/18 (5,6)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	12/206 (5,8)	0/30 (0,0)
2	9/116 (7,8)	6/91 (6,6)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	18/297 (6,1)	18/297 (6,1)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	6/38 (15,8)	5/29 (17,2)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	21/95 (22,1)	15/81 (18,5)	6/14 (42,9)
≥ 75 Jahre	49/219 (22,4)	40/187 (21,4)	9/32 (28,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	40/187 (21,4)	32/160 (20,0)	8/27 (29,6)
weiblich	36/165 (21,8)	28/137 (20,4)	8/28 (28,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	68/307 (22,1)	53/259 (20,5)	15/48 (31,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	3/25 (12,0)	0/4 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere	5/16 (31,3)	4/13 (30,8)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	46/212 (21,7)	40/193 (20,7)	6/19 (31,6)
Europa	30/140 (21,4)	20/104 (19,2)	10/36 (27,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	46/194 (23,7)	42/187 (22,5)	4/7 (57,1)
Rivaroxaban	24/128 (18,8)	17/100 (17,0)	7/28 (25,0)
Edoxaban	2/10 (20,0)	0/4 (0,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	4/20 (20,0)	1/6 (16,7)	3/14 (21,4)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	5/90 (5,6)	4/74 (5,4)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	66/227 (29,1)	52/191 (27,2)	14/36 (38,9)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	4/32 (12,5)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	46/213 (21,6)	37/183 (20,2)	9/30 (30,0)
< 50 ml/min	27/118 (22,9)	22/100 (22,0)	5/18 (27,8)
fehlend	3/21 (14,3)	1/14 (7,1)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	50/236 (21,2)	44/206 (21,4)	6/30 (20,0)
2	26/116 (22,4)	16/91 (17,6)	10/25 (40,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	60/297 (20,2)	60/297 (20,2)	-
hohe Dosis	16/55 (29,1)	-	16/55 (29,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Kopfschmerz (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	5/81 (6,2)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	6/219 (2,7)	5/187 (2,7)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	8/187 (4,3)	4/160 (2,5)	4/27 (14,8)
weiblich	7/165 (4,2)	7/137 (5,1)	0/28 (0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	15/307 (4,9)	11/259 (4,2)	4/48 (8,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (2,9)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	11/212 (5,2)	9/193 (4,7)	2/19 (10,5)
Europa	4/140 (2,9)	2/104 (1,9)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	10/194 (5,2)	10/187 (5,3)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	2/128 (1,6)	0/100 (0,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	3/20 (15,0)	1/6 (16,7)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	0/90 (0,0)	0/74 (0,0)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	14/227 (6,2)	10/191 (5,2)	4/36 (11,1)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	8/183 (4,4)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	4/118 (3,4)	3/100 (3,0)	1/18 (5,6)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	11/236 (4,7)	9/206 (4,4)	2/30 (6,7)
2	4/116 (3,4)	2/91 (2,2)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	4/55 (7,3)	-	4/55 (7,3)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	6/38 (15,8)	4/29 (13,8)	2/9 (22,2)
65 – 75 Jahre	16/95 (16,8)	15/81 (18,5)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	36/219 (16,4)	29/187 (15,5)	7/32 (21,9)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	32/187 (17,1)	28/160 (17,5)	4/27 (14,8)
weiblich	26/165 (15,8)	20/137 (14,6)	6/28 (21,4)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	52/307 (16,9)	42/259 (16,2)	10/48 (20,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4/29 (13,8)	4/25 (16,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	35/212 (16,5)	30/193 (15,5)	5/19 (26,3)
Europa	23/140 (16,4)	18/104 (17,3)	5/36 (13,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	29/194 (14,9)	28/187 (15,0)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	20/128 (15,6)	15/100 (15,0)	5/28 (17,9)
Edoxaban	3/10 (30,0)	2/4 (50,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	6/20 (30,0)	3/6 (50,0)	3/14 (21,4)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	14/90 (15,6)	11/74 (14,9)	3/16 (18,8)
intrakranielle Blutungen	37/227 (16,3)	32/191 (16,8)	5/36 (13,9)
andere Blutungen	7/35 (20,0)	5/32 (15,6)	2/3 (66,7)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	33/213 (15,5)	28/183 (15,3)	5/30 (16,7)
< 50 ml/min	21/118 (17,8)	18/100 (18,0)	3/18 (16,7)
fehlend	4/21 (19,0)	2/14 (14,3)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	36/236 (15,3)	30/206 (14,6)	6/30 (20,0)
2	22/116 (19,0)	18/91 (19,8)	4/25 (16,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	48/297 (16,2)	48/297 (16,2)	-
hohe Dosis	10/55 (18,2)	-	10/55 (18,2)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Hypertonie (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	5/81 (6,2)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	5/187 (2,7)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	10/187 (5,3)	9/160 (5,6)	1/27 (3,7)
weiblich	4/165 (2,4)	2/137 (1,5)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	9/259 (3,5)	3/48 (6,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	4/212 (1,9)	4/193 (2,1)	0/19 (0,0)
Europa	10/140 (7,1)	7/104 (6,7)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	8/194 (4,1)	7/187 (3,7)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	1/128 (0,8)	1/100 (1,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	3/20 (15,0)	2/6 (33,3)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	12/227 (5,3)	9/191 (4,7)	3/36 (8,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	8/183 (4,4)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	3/118 (2,5)	2/100 (2,0)	1/18 (5,6)
fehlend	3/21 (14,3)	1/14 (7,1)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	5/206 (2,4)	1/30 (3,3)
2	8/116 (6,9)	6/91 (6,6)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	8/38 (21,1)	5/29 (17,2)	3/9 (33,3)
65 – 75 Jahre	13/95 (13,7)	11/81 (13,6)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	35/219 (16,0)	31/187 (16,6)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	26/187 (13,9)	22/160 (13,8)	4/27 (14,8)
weiblich	30/165 (18,2)	25/137 (18,2)	5/28 (17,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	49/307 (16,0)	41/259 (15,8)	8/48 (16,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5/29 (17,2)	4/25 (16,0)	1/4 (25,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	31/212 (14,6)	27/193 (14,0)	4/19 (21,1)
Europa	25/140 (17,9)	20/104 (19,2)	5/36 (13,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	35/194 (18,0)	34/187 (18,2)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	11/128 (8,6)	9/100 (9,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	5/10 (50,0)	3/4 (75,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	5/20 (25,0)	1/6 (16,7)	4/14 (28,6)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	14/90 (15,6)	12/74 (16,2)	2/16 (12,5)
intrakranielle Blutungen	37/227 (16,3)	30/191 (15,7)	7/36 (19,4)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	36/213 (16,9)	31/183 (16,9)	5/30 (16,7)
< 50 ml/min	16/118 (13,6)	13/100 (13,0)	3/18 (16,7)
fehlend	4/21 (19,0)	3/14 (21,4)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	36/236 (15,3)	30/206 (14,6)	6/30 (20,0)
2	20/116 (17,2)	17/91 (18,7)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	47/297 (15,8)	47/297 (15,8)	-
hohe Dosis	9/55 (16,4)	-	9/55 (16,4)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Übelkeit (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	0/29 (0,0)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	4/81 (4,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	7/219 (3,2)	4/187 (2,1)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	4/160 (2,5)	2/27 (7,4)
weiblich	7/165 (4,2)	4/137 (2,9)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	11/307 (3,6)	6/259 (2,3)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	5/193 (2,6)	0/19 (0,0)
Europa	8/140 (5,7)	3/104 (2,9)	5/36 (13,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	8/194 (4,1)	7/187 (3,7)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	2/128 (1,6)	1/100 (1,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	0/6 (0,0)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	2/90 (2,2)	2/74 (2,7)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	11/227 (4,8)	6/191 (3,1)	5/36 (13,9)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	0/35 (0,0)	0/32 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	5/183 (2,7)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	5/118 (4,2)	3/100 (3,0)	2/18 (11,1)
fehlend	1/21 (4,8)	0/14 (0,0)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	3/206 (1,5)	3/30 (10,0)
2	7/116 (6,0)	5/91 (5,5)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	8/297 (2,7)	8/297 (2,7)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	4/38 (10,5)	3/29 (10,3)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	14/95 (14,7)	12/81 (14,8)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	30/219 (13,7)	28/187 (15,0)	2/32 (6,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	28/187 (15,0)	26/160 (16,3)	2/27 (7,4)
weiblich	20/165 (12,1)	17/137 (12,4)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	44/307 (14,3)	39/259 (15,1)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4/29 (13,8)	4/25 (16,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	32/212 (15,1)	31/193 (16,1)	1/19 (5,3)
Europa	16/140 (11,4)	12/104 (11,5)	4/36 (11,1)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	32/194 (16,5)	31/187 (16,6)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	13/128 (10,2)	11/100 (11,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	15/90 (16,7)	14/74 (18,9)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	25/227 (11,0)	21/191 (11,0)	4/36 (11,1)
andere Blutungen	8/35 (22,9)	8/32 (25,0)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	20/213 (9,4)	19/183 (10,4)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	24/118 (20,3)	22/100 (22,0)	2/18 (11,1)
fehlend	4/21 (19,0)	2/14 (14,3)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	30/236 (12,7)	29/206 (14,1)	1/30 (3,3)
2	18/116 (15,5)	14/91 (15,4)	4/25 (16,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	43/297 (14,5)	43/297 (14,5)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	3/29 (10,3)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	11/95 (11,6)	9/81 (11,1)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	31/219 (14,2)	27/187 (14,4)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	20/187 (10,7)	20/160 (12,5)	0/27 (0,0)
weiblich	25/165 (15,2)	19/137 (13,9)	6/28 (21,4)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	40/307 (13,0)	34/259 (13,1)	6/48 (12,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	4/16 (25,0)	4/13 (30,8)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	31/212 (14,6)	28/193 (14,5)	3/19 (15,8)
Europa	14/140 (10,0)	11/104 (10,6)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	28/194 (14,4)	26/187 (13,9)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	16/128 (12,5)	12/100 (12,0)	4/28 (14,3)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	9/90 (10,0)	8/74 (10,8)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	31/227 (13,7)	26/191 (13,6)	5/36 (13,9)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	28/213 (13,1)	24/183 (13,1)	4/30 (13,3)
< 50 ml/min	12/118 (10,2)	11/100 (11,0)	1/18 (5,6)
fehlend	5/21 (23,8)	4/14 (28,6)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	34/236 (14,4)	31/206 (15,0)	3/30 (10,0)
2	11/116 (9,5)	8/91 (8,8)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	39/297 (13,1)	39/297 (13,1)	-
hohe Dosis	6/55 (10,9)	-	6/55 (10,9)
<b>Aspirationspneumonie (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	1/95 (1,1)	1/81 (1,2)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	5/187 (2,7)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	5/187 (2,7)	5/160 (3,1)	0/27 (0,0)
weiblich	5/165 (3,0)	2/137 (1,5)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	8/307 (2,6)	5/259 (1,9)	3/48 (6,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	2/212 (0,9)	1/193 (0,5)	1/19 (5,3)
Europa	8/140 (5,7)	6/104 (5,8)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	6/194 (3,1)	4/187 (2,1)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	3/128 (2,3)	2/100 (2,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	0/90 (0,0)	0/74 (0,0)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	9/227 (4,0)	6/191 (3,1)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	5/183 (2,7)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	1/118 (0,8)	1/100 (1,0)	0/18 (0,0)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	5/236 (2,1)	4/206 (1,9)	1/30 (3,3)
2	5/116 (4,3)	3/91 (3,3)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	7/297 (2,4)	7/297 (2,4)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	5/38 (13,2)	3/29 (10,3)	2/9 (22,2)
65 – 75 Jahre	10/95 (10,5)	7/81 (8,6)	3/14 (21,4)
≥ 75 Jahre	25/219 (11,4)	24/187 (12,8)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	15/187 (8,0)	13/160 (8,1)	2/27 (7,4)
weiblich	25/165 (15,2)	21/137 (15,3)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	30/307 (9,8)	25/259 (9,7)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/29 (20,7)	5/25 (20,0)	1/4 (25,0)
andere	4/16 (25,0)	4/13 (30,8)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	26/212 (12,3)	21/193 (10,9)	5/19 (26,3)
Europa	14/140 (10,0)	13/104 (12,5)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	15/194 (7,7)	15/187 (8,0)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	18/128 (14,1)	16/100 (16,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	1/10 (10,0)	1/4 (25,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	6/20 (30,0)	2/6 (33,3)	4/14 (28,6)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	9/90 (10,0)	8/74 (10,8)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	25/227 (11,0)	22/191 (11,5)	3/36 (8,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	6/35 (17,1)	4/32 (12,5)	2/3 (66,7)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	27/213 (12,7)	23/183 (12,6)	4/30 (13,3)
< 50 ml/min	13/118 (11,0)	11/100 (11,0)	2/18 (11,1)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	30/236 (12,7)	25/206 (12,1)	5/30 (16,7)
2	10/116 (8,6)	9/91 (9,9)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	34/297 (11,4)	34/297 (11,4)	-
hohe Dosis	6/55 (10,9)	-	6/55 (10,9)
<b>Fieber (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	2/29 (6,9)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	4/95 (4,2)	1/81 (1,2)	3/14 (21,4)
≥ 75 Jahre	6/219 (2,7)	6/187 (3,2)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	5/160 (3,1)	2/27 (7,4)
weiblich	6/165 (3,6)	4/137 (2,9)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	10/307 (3,3)	6/259 (2,3)	4/48 (8,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	3/16 (18,8)	3/13 (23,1)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	8/212 (3,8)	5/193 (2,6)	3/19 (15,8)
Europa	5/140 (3,6)	4/104 (3,8)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	1/194 (0,5)	1/187 (0,5)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	8/128 (6,3)	6/100 (6,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	4/20 (20,0)	2/6 (33,3)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	2/90 (2,2)	1/74 (1,4)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	10/227 (4,4)	8/191 (4,2)	2/36 (5,6)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	0/32 (0,0)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	8/183 (4,4)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	2/118 (1,7)	1/100 (1,0)	1/18 (5,6)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	10/236 (4,2)	7/206 (3,4)	3/30 (10,0)
2	3/116 (2,6)	2/91 (2,2)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	9/297 (3,0)	9/297 (3,0)	-
hohe Dosis	4/55 (7,3)	-	4/55 (7,3)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	12/95 (12,6)	11/81 (13,6)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	19/219 (8,7)	17/187 (9,1)	2/32 (6,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	20/187 (10,7)	19/160 (11,9)	1/27 (3,7)
weiblich	13/165 (7,9)	11/137 (8,0)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	27/307 (8,8)	25/259 (9,7)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	4/16 (25,0)	3/13 (23,1)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	21/212 (9,9)	21/193 (10,9)	0/19 (0,0)
Europa	12/140 (8,6)	9/104 (8,7)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	23/194 (11,9)	22/187 (11,8)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	6/128 (4,7)	5/100 (5,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	3/20 (15,0)	3/6 (50,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	5/90 (5,6)	5/74 (6,8)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	24/227 (10,6)	21/191 (11,0)	3/36 (8,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	16/213 (7,5)	15/183 (8,2)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	14/118 (11,9)	14/100 (14,0)	0/18 (0,0)
fehlend	3/21 (14,3)	1/14 (7,1)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	19/236 (8,1)	18/206 (8,7)	1/30 (3,3)
2	14/116 (12,1)	12/91 (13,2)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	30/297 (10,1)	30/297 (10,1)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Untersuchungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	9/95 (9,5)	8/81 (9,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	19/219 (8,7)	14/187 (7,5)	5/32 (15,6)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	14/187 (7,5)	11/160 (6,9)	3/27 (11,1)
weiblich	15/165 (9,1)	12/137 (8,8)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	27/307 (8,8)	21/259 (8,1)	6/48 (12,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	14/212 (6,6)	13/193 (6,7)	1/19 (5,3)
Europa	15/140 (10,7)	10/104 (9,6)	5/36 (13,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	18/194 (9,3)	17/187 (9,1)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	7/128 (5,5)	4/100 (4,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	3/10 (30,0)	1/4 (25,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	4/90 (4,4)	3/74 (4,1)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	23/227 (10,1)	18/191 (9,4)	5/36 (13,9)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	2/32 (6,3)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	22/213 (10,3)	20/183 (10,9)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	5/118 (4,2)	3/100 (3,0)	2/18 (11,1)
fehlend	2/21 (9,5)	0/14 (0,0)	2/7 (28,6)
<b>Generation</b>			
1	16/236 (6,8)	15/206 (7,3)	1/30 (3,3)
2	13/116 (11,2)	8/91 (8,8)	5/25 (20,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	23/297 (7,7)	23/297 (7,7)	-
hohe Dosis	6/55 (10,9)	-	6/55 (10,9)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	2/29 (6,9)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	8/95 (8,4)	7/81 (8,6)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	17/219 (7,8)	14/187 (7,5)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	16/187 (8,6)	13/160 (8,1)	3/27 (11,1)
weiblich	12/165 (7,3)	10/137 (7,3)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	25/307 (8,1)	21/259 (8,1)	4/48 (8,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	1/13 (7,7)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	15/212 (7,1)	15/193 (7,8)	0/19 (0,0)
Europa	13/140 (9,3)	8/104 (7,7)	5/36 (13,9)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	15/194 (7,7)	15/187 (8,0)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	9/128 (7,0)	6/100 (6,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	2/90 (2,2)	1/74 (1,4)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	24/227 (10,6)	20/191 (10,5)	4/36 (11,1)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	2/35 (5,7)	2/32 (6,3)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	18/213 (8,5)	15/183 (8,2)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	6/100 (6,0)	1/18 (5,6)
fehlend	3/21 (14,3)	2/14 (14,3)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	17/236 (7,2)	15/206 (7,3)	2/30 (6,7)
2	11/116 (9,5)	8/91 (8,8)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	23/297 (7,7)	23/297 (7,7)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	4/81 (4,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	19/219 (8,7)	15/187 (8,0)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	11/187 (5,9)	10/160 (6,3)	1/27 (3,7)
weiblich	15/165 (9,1)	11/137 (8,0)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	24/307 (7,8)	19/259 (7,3)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	18/212 (8,5)	16/193 (8,3)	2/19 (10,5)
Europa	8/140 (5,7)	5/104 (4,8)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	13/194 (6,7)	12/187 (6,4)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	6/128 (4,7)	5/100 (5,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	3/10 (30,0)	2/4 (50,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	4/20 (20,0)	2/6 (33,3)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	4/74 (5,4)	2/16 (12,5)
intrakranielle Blutungen	16/227 (7,0)	13/191 (6,8)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	15/213 (7,0)	12/183 (6,6)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	10/118 (8,5)	9/100 (9,0)	1/18 (5,6)
fehlend	1/21 (4,8)	0/14 (0,0)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	20/236 (8,5)	16/206 (7,8)	4/30 (13,3)
2	6/116 (5,2)	5/91 (5,5)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	21/297 (7,1)	21/297 (7,1)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	6/95 (6,3)	5/81 (6,2)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	11/219 (5,0)	9/187 (4,8)	2/32 (6,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	8/187 (4,3)	8/160 (5,0)	0/27 (0,0)
weiblich	11/165 (6,7)	8/137 (5,8)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	18/307 (5,9)	16/259 (6,2)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	0/13 (0,0)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	9/212 (4,2)	8/193 (4,1)	1/19 (5,3)
Europa	10/140 (7,1)	8/104 (7,7)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	12/194 (6,2)	12/187 (6,4)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	2/100 (2,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	1/10 (10,0)	1/4 (25,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	0/74 (0,0)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	14/227 (6,2)	12/191 (6,3)	2/36 (5,6)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	8/183 (4,4)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	9/118 (7,6)	7/100 (7,0)	2/18 (11,1)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	13/236 (5,5)	11/206 (5,3)	2/30 (6,7)
2	6/116 (5,2)	5/91 (5,5)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	16/297 (5,4)	16/297 (5,4)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	4/95 (4,2)	4/81 (4,9)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	11/219 (5,0)	10/187 (5,3)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	7/160 (4,4)	0/27 (0,0)
weiblich	9/165 (5,5)	8/137 (5,8)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	11/307 (3,6)	10/259 (3,9)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3/29 (10,3)	3/25 (12,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	13/212 (6,1)	12/193 (6,2)	1/19 (5,3)
Europa	3/140 (2,1)	3/104 (2,9)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	8/128 (6,3)	7/100 (7,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	4/90 (4,4)	3/74 (4,1)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	9/227 (4,0)	9/191 (4,7)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	3/32 (9,4)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	10/213 (4,7)	9/183 (4,9)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	6/118 (5,1)	6/100 (6,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	11/206 (5,3)	1/30 (3,3)
2	4/116 (3,4)	4/91 (4,4)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	15/297 (5,1)	15/297 (5,1)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	3/95 (3,2)	3/81 (3,7)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	12/219 (5,5)	9/187 (4,8)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	6/160 (3,8)	0/27 (0,0)
weiblich	10/165 (6,1)	7/137 (5,1)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	13/307 (4,2)	11/259 (4,2)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	3/16 (18,8)	2/13 (15,4)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	5/193 (2,6)	0/19 (0,0)
Europa	11/140 (7,9)	8/104 (7,7)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	4/100 (4,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	14/227 (6,2)	11/191 (5,8)	3/36 (8,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	7/183 (3,8)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	6/118 (5,1)	4/100 (4,0)	2/18 (11,1)
fehlend	2/21 (9,5)	2/14 (14,3)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	10/236 (4,2)	9/206 (4,4)	1/30 (3,3)
2	6/116 (5,2)	4/91 (4,4)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	13/297 (4,4)	13/297 (4,4)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.74 bis Tabelle 8.96.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT**

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) SUE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) SUE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	3/29 (10,3)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	11/95 (11,6)	8/81 (9,9)	3/14 (21,4)
$\geq 75$ Jahre	30/219 (13,7)	24/187 (12,8)	6/32 (18,8)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	24/187 (12,8)	20/160 (12,5)	4/27 (14,8)
weiblich	20/165 (12,1)	15/137 (10,9)	5/28 (17,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	37/307 (12,1)	29/259 (11,2)	8/48 (16,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	5/16 (31,3)	4/13 (30,8)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	24/212 (11,3)	21/193 (10,9)	3/19 (15,8)
Europa	20/140 (14,3)	14/104 (13,5)	6/36 (16,7)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	23/194 (11,9)	21/187 (11,2)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	18/128 (14,1)	13/100 (13,0)	5/28 (17,9)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	1/6 (16,7)	1/14 (7,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	4/90 (4,4)	3/74 (4,1)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	38/227 (16,7)	31/191 (16,2)	7/36 (19,4)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	1/32 (3,1)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	26/213 (12,2)	21/183 (11,5)	5/30 (16,7)
< 50 ml/min	16/118 (13,6)	13/100 (13,0)	3/18 (16,7)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	26/236 (11,0)	24/206 (11,7)	2/30 (6,7)
2	18/116 (15,5)	11/91 (12,1)	7/25 (28,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	35/297 (11,8)	35/297 (11,8)	-
hohe Dosis	9/55 (16,4)	-	9/55 (16,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	5/81 (6,2)	2/14 (14,3)
≥ 75 Jahre	21/219 (9,6)	18/187 (9,6)	3/32 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	11/187 (5,9)	10/160 (6,3)	1/27 (3,7)
weiblich	19/165 (11,5)	14/137 (10,2)	5/28 (17,9)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	27/307 (8,8)	22/259 (8,5)	5/48 (10,4)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	1/25 (4,0)	1/4 (25,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	17/212 (8,0)	14/193 (7,3)	3/19 (15,8)
Europa	13/140 (9,3)	10/104 (9,6)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	16/194 (8,2)	16/187 (8,6)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	10/128 (7,8)	8/100 (8,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	2/10 (20,0)	0/4 (0,0)	2/6 (33,3)
Enoxaparin	2/20 (10,0)	0/6 (0,0)	2/14 (14,3)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	7/90 (7,8)	6/74 (8,1)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	18/227 (7,9)	14/191 (7,3)	4/36 (11,1)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	4/32 (12,5)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	15/213 (7,0)	12/183 (6,6)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	13/118 (11,0)	10/100 (10,0)	3/18 (16,7)
fehlend	2/21 (9,5)	2/14 (14,3)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	21/236 (8,9)	19/206 (9,2)	2/30 (6,7)
2	9/116 (7,8)	5/91 (5,5)	4/25 (16,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	24/297 (8,1)	24/297 (8,1)	-

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
hohe Dosis	6/55 (10,9)	-	6/55 (10,9)
<b>Pneumonie (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	0/38 (0,0)	0/29 (0,0)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	3/95 (3,2)	2/81 (2,5)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	7/187 (3,7)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	3/187 (1,6)	3/160 (1,9)	0/27 (0,0)
weiblich	8/165 (4,8)	6/137 (4,4)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	11/307 (3,6)	9/259 (3,5)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	4/193 (2,1)	1/19 (5,3)
Europa	6/140 (4,3)	5/104 (4,8)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	4/128 (3,1)	2/100 (2,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	4/90 (4,4)	4/74 (5,4)	0/16 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
intrakranielle Blutungen	6/227 (2,6)	4/191 (2,1)	2/36 (5,6)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	5/213 (2,3)	4/183 (2,2)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	5/118 (4,2)	4/100 (4,0)	1/18 (5,6)
fehlend	1/21 (4,8)	1/14 (7,1)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	7/236 (3,0)	7/206 (3,4)	0/30 (0,0)
2	4/116 (3,4)	2/91 (2,2)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	9/297 (3,0)	9/297 (3,0)	-
hohe Dosis	2/55 (3,6)	-	2/55 (3,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	4/81 (4,9)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	22/219 (10,0)	20/187 (10,7)	2/32 (6,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	13/187 (7,0)	13/160 (8,1)	0/27 (0,0)
weiblich	15/165 (9,1)	12/137 (8,8)	3/28 (10,7)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	25/307 (8,1)	22/259 (8,5)	3/48 (6,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	19/212 (9,0)	17/193 (8,8)	2/19 (10,5)
Europa	9/140 (6,4)	8/104 (7,7)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	18/194 (9,3)	17/187 (9,1)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	9/128 (7,0)	7/100 (7,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	8/90 (8,9)	7/74 (9,5)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	16/227 (7,0)	14/191 (7,3)	2/36 (5,6)
andere Blutungen	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	16/213 (7,5)	14/183 (7,7)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	9/118 (7,6)	8/100 (8,0)	1/18 (5,6)
fehlend	3/21 (14,3)	3/14 (21,4)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	19/236 (8,1)	18/206 (8,7)	1/30 (3,3)
2	9/116 (7,8)	7/91 (7,7)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	25/297 (8,4)	25/297 (8,4)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	3/95 (3,2)	3/81 (3,7)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	22/219 (10,0)	20/187 (10,7)	2/32 (6,3)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	18/187 (9,6)	16/160 (10,0)	2/27 (7,4)
weiblich	9/165 (5,5)	8/137 (5,8)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	25/307 (8,1)	22/259 (8,5)	3/48 (6,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	16/212 (7,5)	16/193 (8,3)	0/19 (0,0)
Europa	11/140 (7,9)	8/104 (7,7)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	18/194 (9,3)	17/187 (9,1)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	7/128 (5,5)	7/100 (7,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	10/90 (11,1)	9/74 (12,2)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	12/227 (5,3)	10/191 (5,2)	2/36 (5,6)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
andere Blutungen	5/35 (14,3)	5/32 (15,6)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	7/183 (3,8)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	18/118 (15,3)	16/100 (16,0)	2/18 (11,1)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	18/236 (7,6)	17/206 (8,3)	1/30 (3,3)
2	9/116 (7,8)	7/91 (7,7)	2/25 (8,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	24/297 (8,1)	24/297 (8,1)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	7/95 (7,4)	6/81 (7,4)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	8/187 (4,3)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	11/187 (5,9)	11/160 (6,9)	0/27 (0,0)
weiblich	5/165 (3,0)	4/137 (2,9)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	11/259 (4,2)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Region</b>			
Nordamerika	11/212 (5,2)	10/193 (5,2)	1/19 (5,3)
Europa	5/140 (3,6)	5/104 (4,8)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	9/187 (4,8)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	6/128 (4,7)	5/100 (5,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	1/6 (16,7)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	7/90 (7,8)	7/74 (9,5)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	7/227 (3,1)	6/191 (3,1)	1/36 (2,8)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	2/32 (6,3)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	10/183 (5,5)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	5/118 (4,2)	5/100 (5,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	12/206 (5,8)	0/30 (0,0)
2	4/116 (3,4)	3/91 (3,3)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	15/297 (5,1)	15/297 (5,1)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	4/95 (4,2)	3/81 (3,7)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	6/219 (2,7)	5/187 (2,7)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	6/160 (3,8)	1/27 (3,7)
weiblich	5/165 (3,0)	4/137 (2,9)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	11/307 (3,6)	9/259 (3,5)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	7/212 (3,3)	5/193 (2,6)	2/19 (10,5)
Europa	5/140 (3,6)	5/104 (4,8)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	3/128 (2,3)	2/100 (2,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	6/90 (6,7)	5/74 (6,8)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	4/227 (1,8)	3/191 (1,6)	1/36 (2,8)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere Blutungen	2/35 (5,7)	2/32 (6,3)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	6/183 (3,3)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	4/118 (3,4)	3/100 (3,0)	1/18 (5,6)
fehlend	1/21 (4,8)	1/14 (7,1)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	5/206 (2,4)	1/30 (3,3)
2	6/116 (5,2)	5/91 (5,5)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-
hohe Dosis	2/55 (3,6)	-	2/55 (3,6)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.97 bis Tabelle 8.120.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) schweren UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) schweren UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	1/81 (1,2)	1/14 (7,1)
$\geq 75$ Jahre	12/219 (5,5)	11/187 (5,9)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	5/160 (3,1)	1/27 (3,7)
weiblich	9/165 (5,5)	8/137 (5,8)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	13/307 (4,2)	11/259 (4,2)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	10/212 (4,7)	9/193 (4,7)	1/19 (5,3)
Europa	5/140 (3,6)	4/104 (3,8)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	8/194 (4,1)	8/187 (4,3)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	5/100 (5,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	2/90 (2,2)	2/74 (2,7)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	11/227 (4,8)	10/191 (5,2)	1/36 (2,8)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	1/32 (3,1)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	11/213 (5,2)	9/183 (4,9)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	4/118 (3,4)	4/100 (4,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	11/206 (5,3)	1/30 (3,3)
2	3/116 (2,6)	2/91 (2,2)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	13/297 (4,4)	13/297 (4,4)	-
hohe Dosis	2/55 (3,6)	-	2/55 (3,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	3/95 (3,2)	3/81 (3,7)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	9/219 (4,1)	8/187 (4,3)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	8/187 (4,3)	8/160 (5,0)	0/27 (0,0)
weiblich	6/165 (3,6)	5/137 (3,6)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	11/307 (3,6)	10/259 (3,9)	1/48 (2,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	12/212 (5,7)	11/193 (5,7)	1/19 (5,3)
Europa	2/140 (1,4)	2/104 (1,9)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	9/187 (4,8)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	4/100 (4,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	5/90 (5,6)	4/74 (5,4)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	5/227 (2,2)	5/191 (2,6)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	6/213 (2,8)	6/183 (3,3)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	6/100 (6,0)	1/18 (5,6)
fehlend	1/21 (4,8)	1/14 (7,1)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	11/206 (5,3)	1/30 (3,3)
2	2/116 (1,7)	2/91 (2,2)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	13/297 (4,4)	13/297 (4,4)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	0/38 (0,0)	0/29 (0,0)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	3/95 (3,2)	3/81 (3,7)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	10/219 (4,6)	9/187 (4,8)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	5/187 (2,7)	4/160 (2,5)	1/27 (3,7)
weiblich	8/165 (4,8)	8/137 (5,8)	0/28 (0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	11/259 (4,2)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	10/212 (4,7)	10/193 (5,2)	0/19 (0,0)
Europa	3/140 (2,1)	2/104 (1,9)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	6/194 (3,1)	6/187 (3,2)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	6/128 (4,7)	6/100 (6,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	2/74 (2,7)	1/16 (6,3)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
intrakranielle Blutungen	7/227 (3,1)	7/191 (3,7)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	3/32 (9,4)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	4/213 (1,9)	4/183 (2,2)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	8/118 (6,8)	7/100 (7,0)	1/18 (5,6)
fehlend	1/21 (4,8)	1/14 (7,1)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	10/236 (4,2)	10/206 (4,9)	0/30 (0,0)
2	3/116 (2,6)	2/91 (2,2)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	12/297 (4,0)	12/297 (4,0)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.121 bis Tabelle 8.127.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) lebensbedrohliche UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	2/29 (6,9)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	5/95 (5,3)	3/81 (3,7)	2/14 (14,3)
$\geq 75$ Jahre	4/219 (1,8)	3/187 (1,6)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	4/160 (2,5)	2/27 (7,4)
weiblich	5/165 (3,0)	4/137 (2,9)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	8/307 (2,6)	6/259 (2,3)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	1/13 (7,7)	1/3 (33,3)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	4/193 (2,1)	1/19 (5,3)
Europa	6/140 (4,3)	4/104 (3,8)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	5/194 (2,6)	4/187 (2,1)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	6/128 (4,7)	4/100 (4,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	0/90 (0,0)	0/74 (0,0)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	11/227 (4,8)	8/191 (4,2)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	0/35 (0,0)	0/32 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	6/183 (3,3)	2/30 (6,7)
< 50 ml/min	2/118 (1,7)	2/100 (2,0)	0/18 (0,0)
fehlend	1/21 (4,8)	0/14 (0,0)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	8/236 (3,4)	8/206 (3,9)	0/30 (0,0)
2	3/116 (2,6)	0/91 (0,0)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	8/297 (2,7)	8/297 (2,7)	-
hohe Dosis	3/55 (5,5)	-	3/55 (5,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	1/81 (1,2)	1/14 (7,1)
≥ 75 Jahre	7/219 (3,2)	7/187 (3,7)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	4/187 (2,1)	4/160 (2,5)	0/27 (0,0)
weiblich	6/165 (3,6)	5/137 (3,6)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	10/307 (3,3)	9/259 (3,5)	1/48 (2,1)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	7/212 (3,3)	6/193 (3,1)	1/19 (5,3)
Europa	3/140 (2,1)	3/104 (2,9)	0/36 (0,0)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	6/194 (3,1)	6/187 (3,2)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	4/128 (3,1)	3/100 (3,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	3/74 (4,1)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	5/227 (2,2)	4/191 (2,1)	1/36 (2,8)
andere Blutungen	2/35 (5,7)	2/32 (6,3)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	6/213 (2,8)	5/183 (2,7)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	2/118 (1,7)	2/100 (2,0)	0/18 (0,0)
fehlend	2/21 (9,5)	2/14 (14,3)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	6/206 (2,9)	0/30 (0,0)
2	4/116 (3,4)	3/91 (3,3)	1/25 (4,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	9/297 (3,0)	9/297 (3,0)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet. b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.128 bis Tabelle 8.131			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

#### Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) tödlichen UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Endpunkt: Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) tödlichen UE nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	1/95 (1,1)	1/81 (1,2)	0/14 (0,0)
$\geq 75$ Jahre	12/219 (5,5)	8/187 (4,3)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	8/187 (4,3)	6/160 (3,8)	2/27 (7,4)
weiblich	6/165 (3,6)	4/137 (2,9)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	8/259 (3,1)	4/48 (8,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	4/193 (2,1)	1/19 (5,3)
Europa	9/140 (6,4)	6/104 (5,8)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	7/187 (3,7)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	3/100 (3,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	0/74 (0,0)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	13/227 (5,7)	10/191 (5,2)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	0/35 (0,0)	0/32 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	6/183 (3,3)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	4/100 (4,0)	3/18 (16,7)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	5/206 (2,4)	1/30 (3,3)
2	8/116 (6,9)	5/91 (5,5)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
hohe Dosis	4/55 (7,3)	-	4/55 (7,3)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	0/29 (0,0)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	0/95 (0,0)	0/81 (0,0)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	11/219 (5,0)	10/187 (5,3)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	5/160 (3,1)	1/27 (3,7)
weiblich	6/165 (3,6)	5/137 (3,6)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	10/259 (3,9)	2/48 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	5/193 (2,6)	0/19 (0,0)
Europa	7/140 (5,0)	5/104 (4,8)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	8/187 (4,3)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	2/128 (1,6)	2/100 (2,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	3/74 (4,1)	0/16 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
intrakranielle Blutungen	6/227 (2,6)	4/191 (2,1)	2/36 (5,6)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	3/32 (9,4)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	3/213 (1,4)	3/183 (1,6)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	6/100 (6,0)	1/18 (5,6)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	8/236 (3,4)	7/206 (3,4)	1/30 (3,3)
2	4/116 (3,4)	3/91 (3,3)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-
hohe Dosis	2/55 (3,6)	-	2/55 (3,6)
<p>a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet.</p> <p>b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.132 bis Tabelle 8.138.</p>			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

**Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT**

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) UE, die zum Tod führen nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	1/29 (3,4)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	1/95 (1,1)	1/81 (1,2)	0/14 (0,0)
$\geq 75$ Jahre	12/219 (5,5)	8/187 (4,3)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	8/187 (4,3)	6/160 (3,8)	2/27 (7,4)
weiblich	6/165 (3,6)	4/137 (2,9)	2/28 (7,1)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	8/259 (3,1)	4/48 (8,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	4/193 (2,1)	1/19 (5,3)
Europa	9/140 (6,4)	6/104 (5,8)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	7/187 (3,7)	2/7 (28,6)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	3/100 (3,0)	2/28 (7,1)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	0/74 (0,0)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	13/227 (5,7)	10/191 (5,2)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	0/35 (0,0)	0/32 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	7/213 (3,3)	6/183 (3,3)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	4/100 (4,0)	3/18 (16,7)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	6/236 (2,5)	5/206 (2,4)	1/30 (3,3)
2	8/116 (6,9)	5/91 (5,5)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-
hohe Dosis	4/55 (7,3)	-	4/55 (7,3)
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	1/38 (2,6)	0/29 (0,0)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	0/95 (0,0)	0/81 (0,0)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	11/219 (5,0)	10/187 (5,3)	1/32 (3,1)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	5/160 (3,1)	1/27 (3,7)
weiblich	6/165 (3,6)	5/137 (3,6)	1/28 (3,6)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	12/307 (3,9)	10/259 (3,9)	2/48 (4,2)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	0/29 (0,0)	0/25 (0,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	5/212 (2,4)	5/193 (2,6)	0/19 (0,0)
Europa	7/140 (5,0)	5/104 (4,8)	2/36 (5,6)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	9/194 (4,6)	8/187 (4,3)	1/7 (14,3)
Rivaroxaban	2/128 (1,6)	2/100 (2,0)	0/28 (0,0)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	3/74 (4,1)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	6/227 (2,6)	4/191 (2,1)	2/36 (5,6)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	3/32 (9,4)	0/3 (0,0)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	3/213 (1,4)	3/183 (1,6)	0/30 (0,0)
< 50 ml/min	7/118 (5,9)	6/100 (6,0)	1/18 (5,6)
fehlend	2/21 (9,5)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)
<b>Generation</b>			
1	8/236 (3,4)	7/206 (3,4)	1/30 (3,3)
2	4/116 (3,4)	3/91 (3,3)	1/25 (4,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
hohe Dosis	2/55 (3,6)	-	2/55 (3,6)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet. b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.139 bis Tabelle 8.145.			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

### Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) UE von besonderem Interesse nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	3/29 (10,3)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	1/81 (1,2)	1/14 (7,1)
$\geq 75$ Jahre	11/219 (5,0)	7/187 (3,7)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	5/160 (3,1)	1/27 (3,7)
weiblich	10/165 (6,1)	6/137 (4,4)	4/28 (14,3)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	14/307 (4,6)	9/259 (3,5)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	9/212 (4,2)	7/193 (3,6)	2/19 (10,5)
Europa	7/140 (5,0)	4/104 (3,8)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	5/194 (2,6)	5/187 (2,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	9/128 (7,0)	6/100 (6,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	2/74 (2,7)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	12/227 (5,3)	9/191 (4,7)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	0/32 (0,0)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	10/213 (4,7)	7/183 (3,8)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	6/118 (5,1)	4/100 (4,0)	2/18 (11,1)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	9/236 (3,8)	7/206 (3,4)	2/30 (6,7)
2	7/116 (6,0)	4/91 (4,4)	3/25 (12,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	2/81 (2,5)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	8/187 (4,3)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	6/160 (3,8)	1/27 (3,7)
weiblich	5/165 (3,0)	5/137 (3,6)	0/28 (0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	10/307 (3,3)	9/259 (3,5)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	10/212 (4,7)	10/193 (5,2)	0/19 (0,0)
Europa	2/140 (1,4)	1/104 (1,0)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	4/100 (4,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
intrakranielle Blutungen	8/227 (3,5)	8/191 (4,2)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	2/32 (6,3)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	9/213 (4,2)	8/183 (4,4)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	3/118 (2,5)	3/100 (3,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	11/206 (5,3)	1/30 (3,3)
2	0/116 (0,0)	0/91 (0,0)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
<b>tiefe Venenthrombose (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	2/81 (2,5)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	7/219 (3,2)	7/187 (3,7)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	6/160 (3,8)	1/27 (3,7)
weiblich	4/165 (2,4)	4/137 (2,9)	0/28 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Abstammung</b>			
Weiß	9/307 (2,9)	8/259 (3,1)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	9/212 (4,2)	9/193 (4,7)	0/19 (0,0)
Europa	2/140 (1,4)	1/104 (1,0)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	4/128 (3,1)	3/100 (3,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	7/227 (3,1)	7/191 (3,7)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	2/32 (6,3)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	7/183 (3,8)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	3/118 (2,5)	3/100 (3,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	11/236 (4,7)	10/206 (4,9)	1/30 (3,3)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
2	0/116 (0,0)	0/91 (0,0)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet. b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.146 bis Tabelle 8.152.			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

#### Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) thrombotische Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt „Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 1\%$ ) thrombotische Ereignisse nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 1\%</math>) thrombotische Ereignisse nach SOC und PT<sup>a</sup></b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	3/38 (7,9)	3/29 (10,3)	0/9 (0,0)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	1/81 (1,2)	1/14 (7,1)
$\geq 75$ Jahre	11/219 (5,0)	7/187 (3,7)	4/32 (12,5)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	6/187 (3,2)	5/160 (3,1)	1/27 (3,7)
weiblich	10/165 (6,1)	6/137 (4,4)	4/28 (14,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Abstammung</b>			
Weiß	14/307 (4,6)	9/259 (3,5)	5/48 (10,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2/29 (6,9)	2/25 (8,0)	0/4 (0,0)
andere	0/16 (0,0)	0/13 (0,0)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	9/212 (4,2)	7/193 (3,6)	2/19 (10,5)
Europa	7/140 (5,0)	4/104 (3,8)	3/36 (8,3)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	5/194 (2,6)	5/187 (2,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	9/128 (7,0)	6/100 (6,0)	3/28 (10,7)
Edoxaban	1/10 (10,0)	0/4 (0,0)	1/6 (16,7)
Enoxaparin	1/20 (5,0)	0/6 (0,0)	1/14 (7,1)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	3/90 (3,3)	2/74 (2,7)	1/16 (6,3)
intrakranielle Blutungen	12/227 (5,3)	9/191 (4,7)	3/36 (8,3)
andere Blutungen	1/35 (2,9)	0/32 (0,0)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	10/213 (4,7)	7/183 (3,8)	3/30 (10,0)
< 50 ml/min	6/118 (5,1)	4/100 (4,0)	2/18 (11,1)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	9/236 (3,8)	7/206 (3,4)	2/30 (6,7)
2	7/116 (6,0)	4/91 (4,4)	3/25 (12,0)

	Andexanet alfa		
	Gesamt	niedrige Dosierung <sup>b</sup>	hohe Dosierung <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	5/55 (9,1)	-	5/55 (9,1)
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	2/81 (2,5)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	8/219 (3,7)	8/187 (4,3)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	6/160 (3,8)	1/27 (3,7)
weiblich	5/165 (3,0)	5/137 (3,6)	0/28 (0,0)
<b>Abstammung</b>			
Weiß	10/307 (3,3)	9/259 (3,5)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	10/212 (4,7)	10/193 (5,2)	0/19 (0,0)
Europa	2/140 (1,4)	1/104 (1,0)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	5/128 (3,9)	4/100 (4,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	8/227 (3,5)	8/191 (4,2)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	2/32 (6,3)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	9/213 (4,2)	8/183 (4,4)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	3/118 (2,5)	3/100 (3,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	12/236 (5,1)	11/206 (5,3)	1/30 (3,3)
2	0/116 (0,0)	0/91 (0,0)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	11/297 (3,7)	11/297 (3,7)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
<b>tiefe Venenthrombose (PT)</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre	2/38 (5,3)	1/29 (3,4)	1/9 (11,1)
65 – 75 Jahre	2/95 (2,1)	2/81 (2,5)	0/14 (0,0)
≥ 75 Jahre	7/219 (3,2)	7/187 (3,7)	0/32 (0,0)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	7/187 (3,7)	6/160 (3,8)	1/27 (3,7)
weiblich	4/165 (2,4)	4/137 (2,9)	0/28 (0,0)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Abstammung</b>			
Weiß	9/307 (2,9)	8/259 (3,1)	1/48 (2,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/29 (3,4)	1/25 (4,0)	0/4 (0,0)
andere	1/16 (6,3)	1/13 (7,7)	0/3 (0,0)
<b>Region</b>			
Nordamerika	9/212 (4,2)	9/193 (4,7)	0/19 (0,0)
Europa	2/140 (1,4)	1/104 (1,0)	1/36 (2,8)
<b>FXa-Inhibitor</b>			
Apixaban	7/194 (3,6)	7/187 (3,7)	0/7 (0,0)
Rivaroxaban	4/128 (3,1)	3/100 (3,0)	1/28 (3,6)
Edoxaban	0/10 (0,0)	0/4 (0,0)	0/6 (0,0)
Enoxaparin	0/20 (0,0)	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)
<b>Blutungsstellen</b>			
gastrointestinale Blutungen	1/90 (1,1)	1/74 (1,4)	0/16 (0,0)
intrakranielle Blutungen	7/227 (3,1)	7/191 (3,7)	0/36 (0,0)
andere Blutungen	3/35 (8,6)	2/32 (6,3)	1/3 (33,3)
<b>eGFR</b>			
≥ 50 ml/min	8/213 (3,8)	7/183 (3,8)	1/30 (3,3)
< 50 ml/min	3/118 (2,5)	3/100 (3,0)	0/18 (0,0)
fehlend	0/21 (0,0)	0/14 (0,0)	0/7 (0,0)
<b>Generation</b>			
1	11/236 (4,7)	10/206 (4,9)	1/30 (3,3)

	<b>Andexanet alfa</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>niedrige Dosierung<sup>b</sup></b>	<b>hohe Dosierung<sup>b</sup></b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
2	0/116 (0,0)	0/91 (0,0)	0/25 (0,0)
<b>Andexanet Dosierung</b>			
niedrige Dosis	10/297 (3,4)	10/297 (3,4)	-
hohe Dosis	1/55 (1,8)	-	1/55 (1,8)
a: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population). Der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt. Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas oder fehlende Angaben werden als andere gemeldet. b: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11): Tabelle 8.153 bis Tabelle 8.159.			

Die dargestellte deskriptive Subgruppenanalyse ist nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die dargestellten deskriptiven Subgruppenanalysen der einarmigen nicht verblindeten ANNEXA-4 Studie nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekt geeignet sind. Aus Gründen der Vollständigkeit, wird die deskriptive Subgruppenanalyse hier trotzdem dargestellt.

#### 4.3.2.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.2.3.2) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Der Bewertung liegt eine einarmige Studie zugrunde. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst.

#### **Mortalität**

Die Dokumentation der Mortalität erfolgte in der ANNEXA-4 Studie im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Es wurden folgende Endpunkte erhoben:

- 30-Tage Mortalität
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)

#### **30-Tage Mortalität**

Bis Tag 30 verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 54 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population, was 15,3 % der Studienteilnehmer entspricht. Davon wurden 47 von 297 Studienteilnehmern (15,8 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und sieben von 55 Studienteilnehmern (12,7 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57).

Die mediane Zeit bis zum Tod beträgt in der ANNEXA-4 Studie 13,5 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-6). Bei Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 14,0 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) und bei Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden 13,0 Tage (Spanne: 2 – 23 Tage) (Tabelle 4-59).

Bei 37 (10,5 %) Studienteilnehmern wurde als Todesursache ein kardiovaskuläres Ereignis und bei zwölf (3,4 %) Studienteilnehmern wurde eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache berichtet. Bei drei Studienteilnehmern konnte die Todesursache nicht sicher festgestellt werden und bei zwei Studienteilnehmern ist die Todesursache nicht bekannt (Tabelle 4-58).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 37 von 227 Studienteilnehmern (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen bis Tag 30. Davon waren 31 Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen mit der niedrigen Dosierung an Andexanet alfa und sechs Studienteilnehmer mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-106).

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „30-Tage Mortalität“*

Die 30-Tage Mortalität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikationen berichteten Gesamtpopulationen zwischen 14 und 32 % (berechneter Median: 22 %) (Tabelle 4-61). Abgesehen von einer Studie (Schulman et al.), berichteten sämtliche eingeschlossene Publikation von einer 30-Tage-Mortalität von zum Teil deutlich über 20 %, im Vergleich 15,3 % in der ANNEXA-4 Studie (Tabelle 4-57). In der Studie von Schulman et al. (14) erfolgte die Beurteilung der Endpunkte deutlich verzögert und die Ärzte hatten zum Zeitpunkt der Beurteilung Kenntnis über das Outcome der Studienteilnehmer. Weiterhin wurden Studienteilnehmer mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Studienteilnehmern mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch.

Die 30-Tage-Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikation berichteten Gesamtpopulationen zwischen 5,1 und 37 % (berechneter Median: 28,1 %) (Tabelle 4-63). Der Wert für die 30-Tage Mortalität beträgt in der Studie von Beyer-Westendorf et al. (8) 5,1 % und weicht damit deutlich von den Ergebnissen der anderen Studien ab. Die 30-Tage Mortalität in der Studie von Beyer Westendorf et al. (8) wird nur für 98 von 1755 Studienteilnehmern (5,5 %) berichtet. Bei den 98 Studienteilnehmern war ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Blutungen notwendig. Ohne diesen „Ausreißer“ beträgt die 30-Tage-Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20,0 bis 37 % (berechneter Median: 33,9 %). In der ANNEXA-4 Studie verstarben 37 von 227 Studienteilnehmern (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (6).

Ergänzend zu den Studien, die für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) sowie der Zulassungsstudie von Rivaroxaban (Rocket-AF) ergänzend dargestellt, da hier Blutungen und Mortalität in einem randomisierten, prospektiven Studiensetting erhoben wurden. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Apixaban betrug die 30-Tage Mortalität in der ARISTOTLE-Studie 43,2 %, bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban in der Rocket-AF-Studie 48,0 % (Tabelle 4-63) (9, 10).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANNEXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Patienten beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

***Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus***

36 von 348 Studienteilnehmern (10,3 %) verstarben vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon wurden 31 von 295 Studienteilnehmern (10,5 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und fünf von 53 Studienteilnehmern (9,4 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben 27 von 227 Studienteilnehmern (11,9 %) vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon waren 23 Studienteilnehmer mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und vier Studienteilnehmer mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-107).

***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“***

Der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus trat in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 9,5 bis 33 % der Studienteilnehmer (berechneter Median: 15,0 %) (Tabelle 4-63) im Vergleich zu 10,3 % der Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie auf (Tabelle 4-57). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 4,9 und 11 Tagen (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen trat der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 14,2 bis 45,5 % (berechneter Median: 23,0 %) der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 11,9 % der Studienteilnehmern in der ANNEXA-4 Studie auf (Tabelle 4-107). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2,9 bis 11 Tage (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANNEXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

***Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)***

21 von 352 Studienteilnehmern (6,0 %) sind in der ANNEXA-4 Studie aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention mit Andexanet alfa verstorben. Davon verstarben 19 von 297 Studienteilnehmern (6,4 %), die mit einer niedrigen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden und zwei von 55 Studienteilnehmern (3,6 %), die mit einer hohen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden (Tabelle 4-60). Alle Todesfälle aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen sind kardiovaskulären Todesursachen zuzuordnen (Tabelle 4-58).

***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“***

In der Studie von Majeed et al. (12) traten innerhalb von 30 Tagen 18 von 27 Todesfälle (66,7 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen auf. In der Studie von Schenk et al. (13) verstarb ein Studienteilnehmer von drei Studienteilnehmern (33,3 %) und in der Studie von Schulman et al. (14) verstarben sieben von neun Studienteilnehmern (77,8 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse. Im Vergleich dazu verstarben in der ANNEXA-4 Studie 21 von 54 Studienteilnehmern (38,9 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen.

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANNEXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie.

**Morbidität**

Im Rahmen der Morbidität wurden folgende Endpunkte erhoben:

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)
- Erreichen einer effektiven Hämostase
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa in der Efficacy-Population (Sensitivitätsanalyse)
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Sensitivitätsanalyse)
- Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten
  - Veränderung der Glasgow-Koma Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
  - Veränderung des modifizierten Rankin-Scores nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)

- Veränderung der Schlaganfallskala der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
- Notwendigkeit von Bluttransfusionen
  - Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben
  - Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden
- Auftreten von erneuten Blutungen
  - Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden

***Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa***

Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die mit Apixaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -93,4 % (-99,5 %; 0,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -93,3 % (-99,5; 0,0) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -96,4 % (-97,4 %; -94,5 %) (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-7). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -92,5 % (-98,4 %; 34,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -90,3% (-98,2; 34,0) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -97,2 % (-98,4 %; 4,5 %) (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-7).

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Safety-Population dargestellt. Bei Studienteilnehmern der Safety-Population, die mit Apixaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -92,6 % (-99,5 %; 42,1 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -92,3 % (-99,5; 42,1) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -96,2 % (-97,4 %; -93,7 %) (Tabelle 4-67). Bei Studienteilnehmern der Safety-Population, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -91,8 % (-98,4 %; 34,0 %). Studienteilnehmer, die mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -89,0% (-98,2; 34,0) und Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine prozentuale Abnahme von -97,1 % (-98,4 %; 4,5 %) (Tabelle 4-67).

In Abbildung 4-7 wird deutlich, dass die Anti-FXa-Aktivität nach der Verabreichung des Andexanet alfa Bolus schnell und substanziell abfällt. In der Studie von Siegal et al. konnte gezeigt werden, dass die Anti-FXa-Aktivität innerhalb von zwei bis fünf Minuten abfällt (15). Am Ende der Verabreichung des Andexanet alfa Bolus ist der niedrigste Wert der Anti-FXa-Aktivität erreicht, der bis zum Ende der kontinuierlichen Infusion mit Andexanet alfa anhält. Zwei bis sechs Stunden nach der kontinuierlichen Infusion mit Andexanet alfa steigt die Anti-FXa-Aktivität wieder graduell an.

Auch bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen reduzierte sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 % (Tabelle 4-68).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 % reduziert hat.

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ wurde in keinen Studien erhoben, da durch die in den Studien verwendeten Interventionen keine spezifische Inhibierung der Anti-FXa-Aktivität möglich ist.

#### ***Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa***

Die Analyse des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“ erfolgte anhand der Efficacy-Evaluable-Population. 204 von 249 Studienteilnehmern (81,9 %) erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase. 82,7 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 78,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72).

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Safety-Population dargestellt. 274 von 335 Studienteilnehmern (81,8 %) erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase. 83,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 75,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wird bei 80,4 % der Studienteilnehmer (Efficacy-Evaluable-Population) eine effektive Hämostase erreicht. Die Ergebnisse konnten auch in der Safety-Population bestätigt werden (Tabelle 4-73). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurde für die Analyse anstelle der Efficacy-Evaluable-Population die Efficacy-Population verwendet. 204 von 254 Studienteilnehmern (80,3 %) der Efficacy-Population erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter einer Behandlung mit Andexanet alfa bei 81,9 % der Studienteilnehmern in der Efficacy-Evaluable-Population eine effektive Hämostase erreicht werden kann. Die Ergebnisse konnten durch eine Auswertung der Ergebnisse anhand der Safety-Population bestätigt werden.

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde in mehreren Studien, die für einen historischen Vergleich eingeschlossen wurden, erhoben. Eine gute bis sehr gute Hämostase wurde bei 76 und 82 % der Studienteilnehmern der jeweiligen Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien erreicht, wenn der Endpunkt wie in der ANNEXA-4 Studie anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) erhoben wurde. Bei Studien, die den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ anhand von anderen Kriterien erhoben haben, konnte bei 62 % bis 94,7 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreicht werden. In der Studie von Majeed et al. konnte eine effektive Hämostase bei 69,1 % der Studienteilnehmer (12), bei Gerner et al. bei 64,9 % der Studienteilnehmer (17) und bei Purrucker et al. bei 62 % der Studienteilnehmer (18) erreicht werden. In der Studie von Schulman et al. konnten 85 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreichen (14). Die Studie von Berger et al. konnte eine effektive Hämostase bei 18 von 19 Studienteilnehmern (94,7 %) (19) zeigen und weicht mit diesem Ergebnis deutlich von den anderen Studienergebnissen ab. Die publizierten Daten von Purrucker et al. (18) und Gerner et al. (17), die Daten aus deutschen Registern zu NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen berichten, zeigen somit eine deutlich geringere prozentuale Anzahl an Studienteilnehmern mit einer effektiven Hämostase im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 80,4 % bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen.

Sowohl die Kriterien für die Bewertung der Hämostase als auch die Bewertungszeitpunkte und -modalitäten in den eingeschlossenen Studien sind heterogen, so dass anhand der publizierten Informationen nur begrenzt ein Vergleich mit den Daten aus der ANNEXA-4-Studie möglich ist. Die retrospektive Bewertung der Hämostase auf Basis von Patientenakten, teils durch die behandelnden Ärzte und der möglichen Kenntnis der Bewerter über den aktuellen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer zum Auswertungszeitpunkt, deuten auf eine hohes Verzerrungspotenzial hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ zwar in einigen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wurde, aber methodische Unterschiede in der Erhebung und Studiendurchführung den Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie nicht ermöglichen.

### ***Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten***

#### *Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine höhere Punktzahl bei der GCS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Die mediane Veränderung (Min; Max) der GCS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen der Efficacy-Population 0 Punkte (-8,0; 2,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-10,0; 2,0) und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-9,0; 6,0). Dasselbe Ergebnis ergibt sich für die Analyse der Safety-Population. Es konnte kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, festgestellt werden (Tabelle 4-78).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich keine Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

#### *Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline wird in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer gewertet (21). Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten fünf von 69 Studienteilnehmern (7,2 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 3,9 %; hohe Dosierung: 16,7 %) und sieben von 92 Studienteilnehmern der Safety-Population (7,6 %) (niedrige Dosierung: 5,6 %; hohe Dosierung: 14,3 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 64 von 69 Studienteilnehmern (92,8 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 96,1 %; hohe Dosierung: 83,3 %) und 85 von 92 Studienteilnehmern der Safety-Population (92,4 %) (niedrige Dosierung: 94,4 %; hohe Dosierung: 85,7 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten neun von 69 Studienteilnehmern (13,0 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 12,0 %; hohe Dosierung: 15,8 %) und zehn von 91 Studienteilnehmern der Safety-Population (11,0 %) (niedrige Dosierung: 10,1 %; hohe Dosierung: 13,6 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 60 von 69 Studienteilnehmern (87,0 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 88,0 %; hohe Dosierung: 84,2 %) und 81 von 91 Studienteilnehmern der Safety-Population (89,0 %) (niedrige Dosierung: 89,9 %; hohe Dosierung: 86,4 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten fünf von 49 Studienteilnehmern (10,2 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 8,8 %; hohe Dosierung: 13,3 %) und fünf von 66 Studienteilnehmern der Safety-Population (7,6 %) (niedrige Dosierung: 6,1 %; hohe Dosierung: 11,8 %) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 44 von 49 Studienteilnehmern (89,8 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 91,2 %; hohe Dosierung: 86,7 %) und 61 von 66 Studienteilnehmern der Safety-Population (92,4 %) (niedrige Dosierung: 93,9 %; hohe Dosierung: 88,2 %) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 86,4 bis 92,8 % der Studienteilnehmer, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, keine klinische Verschlechterung des neurologischen Zustands zeigten.

#### *Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine niedrige Punktzahl der mRS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population 0 Punkte (-5,0; 4,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-2,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-4,0; 6,0). In der Safety-Population beträgt die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 5,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-3,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 6,0) (Tabelle 4-80).

Sowohl in der Efficacy-Population als auch in der Safety-Population wurden zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, vergleichbare Effekte beobachtet (Tabelle 4-80).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in Bezug auf den Median keine Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

*Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Erhöhung der mRS um einen Punkt wird als eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten gewertet (2, 23, 63). Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten acht von 71 Studienteilnehmern (11,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 5,8 %; hohe Dosierung: 26,3 %) und zwölf von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (12,4 %) (niedrige Dosierung: 9,5 %; hohe Dosierung: 21,7%) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 63 von 71 Studienteilnehmern (88,7 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 94,2 %; hohe Dosierung: 73,7 %) und 85 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (87,6%) (niedrige Dosierung: 90,5 %; hohe Dosierung: 78,3 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten zehn von 71 Studienteilnehmern (14,1 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 13,5 %; hohe Dosierung: 15,8 %) und 14 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (14,4 %) (niedrige Dosierung: 14,9 %; hohe Dosierung: 13,0%) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 61 von 71 Studienteilnehmern (85,9 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 86,5 %; hohe Dosierung: 84,2 %) und 83 von 97 Studienteilnehmern der Safety-Population (85,6 %) (niedrige Dosierung: 85,1 %; hohe Dosierung: 87,0 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 36 von 144 Studienteilnehmern (43,8 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 47,5 %; hohe Dosierung: 26,9 %) und 80 von 191 Studienteilnehmern der Safety-Population (41,9 %) (niedrige Dosierung: 45,0 %; hohe Dosierung: 25,8 %) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 81 von 144 Studienteilnehmern (56,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) (niedrige Dosierung: 52,5 %; hohe Dosierung: 73,1 %) und 111 von 191 Studienteilnehmern der Safety-Population (58,1 %) (niedrige Dosierung: 55,0 %; hohe Dosierung: 74,2 %) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 56,3 % bis 88,7 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt zeigten.

*Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine niedrige Punktzahl des NIHSS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -0,5 Punkte (-10; 22,0). Studienteilnehmer der Efficacy-Population, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, zeigten eine mediane Veränderung (Min; Max) nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline um -0,5 (-4,0; 16,0). Nach 30 Tagen zeigten Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, eine mediane Veränderung um -3,0 (-10,0; 22) (Tabelle 4-82).

Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt die Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-6,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -1 Punkte (-10; 22,0). Nach 30 Tagen zeigten Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, eine mediane Veränderung um -3,0 (-10,0; 22) (Tabelle 4-82).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine mediane Veränderung in der Efficacy-Population und Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, um -0,5 bzw. -1 Punkte jeweils nach 30 Tagen beobachtet werden konnte. Diese Veränderung war vor allem bei Studienteilnehmern mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa zu beobachten.

*Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Erhöhung des NIHSS um vier oder mehr Punkte wird als Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten bewertet (4). Nach einer Stunde zeigten drei von 67 Studienteilnehmern (4,5 %) der Efficacy-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 4,1 %; hohe Dosierung: 5,6 %) und vier von 90 Studienteilnehmern (4,4 %) der Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 2,9 %; hohe Dosierung: 9,5 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 64 von 67 Studienteilnehmern (95,5 %) der Efficacy-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 95,9 %; hohe Dosierung: 94,4 %) und 86 von 90 Studienteilnehmern der Safety-Population (95,6 %) bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 97,1 %; hohe Dosierung: 90,5 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Nach zwölf Stunden zeigten neun von 66 Studienteilnehmern (13,6 %) der Efficacy-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 14,6 %; hohe Dosierung: 11,1 %) und 14 von 89 Studienteilnehmern der Safety-Population (15,7 %) bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 14,9 %, hohe Dosierung: 18,2 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 57 von 66 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (86,4 %) bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 85,4; hohe Dosierung: 88,9) und 75 von 89 Studienteilnehmern der Safety-Population (84,3 %) bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 85,1 %; hohe Dosierung: 81,8 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Nach 30 Tagen zeigten vier von 44 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (9,1 %) bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 9,4 %; hohe Dosierung: 8,3 %) und fünf von 60 Studienteilnehmern der Safety-Population (niedrige Dosierung: 8,9 %; hohe Dosierung: 6,7 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 40 von 44 Studienteilnehmern (90,9 %) der Efficacy-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 90,6; hohe Dosierung: 91,7) und 55 von 60 Studienteilnehmern (91,7 %) der Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (niedrige Dosierung: 91,1 %; hohe Dosierung: 93,3 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 84,3 % bis 95,6 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population oder Safety-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS zeigten.

Insgesamt zeigt sich in ANNEXA-4, dass der neurologische Zustand der Studienteilnehmer im Nachgang der intrakraniellen Blutung und der Behandlung mit Andexanet alfa bei der deutlichen Mehrheit der Patienten erhalten blieb, sich verbesserte oder sich zumindest nicht klinisch relevant verschlechterte.

#### Ergebnisse zum Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ nach einer Stunde, 12 Stunden oder 30 Tagen erhoben haben.

### ***Notwendigkeit von Blutungsereignissen***

*Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben*

44 von 254 Studienteilnehmern (17,3 %) der Efficacy-Population erhielten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen. Somit blieben 210 Studienteilnehmer (82,7 %) der Efficacy-Population transfusionsfrei. 18,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 14,0 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben, benötigten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen (Tabelle 4-86).

62 von 352 Studienteilnehmern (17,6%) der Safety-Population erhielten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen. Somit blieben 290 Studienteilnehmer (82,4 %) der Safety-Population transfusionsfrei. 18,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 14,0 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben, benötigten von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen (Tabelle 4-86).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 82,7 % der Efficacy-Population und 82,4 % der Safety-Population von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion transfusionsfrei waren.

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“

Für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ wurden Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, wenn die Bluttransfusionen nicht die Primärtherapie darstellten.

Der Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ wurde in keiner Studie erhoben. In neun Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach der Behandlung mit (4F-)PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben. Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Bluttransfusion zusätzlich zur Gabe von PPSB erhielten, lag zwischen 7,7 % und 50 % (berechneter Median: 20,9 %) (Tabelle 4-88), im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, wo eine Transfusion mit Erythrozyten bei 17,3 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population notwendig war (Tabelle 4-86).

In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien von Apixaban (ARISTOTLE) und Rivaroxaban (ROCKET-AF) erhielten 37,8 % der Studienteilnehmer mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban eine Bluttransfusion (10) und 40,8 % der Studienteilnehmer mit schweren mit schweren Blutungen unter Therapie eine Transfusion mit Erythrozyten (26).

Ein Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

*Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden*

Die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt wurden betrug im Median (Min; Max) eine Einheit (1,0; 4,0). Es wurden nicht mehr als vier Transfusionen benötigt. Unterschiede zwischen der niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa bestehen nicht. Für die Safety-Population ergeben sich die selben Ergebnisse (Tabelle 4-87).

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“

Die „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung durchgeführt werden“ variierte in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Einheit bis maximal zwölf Einheiten. Im Vergleich dazu wurde in der ANNEXA-4 Studie im Median eine Einheit und insgesamt maximal vier Einheiten verabreicht (11) (Tabelle 4-87).

Ein Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

***Auftreten von erneuten Blutungen 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden***

Erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung traten bei vier Studienteilnehmern auf, wobei diese nur bei einem Patienten durch das EAC bestätigt werden konnte. Der Studienteilnehmer mit erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung wurde mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-91).

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“*

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“ wurde in keiner Studie erhoben. In vier Studien wurde jedoch das Auftreten erneuten Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben, die im Folgenden dargestellt werden.

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam es bei 4,5 % bis 53 % der Studienteilnehmer zu erneuten Blutungen nach der Behandlung mit PPSB (13, 19, 27, 28) (Tabelle 4-92). Im Vergleich dazu traten in der ANNEXA-4 Studie erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei 1,39 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-91). Dabei betrug der Erhebungszeitraum zur Beurteilung des Auftretens von erneuten Blutungen bei den Studien für einen historischen Vergleich 2 bis 30 Tage im Vergleich zu 24 Stunden bei der ANNEXA-4 Studie.

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

***Nebenwirkungen***

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE, jegliche SUE, UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/tödliche), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE, die zum Tod führen, alle UE von besonderem Interesse, thrombotische Ereignisse dargestellt.

Bei 250 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population (71,0 %) ist während der 30-tägigen ANNEXA-4 Studie ein UE aufgetreten. Jegliche SUE traten bei 144 von 352 Studienteilnehmern (40,9 %) der Safety-Population auf. Bei 137 von 352 Studienteilnehmern (38,9 %) kam es zu einem leichten UE, bei 113 von 352 Studienteilnehmern (32,1 %) zu einem moderaten UE, bei 57 von 352 Studienteilnehmern (16,2 %) zu einem schweren UE, bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) zu einem lebensbedrohlichen UE und bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) zu einem tödlichen UE. Bei zwei von 352 Studienteilnehmern (0,6 %) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit Andexanet alfa. Bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) führten die UE zum Tod des Studienteilnehmers. Bei 35 von 352 Studienteilnehmern (9,9 %) traten UE von besonderem Interesse auf. Dabei traten bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) thrombotische Ereignisse auf (Tabelle 4-95).

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Nebenwirkungen*

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen nur der Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben.

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt das Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen für die Gesamtpopulation 3,6 bis 15,4 % (berechneter Median: 9,0 %) (Tabelle 4-105) im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 9,7 % (Tabelle 4-95). Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation in einer Studie für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studienteilnehmer unter Therapie mit Warfarin und in einer Studie Studienteilnehmer unter Therapie mit Dabigatran enthält (Tabelle 4-105), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern in den Studien für den historischen Vergleich ein thrombotisches Ereignis vor der Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie eingetreten ist.

Bei den Ergebnissen zu dem Auftreten von thrombotischen Ereignissen ist zu beachten, dass in der ANNEXA-4 Studie nur 2,3 % der Studienteilnehmer ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien erlitten. Kein Studienteilnehmer mit gastrointestinalen Blutungen, 3,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen und 2,9 % der Studienteilnehmer mit anderen Blutungen erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien (Tabelle 4-104). Kein Studienteilnehmer erlitt nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ein thrombotisches Ereignis (Tabelle 4-104). Alle Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie hatten eine Grunderkrankung, die eine Antikoagulation notwendig machte. Damit sind diese Studienteilnehmer in einem Zeitraum ohne Antikoagulation einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse ausgesetzt. In gesunden Studienteilnehmern führte die Gabe von Andexanet alfa nicht zum Auftreten von schweren thrombotischen Ereignissen (15). Da das Auftreten von thrombotischen Ereignissen nach Wiederaufnahme der Antikoagulation deutlich reduziert, nach Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation sogar bei null war, kann angenommen werden, dass sich in den aufgetretenen thrombotischen Ereignissen die Grunderkrankung der Studienteilnehmer manifestiert.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ festhalten, dass eine Schlussfolgerung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte der ANNEXA-4 Studie und den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden kann. Zudem wird dieser Endpunkt maßgeblich von der schnellen Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einer erfolgreichen Behandlung der Blutung beeinflusst.

### ***Subgruppenanalysen***

Für die dargestellten Subgruppenanalysen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei der ANNEXA-4 Studie um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt.

Die deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen dient der transparenten Darstellung der Subgruppen. Eine Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffekts kann nicht erfolgen. Für die Studie für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Subgruppenanalysen vor.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung konnte bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche keine RCT-Studie eingeschlossen werden, weshalb die Suche auch auf nicht randomisierte Studien ausgeweitet wurde. In dieser Suche wurde die pivotale ANNEXA-4 Studie identifiziert und für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa herangezogen. Zudem wurden Studien für einen möglichen historischen Vergleich identifiziert. Trotz der fehlenden Zulassung von anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet, eines fehlenden anerkannten Behandlungsstandards und fehlender Evidenz der Wirkweise dieser Arzneimittel, wurde alles versucht, um einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie, bestimmt. Zusätzliche identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Methodik der pivotalen ANNEXA-4 Studie entspricht internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP). Die ANNEXA-4 Studie wurde anhand des TREND-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Studiendokumente der ANNEXA-4 Studie herangezogen (4, 6) und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerfO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und besitzt aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial. Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapiealternative, des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs, der bis dahin vorliegenden Daten sowie der ethischen Problematik einer Placebo-Randomisierung bei einer akuten, lebensbedrohlichen Situation, wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden und klinischen Experten ein einarmiges Design gewählt. Das einarmige klinische Studiendesign der ANNEXA-4 Studie wurde von den europäischen Zulassungsbehörden bestätigt (7).

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzes von Andexanet alfa im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen ANNEXA-4 Studie bewertet. Trotz der fehlenden Zulassung von anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet, eines fehlenden anerkannten Behandlungsstandards und fehlender Evidenz der Wirkweise von Arzneimitteln, die momentan zur Behandlung unkontrollierbarer Blutungen eingesetzt werden, wurde versucht, einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen. Aufgrund methodischer Unterschiede und heterogener Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien kann die zusätzliche Evidenz für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden. Um dennoch eine Einordnung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Andexanet alfa in den aktuellen medizinischen Kontext zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der verfügbaren Studien in der Zielpopulation oder in Teilen der Zielpopulation ausführlich im vorliegenden Dossier dargestellt und diskutiert.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Andexanet alfa erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus oben genannten Gründen ausschließlich auf Basis der ANNEXA-4 Studie, die anhand von verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten erhoben wurden.

In Tabelle 4-131 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzen pro Endpunkt eingestuft.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
<b>Mortalität (Safety-Population)</b>				
30-Tage Mortalität <sup>b</sup>	n/N (%): 54/352 (15,3) [exakter 95 %-KI]: [11,7; 19,5]	n/N (%): 47/297 (15,8) [exakter 95 %-KI]: [11,9; 20,5]	n/N (%): 7/55 (12,7) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 24,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus <sup>c</sup>	n/N (%): 36/348 (10,3) [exakter 95 %-KI]: [7,4; 14,0]	n/N (%): 31/295 (10,5) [exakter 95 %-KI]: [7,3; 14,6]	n/N (%): 5/53 (9,4) [exakter 95 %-KI]: [3,1; 20,7]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) <sup>d</sup>	n/N (%): 21/352 (6,0) [exakter 95 %-KI]: [3,7; 9,0]	n/N (%): 19/297 (6,4) [exakter 95 %-KI]: [3,9; 9,8]	n/N (%): 2/55 (3,6) [exakter 95 %-KI]: [0,4; 12,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>				
<b>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Population)</b>				
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa <sup>e</sup>	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 134 Median (Min; Max) -93,4 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,4]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 128 Median (Min; Max) -93,3 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,1]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6 Median (Min; Max) -96,4 (-97,4; -94,5) [Median 95 %-KI]: [-97,4; -94,5]	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 100 Median (Min; Max) -92,5 (-98,4; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-94,2; -90,3]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 77 Median (Min; Max) -90,3 (-98,2; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-92,4; -86,7]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 23 Median (Min; Max) -97,2 (-98,4; 4,5) [Median 95 %-KI]: [-97,9; -95,8]	
<b>Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Evaluable-Population)</b>				
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa <sup>f</sup>	n/N (%): 204/249 (81,9) [exakter 95 %-KI]: [76,6; 86,5]	n/N (%): 172/208 (82,7) [exakter 95 %-KI]: [76,9; 87,6]	n/N (%): 32/41 (78,0) [exakter 95 %-KI]: [62,4; 89,4]	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Efficacy-Population)<sup>g</sup></b>				
Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 51 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 50 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-7,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 34 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 15 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 2,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 5/69 (7,2) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 64/69 (92,8)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 2/51 (3,9) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 49/51 (96,1)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/18 (16,7) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 15/18 (83,3)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 9/69 (13,0) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 60/69 (87,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 6/50 (12,0) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 44/50 (88,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 16/19 (84,2)	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 5/49 (10,2) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 44/49 (89,8)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 3/34 (8,8) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 31/34 (91,2)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte n/N (%): 2/15 (13,3) keine Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte: n/N (%): 13/15 (86,7)	
Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 3,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-1,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 144 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 118 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 26 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 8/71 (11,3) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 63/71 (88,7)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 3/52 (5,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 49/52 (94,2)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 5/19 (26,3) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 14/19 (73,7)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 10/71 (14,1) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 61/71 (85,9)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 7/52 (13,5) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 45/52 (86,5)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 16/19 (84,2)	
	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 63/144 (43,8) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 81/144 (56,3)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 56/118 (47,5) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 62/118 (52,5)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 7/26 (26,9) keine Verschlechterung um $\geq 1$ Punkt: n/N (%): 19/26 (73,1)	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 67 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 66 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 48 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 10,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): -0,5 (-4,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44 Median (Min; Max): -0,5 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-2,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 32 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 13,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 12 Median (Min; Max): -3,0 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-6,0; 0,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 3/67 (4,5) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 64/67 (95,5)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 2/49 (4,1) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 47/49 (95,9)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 1/18 (5,6) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 17/18 (94,4)	<b>nicht quantifizierbar</b>
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 9/66 (13,6) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 57/66 (86,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 7/48 (14,6) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 41/48 (85,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 2/18 (11,1) keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 16/18 (88,9)	

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 4/44 (9,1)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 40/44 (90,9)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 3/32 (9,4)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 29/32 (90,6)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 1/12 (8,3)  keine Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte: n/N (%): 11/12 (91,7)	
<b>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Efficacy-Population)<sup>h</sup></b>				
Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusion erhalten haben	n/N (%): 44/254 (17,3) [exakter 95 %-KI]: [12,9; 22,5]	n/N (%): 38/211 (18,0) [exakter 95 %-KI]: [13,1; 23,9]	n/N (%): 6/43 (14,0) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 27,9]	<b>nicht quantifizierbar</b>
Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 38 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 3,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 3,0]	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden (Safety-Population)<sup>i</sup></b>				
Auftreten erneuter Blutungen	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 0/139 (0,00)	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Nebenwirkungen (Safety-Population)<sup>j</sup></b>				
jegliche UE	n/N (%): 250/352 (71,0)	n/N (%): 208/297 (70,0)	n/N (%): 42/55 (76,4)	<b>kein größerer Schaden</b>
jegliche SUE	n/N (%): 144/352 (40,9)	n/N (%): 121/297 (40,7)	n/N (%): 23/55 (41,8)	<b>kein größerer Schaden</b>
leichte UE	n/N (%): 137/352 (38,9)	n/N (%): 113/297 (38,0)	n/N (%): 24/55 (43,6)	<b>kein größerer Schaden</b>
moderate UE	n/N (%): 113/352 (32,1)	n/N (%): 96/297 (32,3)	n/N (%): 17/55 (30,9)	<b>kein größerer Schaden</b>
schwere UE	n/N (%): 57/352 (16,2)	n/N (%): 49/297 (16,5)	n/N (%): 8/55 (14,5)	<b>kein größerer Schaden</b>
lebensbedrohliche UE	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 6/55 (10,9)	<b>kein größerer Schaden</b>
tödliche UE	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	<b>kein größerer Schaden</b>

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt <sup>a</sup>	niedrige Dosis <sup>a</sup>	hohe Dosis <sup>a</sup>	
UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen	n/N (%): 2/352 (0,6)	n/N (%): 2/297 (0,7)	n/N (%): 2/55 (3,6)	kein größerer Schaden
UE, die zum Tod führen	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
alle UE von besonderem Interesse	n/N (%): 35/352 (9,9)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
Thrombotische Ereignisse	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 27/297(9,1)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden

a: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).  
b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Subgruppe der Studienteilnehmern, die mit Edoxaban behandelt wurden (kein Todesfall) wurde von der Analyse ausgeschlossen. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet.  
c: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Vier Studienteilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen.  
d: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Todesursache und der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt.  
e: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Vier Studienteilnehmer wurden mit Edoxaban und 16 Studienteilnehmern mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt.  
f: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Fünf Patienten, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Fünf Patienten, die aufgrund von administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.  
g: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Eingeschlossen sind nur Patienten mit intrakraniellen Blutungen.  
h: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population.  
i: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Gesamtkohorte umfasst nur 139 Patienten, da dieser Endpunkt erst nach Amendment 4 erhoben wurde. Bei insgesamt vier Patienten wurden erneute Blutungen berichtet, wobei diese Blutungen nur bei einem Patienten vom EAC bestätigt werden konnten.  
j: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Mortalität

Die Dokumentation der Mortalität erfolgte in der ANNEXA-4 Studie im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Es wurden folgende Endpunkte erhoben:

- 30-Tage Mortalität
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)

### **30-Tage Mortalität**

Bis Tag 30 verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 54 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population, was 15,3 % der Studienteilnehmer entspricht. Davon wurden 47 von 297 Studienteilnehmern (15,8 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und sieben von 55 Studienteilnehmern (12,7 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57, Tabelle 4-131).

Die mediane Zeit bis zum Tod beträgt in der ANNEXA-4 Studie 13,5 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-6). Bei Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 14,0 Tage (Spanne: 1 – 44 Tage) und bei Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden 13,0 Tage (Spanne: 2 – 23 Tage) (Tabelle 4-59).

Bei 37 (10,5 %) Studienteilnehmern wurde als Todesursache ein kardiovaskuläres Ereignis und bei zwölf (3,4 %) Studienteilnehmern wurde eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache berichtet. Bei drei Studienteilnehmern konnte die Todesursache nicht sicher festgestellt werden und bei zwei Studienteilnehmern ist die Todesursache nicht bekannt (Tabelle 4-58).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben im Rahmen der ANNEXA-4 Studie 37 von 227 Studienteilnehmern (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen bis Tag 30. Davon waren 31 Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen mit der niedrigen Dosierung an Andexanet alfa und sechs Studienteilnehmer mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-106).

### *Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „30-Tage Mortalität“*

Die 30-Tage Mortalität in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikationen berichteten Gesamtpopulationen zwischen 14 und 32,0 % (berechneter Median: 22,2 %) (Tabelle 4-61). Abgesehen von einer Studie (Schulman et al.), berichteten sämtliche eingeschlossene Publikation von einer 30-Tage-Mortalität von zum Teil deutlich über 20 %. Im Vergleich dazu beträgt die 30-Tage-Mortalität in der ANNEXA-4 Studie 15,3 % (Tabelle 4-57, Tabelle 4-131). In der Studie von Schulman et al. (14) erfolgte die Beurteilung der Endpunkte deutlich verzögert und die Ärzte hatten zum Zeitpunkt der Beurteilung Kenntnis über das Outcome der Studienteilnehmer. Weiterhin wurden Studienteilnehmer mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) ausgeschlossen und der Anteil an Studienteilnehmern mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch.

Die 30-Tage-Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt für die in den jeweiligen Publikationen berichteten Gesamtpopulationen zwischen 5,1 und 37 % (berechneter Median: 28,1 %) (Tabelle 4-63). Der Wert für die 30-Tage Mortalität beträgt in der Studie von Beyer-Westendorf et al. (8) 5,1 % und weicht damit deutlich von den Ergebnissen der anderen Studien ab. Die 30-Tage Mortalität in der Studie von Beyer Westendorf et al. (8) wird nur für 98 von 1755 Studienteilnehmern (5,5 %) berichtet. Bei den 98 Studienteilnehmern war ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Blutungen notwendig. Ohne diesen „Ausreißer“ beträgt die 30-Tage-Mortalität bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20,0 bis 37 % (berechneter Median: 33,9 %). In der ANNEXA-4 Studie verstarben 37 von 227 Studienteilnehmern (16,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (6).

Ergänzend zu den Studien, die für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) sowie der Zulassungsstudie von Rivaroxaban (Rocket-AF) ergänzend dargestellt, da hier Blutungen und Mortalität in einem randomisierten, prospektiven Studiensetting erhoben wurden. Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit Apixaban betrug die 30-Tage Mortalität in der ARISTOTLE-Studie 43,2 %, bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban in der Rocket-AF-Studie 48,0 % (Tabelle 4-63) (9, 10).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANNEXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

#### *Fazit zum Endpunkt „30-Tage Mortalität“*

Ein Vergleich der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund methodischer Unterschiede nicht möglich. Dennoch zeigen die Ergebnisse zur 30-Tage-Mortalität aus der ANNEXA-4 Studie im Kontext publizierter Studien mit Interventionen, die als im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie interpretiert werden können, einen deutlichen Vorteil von Andexanet alfa für den Endpunkt „30-Tage Mortalität“. Aus den dargestellten Daten ist für den Endpunkt „**30-Tage Mortalität**“ ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abzuleiten.

#### *Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus*

36 von 348 Studienteilnehmern (10,3 %) verstarben vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon wurden 31 von 295 Studienteilnehmern (10,5 %) mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und fünf von 53 Studienteilnehmern (9,4 %) mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-57, Tabelle 4-131).

In der Subgruppe der Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen verstarben 27 von 227 Studienteilnehmern (11,9 %) vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Davon waren 23 Studienteilnehmer mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und vier Studienteilnehmer mit der hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt worden (Tabelle 4-107).

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“*

Der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus trat in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 9,5 bis 33 % (berechneter Median 15,0 %) der Studienteilnehmer (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 10,3 % der Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie auf (Tabelle 4-57, Tabelle 4-131). Dabei betrug die mediane Länge des Krankenhausaufenthalts bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 4,9 und 11 Tagen (Tabelle 4-62) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen trat der Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 14,2 bis 45,5 % (berechneter Median: 23,0 %) der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 11,9 % der Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie auf (Tabelle 4-107). Dabei betrug die durchschnittliche mediane Länge des Krankenhausaufenthalts in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2,9 bis 11 Tage (Tabelle 4-64) im Vergleich zu 7,1 Tagen bei der ANNEXA-4 Studie (11).

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANNEXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie. Die Mortalität wird zudem maßgeblich von den Vorerkrankungen der Patienten beeinflusst, da bei der Gesamtmortalität jegliche Todesursachen berücksichtigt werden.

*Fazit zum Endpunkt „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“*

Ein Vergleich der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund methodischer Unterschiede nicht möglich. Ein deskriptiver Vergleich zeigt, dass nach Gabe von Andexanet alfa die Anzahl der Studienteilnehmer, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus versterben, insbesondere bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen deutlich geringer ist, als bei Studienteilnehmern, die mit aktuell verfügbaren Interventionen behandelt werden. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt „**Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus**“ von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** auszugehen.

***Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignissen (30-Tage Mortalität)***

21 von 352 Studienteilnehmern (6,0 %) sind in der Studie ANEXXA-4 aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention mit Andexanet alfa verstorben. Davon verstarben 19 von 297 Studienteilnehmern (6,4 %), die mit einer niedrigen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden und zwei von 55 Studienteilnehmern (3,6 %), die mit einer hohen Dosis von Andexanet alfa behandelt wurden (Tabelle 4-60, Tabelle 4-131). Alle Todesfälle aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen sind kardiovaskulären Todesursachen zuzuordnen (Tabelle 4-58).

***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“***

In der Studie von Majeed et al. (12) traten innerhalb von 30 Tagen 18 von 27 Todesfälle (66,7 %) aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen auf. In der Studie von Schenk et al. (13) verstarb ein Studienteilnehmer von drei Studienteilnehmern (33,3 %) und in der Studie von Schulman et al. (14) verstarben sieben von neun Studienteilnehmern (77,8 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse. Im Vergleich dazu verstarben in der ANNEXA-4 Studie insgesamt 21 von 54 Studienteilnehmern (38,9 %) aufgrund blutungsbedingter Ereignisse.

Methodische Unterschiede zwischen den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der ANEXXA-4 Studie sowie die Heterogenität der Mortalitätsraten in den Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ermöglichen keinen Vergleich mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie.

***Fazit zum Endpunkt „Tod aufgrund von blutungsbedingten Ereignissen“***

Ein Vergleich der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund methodischer Unterschiede nicht möglich ist. Eine Betrachtung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie im Kontext der Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben es jedoch für den Endpunkt **„Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)“** von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** auszugehen.

## Morbidität

Im Rahmen der Morbidität wurden folgende Endpunkte erhoben:

- prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
  - prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa
- Erreichen einer effektiven Hämostase
  - Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa
- Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten
  - Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
  - Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
  - Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline (kontinuierliche und dichotome Auswertung)
- Notwendigkeit von Bluttransfusionen
  - Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben
  - Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden
- Auftreten von erneuten Blutungen
  - Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden

### ***Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa***

Die Anti-FXa-Aktivität ist ein relevanter Marker, um die Aufhebung der Antikoagulation (die durch FXa-Inhibitoren ausgelöst wurde) zu beurteilen und liefert somit einen direkten Nachweis des Wirkprinzips. Kann der Antikoagulation bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit FXa-Inhibitoren nicht wirksam entgegengewirkt werden, können weitere intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich sein, bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen schwere neurologische Schädigungen auftreten oder der Patient aufgrund einer unkontrollierbaren Blutung in eine lebensbedrohliche Situation geraten oder versterben.

Nach der Verabreichung von Andexanet alfa fällt die Anti-FXa-Aktivität schnell und substantiell ab (Abbildung 4-7). In der Studie von Siegal et al. konnte gezeigt werden, dass die Anti-FXa-Aktivität innerhalb von zwei bis fünf Minuten abfällt (15). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die eine Vortherapie mit Apixaban hatten, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) von Nadir zu Baseline bei -93,4 % (-99,5 %; 0,0 %) (Tabelle 4-67, Tabelle 4-131 und Abbildung 4-7). Bei Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die eine Antikoagulation mit Rivaroxaban hatten, lag die mediane prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Min; Max) bei -92,5 % (-98,4 %; 34,0 %) (Tabelle 4-67, Tabelle 4-131 und Abbildung 4-7).

Auch bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen reduzierte sich die Anti-FXa-Aktivität unter einer Behandlung mit Andexanet alfa zu Baseline im Vergleich zu Nadir in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 % (Tabelle 4-68).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Anti-FXa-Aktivität durch eine Behandlung mit Andexanet alfa in der Gesamtpopulation (Efficacy-Population und Safety-Population) um mehr als 90 % gesenkt wurde, was einer schnellen und nahezu vollständigen Aufhebung der Antikoagulation entspricht.

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung“ wurde in keinen Studien erhoben, da durch die in den Studien verwendeten Interventionen keine spezifische Inhibierung der Anti-FXa-Aktivität möglich ist.

*Fazit zum Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Eine prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht berechnet, weshalb kein Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie möglich ist. Zudem ist der Zeitpunkt der jeweiligen Messungen der Anti-FXa-Aktivität nicht vergleichbar mit der Operationalisierung in der ANNEXA-4 Studie. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt „prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir“ ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Durch die zügige und nahezu vollständige Reduktion der Anti-FXa-Aktivität durch Andexanet alfa wird der Antikoagulation bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit FXa-Inhibitoren wirksam und nachweislich entgegengewirkt. Eine spezifische Hemmung der durch Apixaban und Rivaroxaban induzierten Antikoagulation ist bisher durch keinen zugelassenen Wirkstoff möglich. Daher lässt sich aus den dargestellten Daten für den Endpunkt **„Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir“** ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

***Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“***

Durch das Erreichen einer effektiven Hämostase wird der Gesundheitszustand der Patienten stabilisiert und/oder eine lebensbedrohliche Situation der Patienten verhindert/behoben. Eine effektive Hämostase erreichten in der ANNEXA-4 Studie zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa 204 von 249 Studienteilnehmern der Efficacy-Evaluable-Population (81,9 %). 82,7 % der Studienteilnehmer, die mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa und 78,0 % der Studienteilnehmer, die mit einer hohen Dosierung von Andexanet alfa behandelt wurden, erreichten zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa eine effektive Hämostase (Tabelle 4-72, Tabelle 4-131). Die Ergebnisse konnten durch eine Auswertung der Ergebnisse anhand der Safety-Population bestätigt werden (Tabelle 4-72).

Bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen wird bei 80,4 % der Studienteilnehmern (Efficacy-Evaluable-Population) eine effektive Hämostase erreicht. Die Ergebnisse konnten auch in der Safety-Population bestätigt werden (Tabelle 4-73).

***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“***

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde in mehreren Studien, die für einen historischen Vergleich eingeschlossen wurden, erhoben. Eine gute bis sehr gute Hämostase wurde bei 76 und 82 % der Studienteilnehmern der jeweiligen Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien erreicht, wenn der Endpunkt wie in der ANNEXA-4 Studie anhand der Kriterien von Sarode et al. (16) erhoben wurde. Bei Studien, die den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ anhand von anderen Kriterien erhoben haben, konnte bei 62 % bis 94,7 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreicht werden. In der Studie von Majeed et al. konnte eine effektive Hämostase bei 69,1 % der Studienteilnehmer (12), bei Gerner et al. bei 64,9 % der Studienteilnehmer (17) und bei Purrucker et al. bei 62 % der Studienteilnehmer (18) erreicht werden. In der Studie von Schulman et al. konnten 85 % der Studienteilnehmer eine effektive Hämostase erreichen (14). Die Studie von Berger et al. konnte eine effektive Hämostase bei 18 von 19 Studienteilnehmern (94,7 %) (19) zeigen und weicht mit diesem Ergebnis deutlich von den anderen Studienergebnissen ab. Die publizierten Daten von Purrucker et al. (18) und Gerner et al. (17), die Daten aus deutschen Registern zu NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen berichten, zeigen somit eine deutlich geringere prozentuale Anzahl an Studienteilnehmern mit einer effektiven Hämostase im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 80,4 % bei Studienteilnehmern mit intrakraniellen Blutungen.

Sowohl die Kriterien für die Bewertung der Hämostase als auch die Bewertungszeitpunkte und -modalitäten in den eingeschlossenen Studien sind heterogen, so dass anhand der publizierten Informationen nur begrenzt ein Vergleich mit den Daten aus der ANNEXA-4-Studie möglich ist. Die retrospektive Bewertung der Hämostase auf Basis von Patientenakten, teils durch die behandelnden Ärzte und der möglichen Kenntnis der Bewerter über den aktuellen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer zum Auswertungszeitpunkt, deuten auf eine hohes Verzerrungspotenzial hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ zwar in einigen Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wurde, aber methodische Unterschiede in der Erhebung und Studiendurchführung den Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie nicht ermöglichen.

*Fazit zum Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa“*

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen. Aus den prospektiv erhobenen Daten der ANNEXA-4-Studie für den Endpunkt „**Erreichen einer effektiven Hämostase**“ lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

*Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten*

*Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Die GCS wird im klinischen Alltag verwendet, um die Tiefe und Dauer von Bewusstseinsänderung und den komatösen Zustand bei Patienten mit akuten Hirnverletzungen zu bewerten (20). Das primäre Ziel der GCS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten mit intrakraniellen Blutungen im Studienverlauf festzustellen (21). Eine höhere Punktzahl bei der GCS zeigt hierbei einen besseren Patientenzustand an.

Die mediane Veränderung (Min; Max) der GCS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen der Efficacy-Population 0 Punkte (-8,0; 2,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-10,0; 2,0) und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-9,0; 6,0). Dasselbe Ergebnis ergibt sich für die Analyse der Safety-Population. Es konnte kein Unterschied zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, festgestellt werden (Tabelle 4-78, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich keine klinische Verschlechterung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

*Binäre Analyse zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Verringerung der GCS um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Baseline wird in der ANNEXA-4 Studie als eine Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten gewertet (21). Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten fünf von 69 Studienteilnehmern (7,2 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 64 von 69 Studienteilnehmern (92,8 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79, Tabelle 4-131).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 13,0 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 87,0 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79, Tabelle 4-131).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 10,2 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der GCS um zwei oder mehr Punkte. 89,8 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte, eine gleichbleibende GCS oder eine Verbesserung der GCS (Tabelle 4-79, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 86,4 bis 92,8 % der Studienteilnehmer, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, keine klinische Verschlechterung des neurologischen Zustands zeigten.

*Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Die mRS wird im klinischen Alltag verwendet, um das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall zu beurteilen (22) und legt einen Schwerpunkt auf die Mobilität (23) sowie die Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Eine niedrige Punktzahl der mRS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Das primäre Ziel der mRS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten im Studienverlauf festzustellen (21).

Die mediane Veränderung der mRS (Min; Max) nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population 0 Punkte (-5,0; 4,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-2,0; 5,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-4,0; 6,0) (Tabelle 4-80, Tabelle 4-131).

Sowohl in der Efficacy-Population als auch in der Safety-Population wurden zwischen Studienteilnehmern, die mit einer niedrigen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden und Studienteilnehmern, die mit einer hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden, vergleichbare Effekte beobachtet (Tabelle 4-80, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in Bezug auf den Median keine Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden oder 30 Tagen im Vergleich zu Baseline beobachten lässt.

*Binäre Analyse zur Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Erhöhung der mRS um einen Punkt wird als eine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten gewertet (2, 23, 63). Eine Stunde nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten acht von 71 Studienteilnehmern (11,3 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 63 von 71 Studienteilnehmern (88,7 %) mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81, Tabelle 4-131).

Zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 14,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 85,9 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81, Tabelle 4-131).

30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline zeigten 43,8 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) eine Verschlechterung der mRS um einen Punkt. 56,3 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (Efficacy-Population) zeigten keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt (Tabelle 4-81, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg, etwa 56,3 % bis 88,7 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen keine Verschlechterung der mRS um einen Punkt zeigten.

*Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Die Schlaganfallskala des NIHSS ist im klinischen Alltag ein Score-System zur Beurteilung der neurologischen Verschlechterung (24). Je höher die Punktzahl ist, desto höher ist die neurologische Einschränkung der Patienten. Das primäre Ziel der NIHSS in der ANNEXA-4 Studie ist es, eine mögliche klinische Verschlechterung der Patienten im Studienverlauf festzustellen (21).

Eine niedrige Punktzahl des NIHSS zeigt einen besseren Patientenzustand an. Die Veränderung der NIHSS nach einer Stunde im Vergleich zu Baseline beträgt für die Efficacy-Population Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, im Median (Min; Max) 0 Punkte (-12,0; 9,0), nach zwölf Stunden im Vergleich zu Baseline 0 Punkte (-5,0; 16,0), und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline -0,5 Punkte (-10; 22,0) (Tabelle 4-82, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine mediane Veränderung in der Efficacy-Population und Safety-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, um -0,5 bzw. -1 Punkte jeweils nach 30 Tagen beobachtet werden konnte. Diese Veränderung war vor allem bei Studienteilnehmern mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa zu beobachten.

*Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und nach 30 Tagen im Vergleich zu Baseline*

Eine Erhöhung des NIHSS um vier oder mehr Punkte wird als Verschlechterung des neurologischen Zustands der Patienten bewertet (4). Nach einer Stunde zeigten drei von 67 Studienteilnehmer der Efficacy-Population bei Studienteilnehmern, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, (4,5 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 64 von 67 Studienteilnehmer der Efficacy-Population (95,5 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83, Tabelle 4-131).

Nach zwölf Stunden zeigten neun von 66 Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen (13,6 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 57 von 66 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (86,4 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83, Tabelle 4-131).

Nach 30 Tagen zeigten vier von 44 Studienteilnehmern der Efficacy-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen (9,1 %) eine Verschlechterung des NIHSS um vier oder mehr Punkte. 40 von 44 Studienteilnehmern der Efficacy-Population (90,9 %) zeigten keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS (Tabelle 4-83, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 84,3 % bis 95,6 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population oder Safety-Population, die intrakranielle Blutungen aufwiesen, keine Verschlechterung um vier oder mehr Punkte, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verbesserung des NIHSS zeigten.

Insgesamt zeigt sich in ANNEXA-4, dass der neurologische Zustand der Studienteilnehmer im Nachgang der intrakraniellen Blutung und der Behandlung mit Andexanet alfa bei der deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer erhalten blieb, sich verbesserte oder sich zumindest nicht klinisch relevant verschlechterte.

Ergebnisse zum Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ erhoben haben.

### Fazit zur Auswirkung intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten

Es konnten in der Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“ nach einer Stunde, 12 Stunden oder 30 Tagen erhoben haben. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Überlebenden Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen, tragen oft langfristig schwere kognitive und körperliche Einschränkungen davon (18). Die Auswertungen sämtlicher verwendeter Instrumente zur Erhebung des neurologischen Zustands der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen in der ANNEXA-4 Studie zeigt, dass für den Großteil der Studienteilnehmer keine klinische Verschlechterung des neurologischen Zustands aufgetreten ist. Purrucker et al. sowie Gerner et al., die Daten aus zwei deutschen Registern zu NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen analysieren, zeigen, dass sich der neurologische Zustand der meisten Patienten trotz Behandlung mit den bisher verfügbaren Behandlungsmethoden und gemessen am modifizierten Rankin Score, deutlich gegenüber dem Zustand vor der Blutung verschlechtert (17, 18). Zwar sind diese Daten aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte nicht mit denen aus ANNEXA-4 vergleichbar, allerdings lässt die Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten in ANNEXA-4 keine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustandes innerhalb von 30 Tagen nach der Blutung zeigt, auf einen Vorteil von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließen. In Anbetracht der lebensbedrohlichen Situation, in der sich die Patienten mit intrakraniellen Blutungen befinden und der schlechten Prognose dieser Patienten ist für Andexanet alfa für den Endpunkt „**Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten**“ von einem **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen auszugehen.

### ***Notwendigkeit von Bluttransfusionen***

*Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben*

Ein starker Blutverlust, der Bluttransfusionen notwendig macht, kann für den Patienten lebensbedrohlich sein. Trotz hoher Sicherheit der Bluttransfusionen, kann ein grundsätzliches Risiko für Infektionen oder immunologische Reaktionen durch die Gabe von Blutprodukten nicht vollständig ausgeschlossen werden (25). Zudem kann die Verfügbarkeit von kompatiblen Blutprodukten eingeschränkt sein.

Bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa-Infusion blieben 210 Studienteilnehmer (82,7 %) der Efficacy-Population transfusionsfrei. 82,0 % der Studienteilnehmer, die eine niedrige Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben und 86 % der Studienteilnehmer, die eine hohe Dosierung von Andexanet alfa erhalten haben blieben bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion transfusionsfrei (Tabelle 4-86, Tabelle 4-131).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 82,7 % der Efficacy-Population von Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet Infusion transfusionsfrei waren.

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“

Für den Endpunkt „Notwendigkeit von Bluttransfusionen“ wurden Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, wenn die Bluttransfusionen nicht die Primärtherapie darstellten.

Der Endpunkt „Anzahl an Patienten, die vor Beginn des Andexanet Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten über eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben“ wurde in keiner Studie erhoben. In neun Studien wurde jedoch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach der Behandlung mit (4F-)PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben. Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Bluttransfusion zusätzlich zur Gabe von PPSB erhielten, lag zwischen 7,7 % und 50 % (berechneter Median: 20,9 %) (Tabelle 4-88), im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, wo eine Transfusion mit Erythrozyten bei 17,3 % der Studienteilnehmer in der Efficacy-Population notwendig war (Tabelle 4-86). In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien von Apixaban (ARISTOTLE) und Rivaroxaban (ROCKET-AF) erhielten 37,8 % der Studienteilnehmer mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban eine Bluttransfusion (10) und 40,8 % der Studienteilnehmer mit schweren mit schweren Blutungen unter Therapie mit Rivaroxaban eine Transfusion mit Erythrozyten (26).

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

*Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden*

Die Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt wurden betrug im Median (Min; Max) eine Einheit (1,0; 4,0). Es wurden nicht mehr als vier Transfusionen benötigt. Unterschiede zwischen der niedrigen und hohen Dosierung von Andexanet alfa bestehen nicht. Für die Safety-Population ergeben sich dieselben Ergebnisse (Tabelle 4-87, Tabelle 4-131).

Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die vor Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt werden“

Die „Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn der Behandlung bis zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung durchgeführt werden“ variierte in den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Einheit bis maximal zwölf Einheiten. Im Vergleich dazu wurde in der ANNEXA-4 Studie im Median eine Einheit und insgesamt maximal vier Einheiten verabreicht (11) (Tabelle 4-87).

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

Fazit zum Endpunkt Notwendigkeit von Bluttransfusionen

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen. Der große Anteil der Studienteilnehmern, die ohne jegliche Erythrozytentransfusion blieben, lässt die Ableitung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** für den Endpunkt „**Notwendigkeit von Bluttransfusionen**“ zu.

***Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden***

Erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung traten bei vier Studienteilnehmern auf, wobei diese nur bei einem Studienteilnehmer durch das EAC bestätigt werden konnte. Der Studienteilnehmer mit erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden wurde mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt (Tabelle 4-91, Tabelle 4-131).

*Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“*

Der Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung“ wurde in keiner Studie erhoben. In vier Studien wurde jedoch das Auftreten erneuten Blutungen nach einer Behandlung mit PPSB zu abweichenden oder unbekanntem Zeitpunkten erhoben, die im Folgenden dargestellt werden.

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam es bei 4,5 % bis 53 % der Studienteilnehmer zu erneuten Blutungen nach der Behandlung mit PPSB (13, 19, 27, 28) (Tabelle 4-92). Im Vergleich dazu traten in der ANNEXA-4 Studie erneute Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa bei 1,39 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-91). Dabei betrug der Erhebungszeitraum zur Beurteilung des Auftretens von erneuten Blutungen bei den Studien für einen historischen Vergleich 2 bis 30 Tage im Vergleich zu 24 Stunden bei der ANNEXA-4 Studie.

Ein weiterer Vergleich mit Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ist aufgrund von methodischen Unterschieden nicht möglich.

*Fazit zum Endpunkt „Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“*

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen. Aufgrund der Tatsache, dass in der ANNEXA-4 Studie nur bei einem Patienten eine erneute Blutung auftrat, ist für den Endpunkt **„Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden“** von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** auszugehen.

### **Nebenwirkungen**

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE, jegliche SUE, UE nach Schweregrad (leicht//moderat/schwer/tödlich), UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, UE, die zum Tod führen, alle UE von besonderem Interesse, sowie thrombotische Ereignisse dargestellt.

Bei 250 von 352 Studienteilnehmern der Safety-Population (71,0 %) ist während der 30-tägigen ANNEXA-4 Studie ein UE aufgetreten. Jegliche SUE traten bei 144 von 352 Studienteilnehmern (40,9 %) der Safety-Population auf. Bei 137 von 352 Studienteilnehmern (38,9 %) kam es zu einem leichten UE, bei 113 von 352 Studienteilnehmern (32,1 %) zu einem moderaten UE, bei 57 von 352 Studienteilnehmern (16,2 %) zu einem schweren UE, bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) zu einem lebensbedrohlichen UE und bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) zu einem tödlichen UE. Bei zwei Patienten von 352 Studienteilnehmern (0,6 %) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit Andexanet alfa. Bei 54 von 352 Studienteilnehmern (15,3 %) führten die UE zum Tod des Studienteilnehmers. Bei 35 von 352 Studienteilnehmern (9,9 %) traten UE von besonderem Interesse auf. Dabei traten bei 34 von 352 Studienteilnehmern (9,7 %) thrombotische Ereignisse auf (Tabelle 4-95, Tabelle 4-131).

### ***Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Nebenwirkungen***

In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen nur der Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben. In den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt das Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen für die Gesamtpopulation 3,6 bis 15,4 % (berechneter Median: 9,0 %) (Tabelle 4-105) im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie mit 9,7 % (Tabelle 4-95). Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtpopulation in einer Studie für den historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Studienteilnehmern unter Therapie mit Warfarin und in einer Studie Studienteilnehmern unter Therapie mit Dabigatran enthält (Tabelle 4-105), die nicht Teil der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie sind. Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern in den eingeschlossenen Studien die Ergebnisse zum Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ erhoben haben, eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erfolgt war.

Bei den Ergebnissen zu dem Auftreten von thrombotischen Ereignissen ist zu beachten, dass in der ANNEXA-4 Studie nur 2,3 % der Studienteilnehmer ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien erlitten. Kein Studienteilnehmer mit gastrointestinalen Blutungen, 3,1 % der Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen und 2,9 % der Studienteilnehmer mit anderen Blutungen erlitten ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme mit Antikoagulantien (Tabelle 4-104). Kein Studienteilnehmer erlitt nach der Wiederaufnahme einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ein thrombotisches Ereignis (Tabelle 4-104). Alle Studienteilnehmer in der ANNEXA-4 Studie hatten eine Grunderkrankung, die eine Antikoagulation notwendig machte. Damit sind diese Studienteilnehmer in einem Zeitraum ohne Antikoagulation einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse ausgesetzt. In gesunden Probanden führte die Gabe von Andexanet alfa nicht zum Auftreten von schweren thrombotischen Ereignissen (15). Da das Auftreten von thrombotischen Ereignissen nach Wiederaufnahme der Antikoagulation deutlich reduziert, nach Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation sogar bei null war, kann angenommen werden, dass sich in den aufgetretenen thrombotischen Ereignissen die Grunderkrankung der Studienteilnehmer manifestiert.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ festhalten, dass eine Schlussfolgerung aufgrund der Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte der ANNEXA-4 Studie und den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden kann. Zudem wird dieser Endpunkt maßgeblich von der schnellen Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einer erfolgreichen Behandlung der Blutung beeinflusst.

### ***Fazit zum Endpunkt Nebenwirkungen***

Für die Nutzendimension Nebenwirkungen liegen bei den Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur Daten zu dem Endpunkt „Auftreten von thrombotischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen“ vor.

In Anbetracht der Vorerkrankungen und des lebensbedrohlichen Zustands der Studienteilnehmer bei Einschluss in die ANEXXA-4-Studie weist Andexanet ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt „**Nebenwirkungen**“ **kein zusätzlicher Schaden** für Andexanet alfa abzuleiten.

### **Abschließende Bewertung des Zusatznutzens**

Schwere Blutungen unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban stellen eine lebensbedrohliche Komplikation für die Patienten dar (26, 29). Es wird geschätzt, dass 2017 in Deutschland bei 4.745 bis 31.484 Patienten (Spanne: 4.126 – 33.177) Blutungen aufgrund der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind (30). Mit den derzeit zur Verfügung stehenden unspezifischen, unterstützenden Maßnahmen sind diese Blutungen teils schwer kontrollierbar. Besonders deutlich zeigt sich der therapeutische Bedarf bei intrakraniellen Blutungen mit 30-Tage Mortalitätsraten von 45,3 % bzw. 48,0 % (9, 10) und häufig langfristigen kognitiven und körperlichen Einschränkungen bei überlebenden Patienten (18). Im Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Arzneimittel zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban zugelassen und es existiert kein einheitlicher Behandlungsstandard für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Zudem ist die Wirkung der trotz fehlender Zulassung zum Einsatz kommenden Arzneimittel zur Behandlung schwerer Blutungen nicht ausreichend belegt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung: 2019-B-078) wurde die „dünne bzw. fehlende Evidenz zur Fragestellung“ ebenfalls bestätigt (2).

Andexanet alfa als spezifisches Antidot weist gegenüber diesen unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch und schnell in einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Situation aufgehoben werden kann (31). Der hohe therapeutische Bedarf, und dass Andexanet alfa als geeignetes Mittel gesehen wird diesen Bedarf zu decken, zeigt sich auch darin, dass zahlreiche Leitlinien bereits vor Zulassung Andexanet alfa empfohlen haben bzw. empfehlen (32-38). Dies wird auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) unterstrichen.

Andexanet alfa bietet eine neuartige, zielgerichtete Therapieoption zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban beim Auftreten von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen (31) in einem Anwendungsgebiet, für das bisher kein spezifisches, nachweislich wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Andexanet alfa kann zur Deckung des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch eine Vermeidung von Todesfällen sowie von langfristigen Folgeschäden bei den betroffenen Patienten beitragen. Die Ergebnisse zur Mortalität, zur prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität, zum Erreichen einer effektiven Hämostase, zu den Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie das sehr gute Sicherheitsprofil von Andexanet alfa stellt einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Andexanet alfa dar.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	Hinweis auf einen <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung konnte bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche keine RCT-Studie eingeschlossen werden, weshalb die Suche auch auf nicht randomisierte Studien ausgeweitet wurde. In dieser Suche wurde die pivotale ANNEXA-4 Studie sowie Studien für einen möglichen historischen Vergleich identifiziert.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie, bestimmt. Zusätzliche identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen Therapiealternative, des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs, der bis dahin vorliegenden Daten sowie der ethischen Problematik einer Placebo-Randomisierung bei einer akuten, lebensbedrohlichen Situation, wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden und klinischen Experten ein einarmiges Design gewählt. Das einarmige klinische Studiendesign der ANNEXA-4 Studie wurde von den europäischen Zulassungsbehörden bestätigt (7).

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Datenquellen
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>	
ANNEXA-4 Studie	Studienprotokoll (4)
	Studienbericht (6)
	Statistische Nachberechnungen (11)
	Statistischer Analyseplan (21)
	Clinicaltrials.gov: NCT02329327 (73)
	EU Clinical Trials Register: EudraCTR 2015-001785-26 (74)
	WHO ICTRP: NCT02329327 (75)

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

	PharmNet.Bund: NCT02329327 (76)
	Conolly et al. 2016 (77)
	Conolly et al. 2019(78)
<b>Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	
Allison et al.	Allison et al. 2018 (41)
Arachillage et al.	Arachillage et al. 2019 (27)
Berger et al.	Berger et al. 2019 (19)
Beyer-Westendorf et al.	Beyer-Westendorf et al. 2014 (8)
	Clinicaltrials.gov: NCT01588119 (79)
	WHO ICTRP: NCT01588119 (80)
Beynon et al.	Beynon et al. 2015 (28)
Engelbart et al.	Engelbart et al. 2019 (42)
Gerner et al.	Gerner et al. 2018 (17)
	Clinicaltrials.gov: NCT03093233 (81)
	WHO ICTRP: NCT03093233 (82)
Green et al.	Green et al. 2019 (43)
Harrison et al.	Harrison et al. 2018 (44)
Majeed et al.	Majeed et al. 2017 (12)
Milling et al.	Milling et al. 2018 (45)
Müller et al.	Müller et al. 2019 (46)
Purrucker et al.	Purrucker et al. 2016 (18)
	Clinicaltrials.gov: NCT01850797 (83)
	WHO ICTRP: NCT01850797 (84)
Schenk et al.	Schenk et al. 2018 (13)
	EU Clinical Trials Register: EudraCTR 2013-004484-31(85)
Schulman et al.	Schulman et al. 2018 (14)
Sholzberg et al.	Sholzberg et al. 2015 (47)
Smith et al.	Smith et al. 2019 (48)
Testa et al.	Testa et al. 2018 (49)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Andexanet alfa - (Beratungsanforderung 2019-B-078). 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 [Stand: 15.03.2019]. 2019.
4. Portola Pharmaceuticals, Inc. Studienprotokoll ANNEXA-4: Prospective, open-label study of Andexanet alfa in patients receiving a factor Xa inhibitor who have acute major bleeding. 2016.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
6. Portola Pharmaceuticals, Inc. Summary Clinical Study Report (14-505): Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). Follow-up Scientific Advice for Andexanet alfa (PRT06444445). 2014.
8. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. Epub 2014/05/27.
9. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45(5):1304-12. Epub 2014/04/20.
10. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2015;36(20):1264-72.
11. Portola Netherlands B.V. Statistische Nachberechnungen zur ANNEXA-4 Studie 2019.

12. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130(15):1706-12. Epub 2017/08/25.
13. Schenk B, Goerke S, Beer R, Helbok R, Fries D, Bachler M. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thrombosis journal*. 2018;16:1. Epub 2018/01/19.
14. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(5):842-51. Epub 2018/03/23.
15. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2413-24. Epub 2015/11/13.
16. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43. Epub 2013/08/13.
17. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Häusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Annals of neurology*. 2018;83(1):186-96. Epub 2018/01/10.
18. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA neurology*. 2016;73(2):169-77.
19. Berger K, Santibanez M, Lin L, Lesch CA. A Low-Dose 4F-PCC Protocol for DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. *Journal of intensive care medicine*. 2019;885066619840992. Epub 2019/04/16.
20. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7872):81-4. Epub 1974/07/13.
21. Portola Pharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan: Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Achieving a Factor XA-Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4), Version 2.0. 2018.
22. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
23. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:201-11. Epub 2013/02/27.

24. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017;48(2):513-9. Epub 2017/01/13.
25. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(13):1317-26. Epub 2014/04/03.
26. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1873-80. Epub 2014/03/25.
27. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlo R, Karawitige N, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *British journal of haematology*. 2019;184(5):808-16. Epub 2018/12/06.
28. Beynon C, Sakowitz OW, Storzinger D, Orakcioglu B, Radbruch A, Potzy A, et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thrombosis research*. 2015;136(3):560-5. Epub 2015/07/18.
29. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141-7. Epub 2014/03/25.
30. Altevers J, Seidel K, König C, Braun S, (Xcenda GmbH). Analyse von Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban/Apixaban anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Moduls 3 des AMNOG Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Andexanet alfa (Ondexxya®). 2019.
31. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*. 2016;134(3):248-61.
32. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93. Epub 2018/03/22.
33. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201. Epub 2018/08/26.
34. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;Cir0000000000000665. Epub 2019/01/29.

35. Christensen H, Cordonnier C, Kőrv J, Lal A, Ovesen C, Purrucker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2019;0(0):2396987319849763.
36. Sembill JA, Kuramatsu JB, Hohnloser SH, Huttner HB. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*. 2019;44(4):315-23. Epub 2019/04/04.
37. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):98. Epub 2019/03/29.
38. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2019. 2019.
39. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6. Epub 2004/03/05.
40. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9596):1453-7. Epub 2007/12/08.
41. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, Chong K, Prater SJ, Escobar MA, et al. Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients. *Journal of intensive care medicine*. 2018;885066618800657. Epub 2018/09/25.
42. Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, Policeni B, Skeete DA, Faine BA. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. *The American journal of emergency medicine*. 2018;37(2):214-9. Epub 2018/05/29.
43. Green L, Tan J, Antoniou S, Alikhan R, Curry N, Everington T, et al. Haematological management of major bleeding associated with direct oral anticoagulants - UK experience. *British journal of haematology*. 2019;185(3):514-22. Epub 2019/02/21.
44. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, Kline JA. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2018;31(2):153-6. Epub 2018/05/01.
45. Milling TJ, Jr., Clark CL, Feronti C, Song SS, Torbati SS, Fermann GJ, et al. Management of Factor Xa inhibitor-associated life-threatening major hemorrhage: A retrospective multi-center analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(3):396-402.

46. Müller M, Eastline J, Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2019;27(1):48. Epub 2019/04/25.
47. Sholzberg MP, K.; Shehata, N.; Cserti-Gazdewich, C.; Lin, Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol*. 2015;15(18).
48. Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019;48(2):250-5. Epub 2019/04/04.
49. Testa S, Ageno W, Antonucci E, Morandini R, Beyer-Westendorf J, Paciaroni M, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(7):1051-8. Epub 2018/05/24.
50. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2010; abgerufen am 17.06.2019]; Abrufbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBI&start=//\[\\*\]@attr\\_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#\\_bgbl\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D\\_1537863484720](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//[*]@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720).
51. Frost C, Song Y, Barrett YC, Wang J, Pursley J, Boyd RA, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clinical pharmacology : advances and applications*. 2014;6:179-87. Epub 2014/11/25.
52. Ikeda K, Tachibana H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of arrhythmia*. 2016;32(1):42-50. Epub 2016/03/08.
53. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology*. 2014;166(6):830-41. Epub 2014/06/17.
54. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1175-81. Epub 2006/04/26.
55. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(1):224-9. Epub 2003/01/04.

56. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1):1-5. Epub 1997/01/01.
57. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(1):211-4.
58. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10(2):73-82. Epub 2010/04/29.
59. Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC). Glasgow Coma Scale: Anleitung. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.06.2019]; Abrufbar unter: <https://www.glasgowcomascale.org/downloads/GCS-Assessment-Aid-German.pdf>.
60. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta neurochirurgica*. 1976;34(1-4):45-55.
61. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):844-54. Epub 2014/07/18.
62. Schlaganfallkonsortium Rhein-Neckar Uniklinik Heidelberg (FAST). Modified Rankin Scale. 2017 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/FAST/Modified\\_Rankin\\_Scale.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/FAST/Modified_Rankin_Scale.pdf).
63. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12. Epub 2017/06/20.
64. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*. 1957;2(5):200-15.
65. Schiemanck SK, Post MW, Kwakkel G, Witkamp TD, Kappelle LJ, Prevo AJ. Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restorative neurology and neuroscience*. 2005;23(3-4):257-63. Epub 2005/08/06.
66. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). NIH-Stroke Scale. 2016 [Zuletzt aktualisiert 29.03.2016; abgerufen am 23.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf).
67. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25(11):2220-6. Epub 1994/11/01.

68. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation. 2014.
69. ClinicalTrials.gov. NCT03661528 - A Phase 4 Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa [Andexanet Alfa for Injection] in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor. 2019 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2019; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528>.
70. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03661528 - A Phase 4 Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa [Andexanet Alfa for Injection] in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor. 2019 [Zuletzt aktualisiert 22.06.2019; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661528>.
71. EU Clinical Trials Register. 2018-002620-17 - A PHASE III/IV RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ANDEXANET ALFA [ANDEXANET ALFA FOR INJECTION] IN ACUTE INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN PATIENTS RECEIVING AN ORAL FACTOR XA INHIBITOR. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002620-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17).
72. PharmNet.Bund. 2018-002620-17 A PHASE III/IV RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ANDEXANET ALFA [ANDEXANET ALFA FOR INJECTION] IN ACUTE INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN PATIENTS RECEIVING AN ORAL FACTOR XA INHIBITOR. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
73. ClinicalTrials.gov. NCT02329327 - A Study in Patients With Acute Major Bleeding to Evaluate the Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Direct and Indirect Oral Anticoagulants [Stand: April 2019]. 2019 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2019; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327?cond=ANNEXA-4&rank=1>.
74. EU Clinical Trials Register. 2015-001785-26 - Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ANNEXA-4>.
75. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02329327 - A Study in Patients With Acute Major Bleeding to Evaluate the Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Direct and Indirect Oral Anticoagulants. 2019 [Zuletzt aktualisiert 25.03.2019; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02329327>.

76. PharmNet.Bund. 2015-001785-26 - Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
77. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. The New England journal of medicine. 2016;375(12):1131-41. Epub 08/31.
78. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. The New England journal of medicine. 2019;doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
79. ClinicalTrials.gov. NCT01588119 - Register for New Oral Anticoagulants (NOAC). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588119>.
80. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT01588119 - Prospective Register Study to Record Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants. 2019 [Zuletzt aktualisiert 19.11.2018; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588119>.
81. ClinicalTrials.gov. NCT03093233 - Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-associated ICH -Part Two (RETRACE-II). 2019 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2017; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093233?cond=NCT03093233&rank=1>.
82. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03093233 - Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-associated ICH -Part Two (RETRACE-II). 2019 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2017; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093233>.
83. ClinicalTrials.gov. NCT01850797 - Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants -Pilot (RASUNOA-Pilot). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850797?cond=NCT01850797&rank=1>.
84. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT01850797 - Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants -Pilot (RASUNOA-Pilot) RASUNOA. 2019 [Zuletzt aktualisiert 24.05.2015; abgerufen am 25.07.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850797>.
85. EU Clinical Trials Register. 2013-004484-31 - Rivaroxaban and PCC: Prothrombin Complex Concentrate in patients with bleeding complications related to Rivaroxaban. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 15.08.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004484-31/AT#E>.

86. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, Everington T, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018;103(4):738-45. Epub 2018/01/27.
87. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3042-67. Epub 2017/12/06.
88. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-31. Epub 1999/07/17.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Andexanet.mp.	35
2	Ondexxya.mp.	0
3	Andexxa.mp.	0
4	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	0
5	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	8
6	[1262449-58-0.cn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	39
8	7 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	39
9	remove duplicates from 8	16

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Andexanet.mp.	153
2	Ondexxya.mp.	0
3	Andexxa.mp.	9
4	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	5
5	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	74
6	1262449-58-0.cn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	176
8	7 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	172
9	limit 8 to (english or german)	164
10	remove duplicates from 9	159

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp andexanet alfa/	436
2	Andexanet.mp.	470
3	Ondexxya.mp.	0
4	Andexxa.mp.	26
5	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	9
6	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	88
7	1262449-58-0.cn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	498
9	8 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	487
10	9 not Medline.cr.	472
11	limit 10 to (english or german)	469
12	remove duplicates from 11	321

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Andexanet.mp.	35
2	Ondexxya.mp.	0
3	Andexxa.mp.	0
4	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	0
5	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	8
6	[1262449-58-0.cn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	39
8	7 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	39
9	remove duplicates from 8	16

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Andexanet.mp.	153
2	Ondexxya.mp.	0
3	Andexxa.mp.	9
4	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	5
5	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	74
6	1262449-58-0.cn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	176
8	7 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	172
9	limit 8 to (english or german)	164
10	remove duplicates from 9	159

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp andexanet alfa/	436
2	Andexanet.mp.	470
3	Ondexxya.mp.	0
4	Andexxa.mp.	26
5	(adenexanet alfa or r-antidote).mp.	9
6	("PRT 064445" or PRT064445 or PRT 4445 or PRT4445).mp.	88
7	1262449-58-0.cn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	498
9	8 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	487
10	9 not Medline.cr.	472
11	limit 10 to (english or german)	469
12	remove duplicates from 11	321

### Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Hemorrhage/	12645
2	bleeding.mp.	39916
3	bleeding?.mp.	40140
4	h?emorrhage*.mp.	27703
5	(blood effusion* or blood loss*).mp.	12224
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	63335
7	exp "Standard of Care"/	209
8	(standard adj2 care).mp.	23699
9	(best supportive adj2 care).mp. or BSC.ti,ab.	1309
10	((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp.	9558

11	((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp.	5262
12	(Prothrombin complex concentrat* or Beriplex or Octaplex or cofact or Konyne or Prothromplex-Immuno or Proplex or Prothrombinex or Autoplex-T or factor IX concentrat* or factor 9 concentrat*).mp. or PCC.ti,ab.	540
13	((Feiba or (factor VIII inhibitor? bypassing or factor eight inhibitor? bypassing or factor 8 inhibitor? bypassing)) adj (activity or fraction)) or anti-inhibitor? coagulant complex or antiinhibitor? coagulant complex or AICC complex).mp.	23
14	((recombinant adj3 (factor VII? or factor V7? or factor seven?)) or rFVIIa or eptacog alfa or Novo Seven or novoseven or Aryo Seven or AryoSeven).mp.	605
15	exp Antifibrinolytic Agents/	1579
16	(Antifibrinolytic? or Antifibrinolysin? or (Plasmin adj Inhibitor?) or Antiplasmin? or (fibrinolysis adj inhibitor?)).mp.	1454
17	exp Fresh Frozen Plasma/	797
18	exp Tranexamic Acid/	819
19	exp Deamino Arginine Vasopressin/	364
20	((fresh frozen adj plasma?) or tranexamic acid? or Desmopressin).mp.	3665
21	7 or 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	45338
22	exp Rivaroxaban/	0
23	(Rivaroxaban or Xarelto or BAY 59 7939 or BAY 597939 or BAY59 7939 or BAY597939).mp.	1409
24	(Apixaban or Eliquis or Eliques or BMS 562247 or BMS562247).mp.	817
25	exp Factor Xa Inhibitors/	0
26	((factor-Xa or factor-10a) adj2 (inhibit* or antag*)).mp.	997
27	((non vitamin K antagonist* or non vitamin K) adj2 oral anticoagulant*).mp.	200
28	((direct or direct-acting) adj2 oral anticoagulant*).mp.	321
29	(NOAC or DOAC).ti,ab.	403
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	2646
31	6 and 21 and 30	239
32	31 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	238
33	remove duplicates from 32	80

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Hemorrhage/	317175
2	bleeding.mp.	190695
3	bleeding?.mp.	192644
4	h?emorrhage*.mp.	299448
5	(blood effusion* or blood loss*).mp.	56212
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	539133
7	exp "Standard of Care"/	3184
8	(standard adj2 care).mp.	38411
9	(best supportive adj2 care).mp. or BSC.ti,ab.	3727
10	((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp.	37163
11	((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp.	39333
12	(Prothrombin complex concentrat* or Beriplex or Octaplex or cofact or Konyne or Prothromplex-Immuno or Proplex or Prothrombinex or Autoplex-T or factor IX concentrat* or factor 9 concentrat*).mp. or PCC.ti,ab.	11017
13	((((Feiba or (factor VIII inhibitor? bypassing or factor eight inhibitor? bypassing or factor 8 inhibitor? bypassing)) adj (activity or fraction)) or anti-inhibitor? coagulant complex or antiinhibitor? coagulant complex or AICC complex).mp.	267
14	((recombinant adj3 (factor VII? or factor V7? or factor seven?)) or rFVIIa or eptacog alfa or Novo Seven or novoseven or Aryo Seven or AryoSeven).mp.	4259
15	exp Antifibrinolytic Agents/	26610
16	(Antifibrinolytic? or Antifibrinolysin? or (Plasmin adj Inhibitor?) or Antiplasmin? or (fibrinolysis adj inhibitor?)).mp.	13438
17	exp Fresh Frozen Plasma/	25085
18	exp Tranexamic Acid/	3165
19	exp Deamino Arginine Vasopressin/	4038
20	((fresh frozen adj plasma?) or tranexamic acid? or Desmopressin).mp.	13060
21	7 or 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	196427
22	exp Rivaroxaban/	2664
23	(Rivaroxaban or Xarelto or BAY 59 7939 or BAY 597939 or BAY59 7939 or BAY597939).mp.	4968
24	(Apixaban or Eliquis or Eliques or BMS 562247 or BMS562247).mp.	3129
25	exp Factor Xa Inhibitors/	6371
26	((factor-Xa or factor-10a) adj2 (inhibit* or antag*)).mp.	5753

27	((non vitamin K antagonist* or non vitamin K) adj2 oral anticoagulant*).mp.	1085
28	((direct or direct-acting) adj2 oral anticoagulant*).mp.	2429
29	(NOAC or DOAC).ti,ab.	1865
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	12194
31	6 and 21 and 30	983
32	31 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	970
33	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo*.mp.	865742
34	(Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Multicenter Study or Comparative Study or Case Reports).pt.	4572734
35	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or exp Randomized Controlled Trial/	1079137
36	exp Case Reports/ or exp Case-Control Studies/	3015225
37	((((clinical or random* or controlled) adj3 (trial? or stud???) or (case? adj3 (stud???) or trial? or report? or serie??))).mp.	4235784
38	((phase adj1 (i or ii or iii or iv or "1" or "2" or "3" or "4")) or ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)) or ((prospective or volunteer* or case or major) adj6 (stud\$5 or trial?)) or multicenter or (multi adj1 center) or (meta adj1 analy*).mp.	1821197
39	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	6923820
40	32 and 39	641
41	limit 40 to (english or german)	610
42	remove duplicates from 41	605

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp bleeding/	839926
2	bleeding.mp.	479522
3	bleeding?.mp.	481880
4	h?emorrhage*.mp.	409795
5	(blood effusion* or blood loss*).mp.	87014
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	977152
7	health care quality/	232401
8	(standard adj2 care).mp.	67468
9	(best supportive adj2 care).mp. or BSC.ti,ab.	7035
10	((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp.	55174
11	((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp.	58225
12	exp prothrombin complex/	4115
13	(Prothrombin complex concentrat* or Beriplex or Octaplex or cofact or Konyne or Prothromplex-Immuno or Proplex or Prothrombinex or Autoplex-T or factor IX concentrat* or factor 9 concentrat*).mp. or PCC.ti,ab.	15627
14	exp activated prothrombin complex/	2172
15	((((Feiba or (factor VIII inhibitor? bypassing or factor eight inhibitor? bypassing or factor 8 inhibitor? bypassing)) adj (activity or fraction)) or anti-inhibitor? coagulant complex or antiinhibitor? coagulant complex or AICC complex).mp.	204
16	exp recombinant blood clotting factor 7a/	6782
17	((recombinant adj3 (factor VII? or factor V7? or factor seven?)) or rFVIIa or eptacog alfa or Novo Seven or novoseven or Aryo Seven or AryoSeven).mp.	7726
18	exp antifibrinolytic agent/	29934
19	(Antifibrinolytic? or Antifibrinolysin? or (Plasmin adj Inhibitor?) or Antiplasmin? or (fibrinolysis adj inhibitor?)).mp.	13486
20	exp fresh frozen plasma/	16044
21	exp tranexamic acid/	12109
22	exp desmopressin/	11227
23	((fresh frozen adj plasma?) or tranexamic acid? or Desmopressin).mp.	40655
24	7 or 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	481202
25	exp rivaroxaban/	15197
26	(Rivaroxaban or Xarelto or BAY 59 7939 or BAY 597939 or BAY59 7939 or BAY597939).mp.	15744

27	exp apixaban/	10103
28	(Apixaban or Eliquis or Eliques or BMS 562247 or BMS562247).mp.	10566
29	exp blood clotting factor 10a inhibitor/	26094
30	((factor-Xa or factor-10a) adj2 (inhibit* or antag*)).mp.	6985
31	((non vitamin K antagonist* or non vitamin K) adj2 oral anticoagulant*).mp.	1721
32	((direct or direct-acting) adj2 oral anticoagulant*).mp.	4241
33	(NOAC or DOAC).ti,ab.	4406
34	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	30528
35	6 and 24 and 34	2247
36	35 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	2203
37	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1677739
38	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/ or exp "multicenter study (topic)"/	1691718
39	exp case study/ or exp case control study/ or exp case report/	2585453
40	((((clinical or random* or controlled) adj3 (trial? or stud???) or (case? adj3 (stud??? or trial? or report? or serie??))).mp.	12494213
41	((phase adj1 (i or ii or iii or iv or "1" or "2" or "3" or "4")) or ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)) or ((prospective or volunteer* or case or major) adj6 (stud\$5 or trial?)) or multicenter or (multi adj1 center) or (meta adj1 analy*).mp.	5013794
42	37 or 38 or 39 or 40 or 41	13301796
43	36 and 42	1663
44	43 not Medline.cr.	1637
45	limit 44 to (english or german)	1617
46	remove duplicates from 45	1340

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <https://clinicaltrials.gov/>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	(ANDEXANET ALFA) OR ANDEXANET OR PRT064445 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	14

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	"ANDEXANET ALFA" OR ANDEXANET OR PRT064445 [Search Term]
<b>Treffer</b>	2

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	ANDEXANET AND ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Search Term]
<b>Treffer</b>	13

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Textfelder]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Title]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Active Substance]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Product name/code]
<b>Treffer</b>	2

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	<b>clinicaltrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	(ANDEXANET ALFA) OR ANDEXANET OR PRT064445 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	14

<b>Studienregister</b>	<b>EU Clinical Trials Register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	"ANDEXANET ALFA" OR ANDEXANET OR PRT064445 [Search Term]
<b>Treffer</b>	2

<b>Studienregister</b>	<b>WHO ICTRP</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	ANDEXANET AND ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Search Term]
<b>Treffer</b>	13

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Textfelder]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Title]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Active Substance]
	ANDEXANET ALFA OR ANDEXANET OR PRT064445 [Product name/code]
<b>Treffer</b>	2

### Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Studienregister</b>	<b>clinicaltrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	((STANDARD OF CARE) OR (BEST SUPPORTIVE CARE) OR BSC OR (PATIENT INDIVIDUAL THERAPY) OR (PATIENT INDIVIDUAL CARE) OR (PATIENT INDIVIDUAL TREATMENT)) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Other Terms]
	((PHYSICIAN CHOICE) OR (TREATMENT CHOICE) OR (INVESTIGATOR CHOICE) OR (PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE) OR PCC OR (FACTOR IX CONCENTRATE)) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Other Terms]
	((FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY) OR rFVIIa OR ANTIFIBRINOLYTIC OR (FRESH FROZEN PLASMA) OR (TRANEXAMIC ACID) OR DESMOPRESSIN) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Other Terms]
<b>Treffer</b>	3263

<b>Studienregister</b>	<b>EU Clinical Trials Register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	((STANDARD OF CARE) OR (BEST SUPPORTIVE CARE) OR BSC OR (PATIENT INDIVIDUAL THERAPY) OR (PATIENT INDIVIDUAL CARE) OR (PATIENT INDIVIDUAL TREATMENT)) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Search Term]
	((PHYSICIAN CHOICE) OR (TREATMENT CHOICE) OR (INVESTIGATOR CHOICE) OR (PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE) OR PCC OR (FACTOR IX CONCENTRATE)) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Search Term]
	((FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY) OR rFVIIa OR ANTIFIBRINOLYTIC OR (FRESH FROZEN PLASMA) OR (TRANEXAMIC ACID) OR DESMOPRESSIN) AND (BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE) [Search Term]

<b>Treffer</b>	547
----------------	-----

<b>Studienregister</b>	<b>WHO ICTRP</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	STANDARD AND OF AND CARE AND BLEEDING OR STANDARD AND OF AND CARE AND HEMORRHAGE OR STANDARD AND OF AND CARE AND HAEMORRHAGE OR BEST AND SUPPORTIVE AND CARE AND BLEEDING OR BEST AND SUPPORTIVE AND CARE AND HEMORRHAGE OR BEST AND SUPPORTIVE AND CARE AND HAEMORRHAGE OR BSC AND BLEEDING OR BSC AND HEMORRHAGE OR BSC AND HAEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND THERAPY AND BLEEDING OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND THERAPY AND HEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND THERAPY AND HAEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND CARE AND BLEEDING OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND CARE AND HEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND CARE AND HAEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND TREATMENT AND BLEEDING OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND TREATMENT AND HEMORRHAGE OR PATIENT AND INDIVIDUAL AND TREATMENT AND HAEMORRHAGE [Search Term]
	PHYSICIAN AND CHOICE AND BLEEDING OR PHYSICIAN AND CHOICE AND HEMORRHAGE OR PHYSICIAN AND CHOICE AND HAEMORRHAGE OR TREATMENT AND CHOICE AND BLEEDING OR TREATMENT AND CHOICE AND HEMORRHAGE OR TREATMENT AND CHOICE AND HAEMORRHAGE OR INVESTIGATOR AND CHOICE AND BLEEDING OR INVESTIGATOR AND CHOICE AND HEMORRHAGE OR INVESTIGATOR AND CHOICE AND HAEMORRHAGE OR PROTHROMBIN AND COMPLEX AND CONCENTRATE AND BLEEDING OR PROTHROMBIN AND COMPLEX AND CONCENTRATE AND HEMORRHAGE OR PROTHROMBIN AND COMPLEX AND CONCENTRATE AND HAEMORRHAGE OR PCC AND BLEEDING OR PCC AND HEMORRHAGE OR PCC AND HAEMORRHAGE OR FACTOR AND IX AND CONCENTRATE AND BLEEDING OR FACTOR AND IX AND CONCENTRATE AND HEMORRHAGE OR FACTOR AND IX AND CONCENTRATE AND HAEMORRHAGE [Search Term]
	FEIBA AND BLEEDING OR FEIBA AND HEMORRHAGE OR FEIBA AND HAEMORRHAGE OR rFVIIa AND BLEEDING OR rFVIIa AND HEMORRHAGE OR rFVIIa AND HAEMORRHAGE OR ANTIFIBRINOLYTIC AND BLEEDING OR ANTIFIBRINOLYTIC AND HEMORRHAGE OR ANTIFIBRINOLYTIC AND HAEMORRHAGE OR FRESH AND FROZEN AND PLASMA AND BLEEDING OR FRESH AND FROZEN AND PLASMA AND HEMORRHAGE OR FRESH AND FROZEN AND PLASMA AND HAEMORRHAGE OR TRANEXAMIC AND ACID AND BLEEDING OR TRANEXAMIC AND ACID AND HEMORRHAGE OR TRANEXAMIC AND ACID AND HAEMORRHAGE OR DESMOPRESSIN AND BLEEDING OR DESMOPRESSIN AND HEMORRHAGE OR DESMOPRESSIN AND HAEMORRHAGE [Search Term]
<b>Treffer</b>	725

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND STANDARD OF CARE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND BEST SUPPORTIVE CARE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND BSC [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PATIENT INDIVIDUAL THERAPY [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PATIENT INDIVIDUAL CARE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PATIENT INDIVIDUAL TREATMEN [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PHYSICIAN CHOICE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND TREATMENT CHOICE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND INVESTIGATOR CHOICE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND PCC [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND OR FACTOR IX CONCENTRATE [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND FEIBA [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND RECOMBINANT FACTOR VII [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND ANTIFIBRINOLYTIC [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND FRESH FROZEN PLASMA [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND TRANEXAMIC ACID [Textfelder]
	BLEEDING OR HEMORRHAGE OR HAEMORRHAGE AND DESMOPRESSIN [Textfelder]
<b>Treffer</b>	57

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

##### Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Andexanet alfa)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet Alfa for Factor Xa Inhibitor Reversal. The New England Journal of Medicine. 2016;375(22):2499.	Publikationstyp

##### Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Akiyam H, Uchino K, Hasegawa Y. Characteristics of Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy. PloS one. 2015;10(7):e0132900.	Intervention
2	Albaladejo P, Samama C-M, Sie P, Kauffmann S, Memier V, Suchon P, Viallon A, David, JS, Gruel Y, Bellamy L, de Maistre E, Romegoux P Thoret S, Pernod G, Bosson J-L, GIHP-NACO Study Group. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. Anesthesiology. 2017;127(1):111.	Endpunkte
3	Allison T, Hartman H, Gass J, Jen Lin P, Chong K, Choi H, Escobar M. Low-dose four-factor prothrombin complex concentrate in reversal of XA inhibitors in a neuro-ICU. Critical Care Medicine. 2016;44(12 Supplement 1):275.	Publikationstyp
4	Baker R, Gallus A, Brighton T, Harper P, Young L, Joseph J, Hugman AKH, McGregor S, Curnow J. Treatment options for major haemorrhage and urgent intervention in patients on a NOAC-interim results from the anticoagulation reversal and events study (ARES) collaborative. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(SUPPL. 2):643.	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	Baker RI, Curnow J, Young L, McGregor SR, Brighton T, Harper P, Joseph J, Hugman A, D'Aulerio GV, Gallus A. Outcomes, interventions and DOAC plasma concentration assay utility in DOAC-treated patients presenting with major haemorrhage or thrombosis-results from the anticoagulant reversal and events study collaborative (ARES1). Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):966.	Publikationstyp
6	Barzilai M, Salzer Gotler D, Avivi I, Kirgner I. Prothrombin concentrate complex for major bleeding in patients receiving direct oral anti-coagulants: A single center retrospective study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):695.	Publikationstyp
7	Berger K, Lin L, Lesch C. 4F-PCC for reversal of direct-acting oral anticoagulants for major bleeds or emergent surgery. Critical Care Medicine. 2016;44(12 Supplement 1):232.	Publikationstyp
8	Burgos KD, Sienko SE, Hoffman JL, Koerber JM, Smythe MA. Characteristics, Management, and Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation Experiencing a Major Bleeding Event While on Rivaroxaban. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018;24(2):372.	Endpunkte
9	Castellucci LA, Shaw J, Le Gal G, Tokessy M, Cober N, Saidenberg E, Carrier M. Use of prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulant associated bleeding. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(SUPPL. 2):623.	Publikationstyp
10	Dager W, Roberts A. DOAC reversal with low (< 20 units/kg) or moderate dose (>=20 units/kg) feiba in the urgent management of major bleeding. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):977.	Publikationstyp
11	Dager W, Roberts A. Urgent doac reversal with low (<20 units/kg) or moderate-dose (>=20 units/KG) feiba in major bleeding. Critical Care Medicine. 2016;44(12 Supplement 1):288.	Publikationstyp
12	Dager WE, Roberts AJ, White RH. Urgent reversal of direct acting oral anticoagulant effects with low (<15 units/kg) or moderate dose (15 to 25 units/kg) FEIBA in 34 patients with major bleeding. American Journal of Hematology. 2016;91(9):E394.	Publikationstyp
13	Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. Thrombosis research. 2019;173:71.	Endpunkte
14	Denetclaw TH, Tam J, Arias V, Kim R, Martin C. Case Report: Apixaban-Associated Gluteal Artery Extravasation Reversed With PCC3 Without FFP. Journal of pharmacy practice. 2016;29(4):427.	Endpunkte
15	Dibu J, Weimer JM, Dexter K, Ahrens C, Manno EM, Frontera JA. Role of feiba in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. Neurocritical Care. 2015;23(1 SUPPL. 1):S76.	Publikationstyp
16	Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. Neurocritical care. 2016;24(3):413.	Endpunkte
17	Dobesh P, Trevarrow B, Malinowski P, Guiliano K, Duncan C, Gundabolu K. Use of a 4-factor prothrombin complex concentrate for management of direct Xa inhibitor-induced major bleeding. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):934.	Publikationstyp
18	Donohoe K, Levine RL. The clinical impact of 4-factor prothrombin complex concentrate on managing bleeding in patients on direct oral anticoagulants. Transfusion. 2015;55(SUPPL. 3):167A.	Publikationstyp
19	Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M, Pershing M, Kincaid M. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic	Endpunkte

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<u>intracranial hemorrhage</u> . American Journal of Emergency Medicine. 2019; pii: S0735-6757(19)30008-7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.008.	
20	Egger F, Targa F, Unterholzner I, Grant RP, Herrmann M, Wiedermann CJ. Medication error when switching from warfarin to rivaroxaban leading to spontaneous large ecchymosis of the abdominal and chest wall. Clinics and Practice. 2016;6(3):58.	Population
21	Faust AC, Tran DM, Lo C, Lai S, Sheperd L, Liu M, Denetclaw T. Managing Nonoperable Intracranial Bleeding Associated With Apixaban: A Series of 2 Cases. Journal of pharmacy practice. 2018;31(1):107.	Endpunkte
22	Faust AC, Woodard S, Koehl JL, Mees W, Steinke D, Denetclaw TH. Managing Subdural Bleeding Associated With Rivaroxaban: A Series of 3 Cases. Journal of pharmacy practice. 2016;29(3):257.	Endpunkte
23	Fongemie J, Gopal S, Esham KS, Richardson-Weber L, Zhang L, Waheed A, Van Doren L, Buchsbaum RJ, Comenzo RL. Implementation and impact of a multidisciplinary coagulation factor stewardship program. Blood. 2017;130(Supplement 1):2083.	Publikationstyp
24	Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Re R, Espinoza Tofalos S, Nitti C, Pomero F, Masotti L, Cappelli R, Manina G, Cattinelli S, Agnelli G. Site and mortality of major bleedings in patients treated with individual DOACs. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):182.	Publikationstyp
25	Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Re R, Masotti L, Cappelli R, Nitti C, Pomero F, Manina G, Cattinelli S, Agnelli G. Major bleeding with direct oral anticoagulants in real-life. Blood Transfusion. 2016;14(Supplement 5):s776.	Publikationstyp
26	Garrett A.D. New prothrombin complex concentrate approved for acute bleeding. Drug Topics. 2013;157(8).	Publikationstyp
27	Graham J, Gupta P, Sivers R, Badugama B, Sutton D, Chandra D. Real-life bleeding risk of anti-factor Xa direct oral inhibitors; does prothrombin complex concentrate work?. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018;2(Supplement 1):53.	Publikationstyp
28	Grandhi R, Newman WC, Zhang X, Harrison G, Moran C, Okonkwo DO, Ducruet AF. Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate as an Antidote for Intracranial Bleeding in Patients Taking Direct Factor Xa Inhibitors. World neurosurgery. 2015;84(6):1956.	Endpunkte
29	Green L, Tan J, Alikhan R, Curry N, Everington T, Maclean R, Saja K, Stanworth S, Tait C, Morris J, MacCallum P. Oral anticoagulant agent-associated bleeding events reporting system (ORANGE) study. British Journal of Haematology. 2017;176(Supplement 1):27.	Publikationstyp
30	Green L, Tan J, Alikhan R, Curry N, Everington T, Maclean R, Saja K, Tait C, Morris J, MacCallum P. Oral anticoagulant agent-associated bleeding events reporting system (orange) study. Vox Sanguinis. 2017;112(Supplement 1):41.	Publikationstyp
31	Gruel Y. GIHP-NACO prospective Registry: Characterization and care of major bleeding in patients treated by direct oral anticoagulants. Thrombosis Research. 2014;134(SUPPL. 2):S40.	Publikationstyp
32	Gryka R, Anderson DC. Anticoagulation. Journal of Neurosurgery. 2013;118(2):481.	Publikationstyp
33	Gundabolu K, Trevarrow B, Koepsell SA. Efficacy and safety of four factor prothrombin complex concentrates as a reversal agent for oral Xa inhibitors. Blood. 2015;126(23):4668.	Publikationstyp
34	Hebbinckuys E, Berlemont P, Coussemacq M, Cousein E, Coupe P. Retrospective evaluation of the clinical use of prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulation. European Journal of Hospital Pharmacy. 2016;23(Supplement 1):A27.	Publikationstyp
35	Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FWA, Zhu J, Granger CB, Wallentin L. Clinical outcomes and management associated	Endpunkte

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. European heart journal. 2015;36(20):1264.	
36	Helmkink B, King B, Milling T, Murphy M, Tabas I, Murthy M, Shuman C, Daley M. Efficacy and safety of 4-PCC for coagulopathy reversal stratified by FDA approval status. Critical Care Medicine. 2015;43(12 SUPPL. 1):104.	Publikationstyp
37	Jones MC, Varelas PN. Factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA) for reversal of anticoagulation effect of rivaroxaban in patients with intracranial hemorrhage: A case series. Neurocritical Care. 2015;23(1 SUPPL. 1):S86.	Publikationstyp
38	Kakwani A, Hornstein H. A community hospital's experience with prothrombin complex concentrates for the reversal of bleeding in patients receiving rivaroxaban. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2015;39(3):421.	Publikationstyp
39	Kalabalik J, El-Srougy R, Nemeth J, Takere J. Use of prothrombin complex concentrate in two patients with major bleed associated with rivaroxaban. Critical Care Medicine. 2013;41(12 SUPPL. 1):A341.	Publikationstyp
40	Kauffmann S, Chabanne R, Coste A, Longeras F, Sinegre T, Schmidt J, Samama C-M, Constantin J-M, Lebreton A. Favorable outcome of rivaroxaban-associated intracerebral hemorrhage reversed by 4-factor prothrombin complex concentrate: impact on thrombin generation. A & A case reports. 2015;4(11):151.	Population
41	Kaur H, Yeang SH, See E, Grant D, Tan CW, Wong WH, Tan D, Ng HJ, Lee LH. Reversal of rivaroxaban using prothromplex total, a 4-factor prothrombin complex. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(Supplement 1):940.	Publikationstyp
42	Kiraly A, Lyden A, Periyanyagam U, Chan J, Pang PS. Management of hemorrhage complicated by novel oral anticoagulants in the emergency department: case report from the northwestern emergency medicine residency. American journal of therapeutics. 2013;20(3):300.	Endpunkte
43	Klusak A. Haemorrhagic stroke due to rivaroxaban and use of prothrombin complex concentrate as a reversal agent. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2014;44(3):129.	Endpunkte
44	Larsen TB, Potpara T, Dagues N, Proclemer A, Sciarrafia E, Blomstrom-Lundqvist C. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Preference for oral anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation in Europe in different clinical situations: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology. Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2015;17(5):819.	Endpunkte
45	Levi M. Reverse engineering for new oral anticoagulants: Non-specific reversal agents and the anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. Thrombosis and Haemostasis. 2012;108(2):201.	Publikationstyp
46	Levy JH. Novel oral anticoagulation agents: New drugs create new paradigms. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;148(5):1802.	Publikationstyp
47	Liu M, Aguele C, Darr U. Use of four-factor prothrombin complex concentrate for the mitigation of rivaroxaban-induced bleeding in an emergent coronary artery bypass graft. Clinical Case Reports. 2017;5(5):636.	Population
48	Lohrmann GM, Atwal D, Augoustides JG, Askar W, Patel PA, Ghadimi K, Makar G, Gutsche JT, Shamoun FE, Ramakrishna H. Reversal Agents for the New Generation of Oral Anticoagulants: Implications for the Perioperative Physician. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2016;30(3):823.	Publikationstyp
49	Loke C, Ali SS, Johari V. Pharmacology of Anticoagulants. Disease-a-Month. 2012;58(8):424.	Publikationstyp
50	Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, Easton JD, Thomas L, Wallentin L, Al-Khatib SM, Held C, De Barros E Silva PGM, Alexander JH, Granger CB, Diener H-C. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. Blood. 2017;129(22):2980.	Endpunkte

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	Luchowski P, Wojczal J, Jaworski J, Rejdak K. Brain stem hemorrhage related to rivaroxaban therapy treated with prothrombin complex concentrate. <i>Cerebrovascular Diseases</i> . 2015;39(SUPPL. 2):148.	Publikationstyp
52	Lyall H, Hess G, Rudd A. Prothrombin complex concentrate use for emergency reversal of oral anticoagulants and patient outcomes-a single centre experience of current practice. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;181(Supplement 1):201.	Publikationstyp
53	Majeed A, Agren A, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Holmstrom M, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban or apixaban associated major bleeding with prothrombin concentrate: A prospective cohort study. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2017;1(Supplement 1):690.	Publikationstyp
54	Makris M. Prothrombin complex concentrate for non-vitamin K oral anticoagulant reversal: Good enough for now?. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2014;12(9):1425.	Publikationstyp
55	Malabanan C, Fouad M, Patel N, McNamee J, McGovern T. A multi-modal approach for the reversal of rivaroxaban-induced coagulopathy: A case report on the management of a severe gastrointestinal bleed. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2015;39(3):422.	Publikationstyp
56	Marten S, Tittl L, Daschkow K, Beyer-Westendorf J. Pattern and management of intracranial haemorrhage with rivaroxaban or dabigatran compared to vitamin K antagonists-results of the prospective dresden NOAC registry. <i>Blood</i> . 2015;126(23):1127.	Publikationstyp
57	Marten S, Tittl L, Hauswald-Doerschel S, Beyer-Westendorf J. Pattern and management of ISTH major bleeding complications with direct oral anticoagulants - Results of the Prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). <i>Hamostaseologie</i> . 2016;36(Supplement 1):A79.	Publikationstyp
58	Masotti L, Lorenzini G, Bassu R, Fattorini L, Seravalle C, Bettoni N, Gori S, Bellizzi A, Fenu P, Panigada G, Landini G, Cappelli R. Acute treatment of new oral anticoagulants related major bleedings: Report of eight cases managed in real life. <i>Italian Journal of Medicine</i> . 2014;8(SUPPL. 2):81.	Publikationstyp
59	Masotti L, Lorenzini G, Seravalle C, Panigada G, Landini G, Cappelli R, Schulman S. Management of new oral anticoagulants related life threatening or major bleedings in real life: a brief report. <i>Journal of thrombosis and thrombolysis</i> . 2015;39(4):427.	Endpunkte
60	Maurice-Szamburski A, Graillon T, Bruder N. Favorable outcome after a subdural hematoma treated with feiba in a 77-year-old patient treated by rivaroxaban. <i>Journal of Neurosurgical Anesthesiology</i> . 2014;26(2):183.	Publikationstyp
61	Means L, Gimbar RP. Prothrombin complex concentrate administration through intraosseous access for reversal of rivaroxaban. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> . 2016;34(3):685e1.	Publikationstyp
62	Messana E, Wilson SS. Activated pcc (FEIBA) for reversal of rivaroxaban-induced life-threatening bleeding-a case series. <i>Critical Care Medicine</i> . 2015;43(12 SUPPL. 1):303.	Publikationstyp
63	Messori A, Maratea D, Fadda V, Trippoli S. Risk of intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with novel oral anticoagulants: Testing the equivalence margins between dabigatran, rivaroxaban and apixaban. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> . 2014;70(4):505.	Publikationstyp
64	Milling T, Clark C, Feronti C, Song S, Torbati S, Fermann G, Weiss J, Neuman WR. Management strategies of patients receiving FXA inhibitors or LMWH admitted for ICH. <i>Critical Care Medicine</i> . 2016;44(12 Supplement 1):230.	Publikationstyp
65	Milling T, Clark C, Feronti C, Song S, Torbati S, Fermann G, Weiss J, Patel D, Neuman W. Impact of management strategies on resource utilization and outcomes of patients receiving factor xa inhibitors or low molecular weight heparin admitted for gastrointestinal bleeding. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2016;22(10-A SUPPL.):S28.	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	Nguyen T, Samuel S, Reddy S, Olowu A, Moser H, Gonzales N. Evaluation of prothrombin complex concentrate on oral anticoagulation associated intracerebral hemorrhage. <i>Neurology</i> . 2018;90(15 Supplement 1).	Publikationstyp
67	Oakland K, Desborough MJ, Murphy MF, Schachter M, Jairath V. Rebleeding and Mortality After Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelets or Anticoagulants. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2017;17(7):1276-1284.e3.	Intervention
68	Pahs L, Beavers C, Schuler P. The real-world treatment of hemorrhages associated with dabigatran and rivaroxaban. <i>Critical Pathways in Cardiology</i> . 2015;14(2):53.	Endpunkte
69	Pahs L, Beavers C, Schuler P. The Real-World Treatment of Hemorrhages Associated With Dabigatran and Rivaroxaban: A Multicenter Evaluation. <i>Critical pathways in cardiology</i> . 2015;14(2):53.	Endpunkte
70	Pernod G, Albaladejo P, Samama CM, Sie P.-M, Bosson JL. Gihp-naco prospective registry: Characterization and care of major bleeding in patients treated by direct oral anticoagulants. <i>Blood</i> . 2014;124(21):2877.	Publikationstyp
71	Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Mahaffey KW, Singer DE, Califf RM, Fox KA. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban versus warfarin: Results from the ROCKET AF trial. <i>Circulation</i> . 2013;128(22 SUPPL. 1):A15879.	Publikationstyp
72	Piccini JP, Garg J, Patel MRR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Mahaffey KW, Singer DE, Califf RM, Fox KA, ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. <i>European heart journal</i> . 2014;35(28):1873.	Endpunkte
73	Purrucker J, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Poli S, Kleinschnitz C, Steiner T, Heuschmann P, Veltkamp R. Intracerebral hemorrhage related to Non-VKA anticoagulants. <i>European Stroke Journal</i> . 2016;1(1 Supplement 1):688.	Publikationstyp
74	Rinehart DR, Lockhart NR, Hamilton LA, Langdon JR, Rowe AS. Management of apixaban-associated subdural hematoma: a case report on the use of factor eight inhibitor bypassing activity. <i>Critical care medicine</i> . 2015;43(6):e203.	Endpunkte
75	Sacco A, Young S. Use of activated PCC (FEIBA) for life-threatening bleeding associated with factor XA inhibitors. <i>Critical Care Medicine</i> . 2016;44(12 Supplement 1):231.	Publikationstyp
76	Sagourin P, Martelli S, Lefebure A, Tesmoingt C, Faille D, Ajzenberg N, Casalino E, Arnaud P. Management of severe bleeding due to direct oral anticoagulants (DOACs): Apixaban, dagibatran, rivaroxaban. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> . 2017;39(1):215.	Publikationstyp
77	Saji N, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Sakamoto Y. Intracranial Hemorrhage Caused by Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs)- Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. <i>Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society</i> . 2015;79(5):1018.	Endpunkte
78	Salzano A, Proietti M, D'Assante R, Saldamarco L, Cittadini A, Paladino F. Bleeding related to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in emergency department: A "Real-world" snapshot from Southern Italy. On behalf of MIRC-NOAC study group. <i>European Journal of Internal Medicine</i> . 2018;48:e21.	Publikationstyp
79	Santibanez M, Lesch CA, Lin L, Berger K. Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. <i>Journal of Critical Care</i> . 2018;48:183.	Endpunkte
80	Scharman CD, Kim E, Shatzel JJ, Deloughery TG. The off-label use of four-factor prothrombin complex concentrate: A single institution retrospective study. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1):3362.	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	Schmid-Burgk M, Fischer SS, Schmid E, Steiner T, Bazner H. Successful treatment of Rivaroxaban-associated intracerebral hemorrhage with prothrombin complex concentrate. <i>Cerebrovascular Diseases</i> . 2013;35(SUPPL. 3):267.	Publikationstyp
82	Schulman S, Gross P, Ritchie B, Nahiriak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther M, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor XA inhibitors. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2017;1(Supplement 1):690.	Publikationstyp
83	Scott R. Incidence of thromboembolic events after four-factor prothrombin complex concentrate (PCC4) administration for emergent reversal of warfarin or direct oral anticoagulants in intracranial hemorrhage. <i>Pharmacotherapy</i> . 2017;37(12):e149.	Publikationstyp
84	Seiffge D, Peters N, Sprigg N, Guzman R, Hert L, De Marchis GM, Von Hessling A, Tsakiris D, Nickel C, Traenka CH, Bonati L, Lyrer P, Engelter S. Treatment of intracerebral hemorrhage in patients on direct oral anticoagulants with tranexamic acid-TICH-DOAC. <i>International Journal of Stroke</i> . 2015;10(SUPPL. 2):76.	Publikationstyp
85	Shah R, Jamy O, Matin K. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (1). <i>The Lancet</i> . 2014;384(9937):23.	Publikationstyp
86	Shaw J, Buyting R, Latrous M, Tokessy M, Cober N, Saidenberg E, Le Gal G, Carrier M, Castellucci L. Thrombotic complication rates following anticoagulation reversal: A retrospective evaluation of prothrombin complex concentrates. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2017;1(Supplement 1):902.	Publikationstyp
87	Shaw J, Le Gal G, Tokessy M, Cober N, Saidenberg E, Carrier M, Castellucci L. FEIBATM for patients on direct oral anticoagulants requiring urgent surgery. <i>Blood</i> . 2014;124(21):1540.	Publikationstyp
88	Shaw J, Le Gal G, Tokessy M, Cober N, Saidenberg E, Carrier M, Castellucci L. FEIBATM for reversal of direct oral anticoagulant associated major bleeding. <i>Blood</i> . 2014;124(21):1540.	Publikationstyp
89	Siegal DM, Movilla R, Siddiqui R, Barty R, Crowther MA, Heddle NM. Non-specific hemostatic agents (PCC, APCC, RVIIa) for reversal of direct oral anticoagulant effect in patients with major bleeding complications: A retrospective review. <i>Blood</i> . 2015;126(23):1137.	Publikationstyp
90	Sienko S, Vasovski M, Ali M. Evaluation of activated prothrombin complex concentrate use and its role in the reversal of novel oral anticoagulants. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13(SUPPL. 2):880.	Publikationstyp
91	Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, Thode HC. Management and Outcomes of Bleeding Events in Patients in the Emergency Department Taking Warfarin or a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant. <i>The Journal of emergency medicine</i> . 2017;52(1):1.	Endpunkte
92	Siniscalchi C, Rocci A, Tassoni M.I, Rossetti P, Rubino P, Quintavalla R. Apixaban or not apixaban, that is the question: A life-tethering pericardial effusion in not controllable and reversible over range drug serum concentration. <i>Blood Transfusion</i> . 2016;14(Supplement 5):s809.	Publikationstyp
93	Steinberg BA, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Management of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Clinical Practice (from Phase II of the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF II]). <i>The American journal of cardiology</i> . 2017;119(10):1590.	Endpunkte
94	Suzuki K, Iwashita Y, Enokiya T, Yokoyama K, Fujioka M, Katayama N, Imai H. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrate in an emergency department: A review of 15 cases. <i>Acute Medicine and Surgery</i> . 2016;3(2):94.	Endpunkte
95	Swanson E, Arndt P. Life threatening bleeding due to factor XA inhibitors: A systematic review and case series. <i>Critical Care Medicine</i> . 2013;41(12 SUPPL. 1):A188.	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	Testa S, Ageno W, Antonucci E, Pengo V, Poli D, Beyer-Westendorf J, Righini M, Wang T, Verhamme P, Rojnuckarin P, Caramelli B, Angchaisuksiri P, Paciaroni M, Grifoni E, Guazzaloca G, Sivera P, Grandone E, Turrini A, Rupoli S, Toso A, Palareti G. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with DOAC: Results from the start-event register. <i>Blood Transfusion</i> . 2016;14(Supplement 5):s731.	Publikationstyp
97	Testa S, Ageno W, Antonucci E, Pengo V, Poli D, Beyer-Westendorf J, Righini M, Wang T.-F, Verhamme P, Rojnuckarin P, Caramelli B, Angchaisuksiri P, Paciaroni M, Grifoni E, Guazzaloca G, Sivera P, Colaizzo D, Turrini A, Rupoli S, Toso A, Michela P, Palareti G. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with DOACs: Results from the start SSC event register. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2017;1(Supplement 1):924.	Publikationstyp
98	Vercelli A, Pigna F, Imberti D, Benedetti R, Magnacavallo A, Fontana M. Clinical findings, management and outcome of direct oral anticoagulants bleedings in emergency department: A retrospective study. <i>Blood Transfusion</i> . 2016;14(Supplement 5):s805.	Publikationstyp
99	Verso M, Pierini P, Vinci A, Fedele M, Gemini F, Agnelli G. Management and outcomes of patients with gastrointestinal bleeding related to new oral anticoagulants: Findings from prospective cohort study. <i>Blood Transfusion</i> . 2016;14(Supplement 5):s729.	Publikationstyp
100	Wang C, Geier C, Yee A, Nguyen M, Huang M, Go J. Three factor PCC for intracranial hemorrhage in a patient on rivaroxaban. <i>Critical Care Medicine</i> . 2013;41(12 SUPPL. 1):A291.	Publikationstyp
101	Weaver C, Rivosecchi R, Kane-Gill S, Smithburger P, Durkin J. Off-label use of 4-factor prothrombin complex concentrate for direct oral anticoagulant reversal. <i>Critical Care Medicine</i> . 2015;43(12 SUPPL. 1):102.	Publikationstyp
102	Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, Wells PS, Giulivi A, Gomes T, Mamdani M, Khuu W, Frymire E, Johnson AP. Bleeding Effected by Direct Oral Anticoagulants (BLED-AC) Study Group. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. <i>Chest</i> . 2017;152(1):81.	Endpunkte
103	Yin EB, Tan B, Nguyen T, Salazar M, Putney K, Gupta P, Suarez JI, Bershad EM. Safety and Effectiveness of Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) and Fresh Frozen Plasma in Oral Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. <i>Neurocritical Care</i> . 2017;27(1):51.	Population
104	Yoshimura S, Sato S, Todo K, Okada Y, Furui E, Matsuki T, Yamagami H, Koga M, Takahashi JC, Nagatsuka K, Arihiro S, Toyoda K. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2017;375:150.	Endpunkte
105	Zheng Y, Tormey C. The use of 4F-PCC to correct direct oral anticoagulant (DOAC)-induced coagulopathy: An observational analysis. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1):4912.	Publikationstyp
106	Zheng Y, Tormey CA. The use of 4F-PCC to correct direct oral anticoagulant (DOAC)-induced coagulopathy. <i>Transfusion</i> . 2018;58(Supplement 2):82A.	Publikationstyp

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	NCT03537521	Cardioangiologisches Centrum Bethanien. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists (RADOA). Focus on New Antidots. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521</a>	Intervention
2	NCT02745054	Hospital Quality Foundation Boehringer Ingelheim Daiichi Sankyo ICBJSALPP. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Safety of Oral Anticoagulants Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054</a>	Intervention
3	NCT03083704	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Second Generation Andexanet Alfa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704</a>	Population
4	NCT03218241	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Single Ascending Dose Study of PRT064445, a Factor Xa (fXa) Inhibitor Antidote. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218241</a>	Population
5	NCT01758432	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 1 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758432</a>	Population
6	NCT03551730	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 3 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551730</a>	Population
7	NCT03551743	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 4 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551743</a>	Population
8	NCT02220725	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220725</a>	Population
9	NCT02207725 <sup>a</sup>	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207725</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT03578146	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 2 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578146</a>	Population
11	NCT03330457	Portola Pharmaceuticals. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Andexanet After Betrixaban Dosing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330457</a>	Population
12	NCT03310021	Portola Pharmaceuticals. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD), Safety and Tolerability Study of Andexanet in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310021</a>	Population
13	NCT02329327	Portola Pharmaceuticals. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study in Patients With Acute Major Bleeding to Evaluate the Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Direct and Indirect Oral Anticoagulants (Extension Study). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327</a>	Studientyp
a: Duplikat zu Item 8. Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted.			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	NCT03537521	Cardioangiologisches Centrum Bethanien. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists (RADOA). Focus on New Antidots. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521</a>	Intervention
2	NCT02745054	Hospital Quality Foundation Boehringer Ingelheim Daiichi Sankyo ICBJSALPP. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Safety of Oral Anticoagulants Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054</a>	Intervention
3	NCT03083704	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Second Generation Andexanet Alfa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704</a>	Population
4	NCT03218241	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Single Ascending Dose Study of PRT064445, a Factor Xa (fXa) Inhibitor Antidote. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218241</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT01758432	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 1 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758432</a>	Population
6	NCT03551730	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 3 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551730</a>	Population
7	NCT03551743	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 4 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551743</a>	Population
8	NCT02220725	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220725</a>	Population
9	NCT02207725	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207725</a>	Population
10	NCT03578146	Portola Pharmaceuticals. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 2 of 4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578146</a>	Population
11	NCT03330457	Portola Pharmaceuticals. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Andexanet After Betrixaban Dosing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330457</a>	Population
12	NCT03310021	Portola Pharmaceuticals. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD), Safety and Tolerability Study of Andexanet in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310021</a>	Population
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov/EU Clinical Trials Register: Last Update Posted.			

## Suche nach Studien für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00439777	Bayer Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism - The EINSTEIN PE Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439777</a>	Population
2	NCT03103282	3-D Matrix Europe SAS. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Post-market Clinical Study to Confirm Safety and Performance of PuraStat Absorbable Haemostatic Material for the Management of Bleeding in Vascular Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103282</a>	Population
3	NCT03600168	3-D Matrix Europe SAS. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Post-Market Clinical Study to Confirm Safety and Performance of PuraStat Absorbable Haemostatic Material for the Management of Bleeding in Liver Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600168</a>	Population
4	NCT03380767	A.O.Ospedale Papa Giovanni XXIII. 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Use of Viscoelastic Tests in the Treatment of Traumatic Induced Coagulopathy: a Pragmatic Randomized Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380767</a>	Population
5	NCT01496664	Aarhus University Hospital Skejby. 2018 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Coronary Hybrid Revascularisation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496664</a>	Population
6	NCT03216720	Aarhus University Hospital Skejby. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Miniaturized Extracorporeal Circulation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216720</a>	Population
7	NCT03919006	Abant Izzet Baysal University. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Netrin 1 and Its Receptor Unc5b as Markers of Periodontal Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919006</a>	Population
8	NCT01178268	Abbott Medical Devices. 2016 Aug 24. ClinicalTrials.gov: XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) China: Post-Approval Randomized Control Trial (RCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178268</a>	Population
9	NCT01626079	Abbott Medical Devices. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (The COAPT Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626079</a>	Population
10	NCT03218787	Abbott Medical Devices. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: XIENCE 90: A Safety Evaluation of 3-month DAPT After XIENCE Implantation for HBR Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218787</a>	Population
11	NCT01222104	Abbott Medical Devices. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Angio-Seal Interventional Radiology (IR) Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222104</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	NCT01249027	Abbott Medical Devices. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) China: Post-Approval, Single-Arm Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249027</a>	Population
13	NCT02468778	Abbott Medical Devices. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Supporting Patients Undergoing High-Risk PCI Using a High-Flow Percutaneous Left Ventricular Support Device (SHIELD II). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468778</a>	Population
14	NCT00797225	AbbVie. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Elagolix Versus Placebo or Leuprorelin Acetate in Endometriosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797225</a>	Population
15	NCT00973973	AbbVie. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Elagolix in Women With Endometriosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973973</a>	Population
16	NCT02499263	AbbVie. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Prospective Non-interventional Multicentre Study to Evaluate the Effectiveness of Adalimumab in Korean Patients With Ulcerative Colitis (UC) and Identify Potential Predictors of Clinical Response in Routine Clinical Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499263</a>	Population
17	NCT02691494	AbbVie. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Elagolix in Combination With Estradiol/Norethindrone Acetate for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women (Replicate Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691494</a>	Population
18	NCT02925494	AbbVie. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elagolix in Premenopausal Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925494</a>	Population
19	NCT03104400	AbbVie. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400</a>	Population
20	NCT00335153	AbbVie (prior sponsor AQIA. 2015 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Open-Label Study in Advanced Parkinson's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335153</a>	Population
21	NCT02719171	AbbVie Boehringer Ingelheim. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: BI 655066/ABBV-066/Risankizumab Compared to Placebo in Patients With Active Psoriatic Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719171</a>	Population
22	NCT03569046	Abd-Elazeem Abd-Elhameed Elbakry Menoufia University. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: General Anesthesia With or Without Local Ear Block in Middle Ear Surgeries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569046</a>	Population
23	NCT01165307	Abimbola Famuyide Hologic IMC. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Medical Therapy Versus Radiofrequency Endometrial Ablation in the Initial Treatment of Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165307</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT03947619	Abiomed Inc.. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Primary Unloading and Delayed Reperfusion in ST-Elevation Myocardial Infarction: The STEMI-DTU Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947619</a>	Population
25	NCT01151423	Ablynx. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor (vWF) Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423</a>	Population
26	NCT02065388	Academia Sinica TCGMHCMUHKMU. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetic Dosing of Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065388</a>	Population
27	NCT01613235	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Induced Hypertension for Treatment of Delayed Cerebral Ischaemia After Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613235</a>	Population
28	NCT03623295	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: The Dynamic Interplay Between Bleeding Phenotype and Baseline Factor Level in Moderate and Mild Hemophilia A and B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623295</a>	Population
29	NCT03658759	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Rapid Response VA-ECMO in Refractory Out-of-hospital Cardiac Arrest. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658759</a>	Population
30	NCT03812861	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Cognitive Aids for the Management of Deteriorating Surgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812861</a>	Population
31	NCT03937609	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) Pfizer. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: TITRATE (inducTIon for acuTe ulceRATivE Colitis). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937609</a>	Population
32	NCT02684812	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) Stichting Nuts Ohra. 2016 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Ultra-early Tranexamic Acid After Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684812</a>	Publikationstyp
33	NCT01143909	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development. 2013 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Transfusion of Fresh Frozen Plasma in Non-bleeding Intensive Care Unit (ICU) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143909</a>	Population
34	NCT03582293	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development Hersenstichting. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid to Prevent OpeRation in Chronic Subdural Hematoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582293</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT00874029	Acessa Health I. 2014 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Radiofrequency Ablation (RFA) of Symptomatic Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874029</a>	Population
36	NCT01750008	Acessa Health I. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Uterine Sparing Techniques Outcomes and Reinterventions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750008</a>	Population
37	NCT03803007	Acticor Biotech Orion Corporation OPABIQ. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Acute Ischemic Stroke Interventional Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803007</a>	Population
38	NCT03124524	Adana Numune Training and Research Hospital. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Treatment Choice in Primary Dysmenorrhea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124524</a>	Population
39	NCT03010709	Adel Helmy Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust University of Cambridge. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Multimodality Monitoring Directed Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010709</a>	Population
40	NCT03737344	Adrian Parry-Jones Salford Royal NHS Foundation Trust National Institute for Health Research UKMUNFTUoM. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: BLOC-ICH: Interleukin-1 Receptor Antagonist in Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737344</a>	Population
41	NCT02889848	Advance Biofactures Corporation. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Collagenase Clostridium Histolyticum (EN3835) to Treat Uterine Leiomyoma (Fibroids). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889848</a>	Population
42	NCT00189423	Advanced Circulatory Systems National Heart LaBIN. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: ResQ Trial: Impact of an ITD and Active Compression Decompression CPR on Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189423</a>	Population
43	NCT02728999	Advocate Health Care. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Does Less Trendelenburg Make a Difference in Robotic Assisted Gynecological Procedures?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728999</a>	Population
44	NCT03168581	AegisCN LLC Duke Clinical Research Institute PharPoint Research I. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Proof of Concept Study to Evaluate CN-105 in ICH Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168581</a>	Population
45	NCT01810094	Aesculap AG. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Reduction and Fixation of Thoracolumbar Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810094</a>	Population
46	NCT02761083	Aesculap AG B.Braun Surgical SA. 2016 Jun 10. ClinicalTrials.gov: PMCF-study Using Novosyn <sup>®</sup> Quick Suture Material in Ophthalmic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761083</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	NCT03627975	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Surgical Revascularization on Hemorrhagic Moyamoya Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627975</a>	Population
48	NCT01812928	Aga Khan University. 2013 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Diclofenac Suppository to Control Pain During Flexible Cystoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812928</a>	Population
49	NCT01751945	Aga Khan University Department for International Development UK. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Improved Accessibility of EmONC Services for Maternal and Newborn Health: a Community Based Project. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751945</a>	Population
50	NCT00114088	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding (STOP-DUB). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114088</a>	Population
51	NCT02941978	AHEPA University Hospital. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Motivational Interviewing to Support Oral AntiCoagulation Adherence in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (MISOAC-AF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941978</a>	Intervention
52	NCT01158703	Ahmad Slim Bristol-Myers Squibb Brooke Army Medical Center. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Aspirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158703</a>	Population
53	NCT03299296	Ahmed AbdelMoneim Hassan Ali Beni-Suef University. 2017 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Orthopedic Surgeries; Comparison Between Rivaroxaban and Enoxaparin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299296</a>	Population
54	NCT02604719	Ahmed Alanwar Ain Shams University. 2015 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid and Ethamsylate For Preventing PPH in Patient Undergoing LSCS at High Risk For PPH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604719</a>	Population
55	NCT01709604	Ai Peng Shanghai 10th People's Hospital. 2016 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Role of CVVH in Patients With Acute Paraquat Poisoning. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709604</a>	Population
56	NCT02437851	AIDS Malignancy Consortium National Cancer Institute (NCI) The Emmes Company L. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Surgery in Treating Patients With Early Stage Anal Canal or Perianal Cancer and HIV Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437851</a>	Population
57	NCT02279186	Ain Shams Maternity Hospital. 2014 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During and After Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279186</a>	Population
58	NCT02733952	Ain Shams Maternity Hospital. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Intravenous Tranexamic Acid Versus Pericervical Tourniquet To Decrease Blood Loss In Trans-Abdominal Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733952</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	NCT01763658	Ain Shams University. 2013 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Oxidant Status and Effect of Antioxidant in Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763658</a>	Population
60	NCT02350179	Ain Shams University. 2015 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During and After Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350179</a>	Population
61	NCT02616731	Ain Shams University. 2015 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Oral Tranexamic Acid Versus Diosmin for Treatment of Menorrhagia in Women Using Copper IUD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616731</a>	Population
62	NCT03060889	Ain Shams University. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Use in Elective Cesarean Section for Women With Placenta Previa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060889</a>	Population
63	NCT03122782	Ain Shams University. 2017 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Hemostatic Effect of Intrauterine Instillation Of Tranexamic Acid In Hysteroscopic Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122782</a>	Population
64	NCT03228654	Ain Shams University. 2017 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Electrosurgical Unipolar Vessel Sealing in Vaginal Hysterectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228654</a>	Population
65	NCT03965767	Ain Shams University. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Does The Combined Use Of Local And Intravenous Tranexamic Acid Offer Better Surgical Field Quality During Functional Endoscopic Sinus Surgery? A Placebo-Controlled Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965767</a>	Population
66	NCT02583191	AIO-Studien-gGmbH Charite University BGB. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583191</a>	Population
67	NCT03626311	Aker Biomarine Antarctic AS Ampel BioSolutions L. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Omega-3 Replacement With Krill Oil in Disease Management of SLE. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626311</a>	Population
68	NCT00767039	Alan Fujii Dey LP Boston Medical Center. 2011 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Curosurf and Survanta Treatment(CAST)of RDS in Very Premature Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767039</a>	Population
69	NCT01235546	Alan Tita Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) University of Texas University of North Carolina Mission Hospital Ochsner Health System The University of Texas Health Science Center HCU. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Effectiveness and Safety of Azithromycin-based Extended-spectrum Prophylaxis to Prevent Post Cesarean Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235546</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	NCT03359525	Albany Medical College. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Topical Versus Intravenous Tranexamic Acid in Anterior Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359525</a>	Population
71	NCT03456167	Alberta Health Services CACF. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Mobile App Postoperative Home Monitoring After Enhanced Recovery Oncologic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456167</a>	Population
72	NCT01304693	Alcon Research. 2014 Jul 17. ClinicalTrials.gov: ESBA1008 Safety, Tolerability and Effects in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304693</a>	Population
73	NCT03211286	Alejandro Lizauro-Utrilla PMUoAEUH. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Intravenous Tranexamic Acid on Reduction of Blood Losses in Hip Fracture Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211286</a>	Population
74	NCT03316716	Aliona Vilinsky-Redmond The Rotunda Hospital. 2018 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Active Warming Versus Non Active Warming During Caesarean Section for Preventing Neonatal Hypothermia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316716</a>	Population
75	NCT01913275	All India Institute of Medical Sciences ND. 2013 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Endoscopic Stenting and Cholecystojejunostomy for Preoperative Drainage Before Pancreaticoduodenectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913275</a>	Population
76	NCT01397409	Allergan. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Evaluation of AGN-150998 in Exudative Age-related Macular Degeneration (AMD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397409</a>	Population
77	NCT01198145	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Sulfasalazine in Preventing Acute Diarrhea in Patients With Cancer Who Are Undergoing Pelvic Radiation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198145</a>	Population
78	NCT02744092	Alliance Foundation Trials LPORI. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Versus LMWH +/- Warfarin for VTE in Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744092</a>	Population
79	NCT02479321	Althaia Xarxa Assistencial Universitat de Manresa. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Perioperative Goal Directed Hemodynamic Therapy Based on Noninvasive Monitoring in Patients With Hip Fracture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479321</a>	Population
80	NCT03255057	Alung Technologies. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Extracorporeal CO2 Removal With the Hemolung RAS for Mechanical Ventilation Avoidance During Acute Exacerbation of COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255057</a>	Population
81	NCT00548860	American Regent I. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Safety of FCM vs. Standard of Care in Treating Iron Deficiency Anemia in Heavy Uterine Bleeding and Post Partum Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548860">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548860</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	NCT03619863	American Thrombosis and Hemostasis Network Genentech I. 2019 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: ATHN 7: Hemophilia Natural History Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619863</a>	Population
83	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network Shire CSL Behring Bioverativ Therapeutics Inc.Bayer. 2018 Dez 31. ClinicalTrials.gov: ATHN 2: Factor Switching Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622</a>	Population
84	NCT03529630	American University of Beirut Medical Center. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Breastfeeding Success With the Use of the WHO Syringe Technique for Management of Inverted Nipples in Lactating Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529630</a>	Population
85	NCT02085993	Amgen. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Study of Patients With ITP Estimating the Proportion Administering Romiplostim Correctly After Receiving Home Administration Training. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085993</a>	Population
86	NCT00415532	Amgen. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Romiplostim (AMG 531) Versus Medical Standard of Care for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415532</a>	Population
87	NCT02331719	Amin B Kassam Aurora Health Care. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Minimally Invasive Subcortical Parafascicular Access for Clot Evacuation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331719</a>	Population
88	NCT02735837	Amirhossein Farahmand Islamic Azad University T. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: The Effect of Topical Doxycycline Gel on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus(DM) T«. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735837</a>	Population
89	NCT01895101	Amphia Hospital. 2015 Mai 20. ClinicalTrials.gov: The Effect on Blood Loss of Topical and Intravenous Tranexamic Acid in Cardiac Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895101</a>	Population
90	NCT03900741	Ana Molina Villar Universidad Complutense de Madrid. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Guided Bone Regeneration of Peri-implant Defects Comparing Submerged Versus Non-submerged Healing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900741</a>	Population
91	NCT02624960	Ancora Heart I. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Performance of the AccuCinchT« System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624960</a>	Population
92	NCT03668236	Anders Perner Rigshospitalet DCfRiICCSCTG. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: The Conservative vs. Liberal Approach to Fluid Therapy of Septic Shock in Intensive Care Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668236</a>	Population
93	NCT00962156	Anders Perner Rigshospitalet DCTUCfCIRUoCBBMASCCTG. 2012 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962156</a>	Population
94	NCT02278263	Andrew G Hill University of Auckland NZ. 2014 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Knee Joint Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278263</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	NCT01371591	Andrew Meltzer Medtronic George Washington University. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Capsule Endoscopy for Hemorrhage in the Emergency Room. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371591</a>	Population
96	NCT03605381	Aneurin Bevan University Health Board. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: MORbidity PRevalence Estimate In Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605381</a>	Population
97	NCT03784794	Angel Augusto Perez Calatayud Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Patient Blood Management for Massive Obstetric Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784794</a>	Population
98	NCT03423147	Angela Bianco Stryker Nordic Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Preoperative Application of Chlorhexidine to Reduce Infection With Cesarean Section After Labor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423147</a>	Population
99	NCT02909595	Anhui Provincial Hospital. 2016 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Balloon Catheter vs. Basket Catheter for Endoscopic Bile Duct Stone Extraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909595</a>	Population
100	NCT00970892	Ankara University. 2009 Sep 3. ClinicalTrials.gov: VKORC1 and CYP2C9 Gene Polymorphisms and Warfarin Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970892</a>	Population
101	NCT02685644	Ankara University. 2016 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Association Between Laparoscopic Removal of Endometriomas and Anti-mullerian Hormone Levels. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685644</a>	Population
102	NCT01609452	Anthera Pharmaceuticals. 2015 Jul 30. ClinicalTrials.gov: MONICA-SC: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Blisibimod (A-623) Administration in Subjects With ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609452</a>	Population
103	NCT02790983	AO Clinical Investigation and Documentation AOSpine International. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Primary Tumor Research and Outcome Network. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790983</a>	Population
104	NCT02218047	AOP Orphan Pharmaceuticals AG PharmaEssentia (Co-Sponsor for USA). 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: AOP2014 vs. BAT in Patients With Polycythemia Vera Who Previously Participated in the PROUD-PV Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218047</a>	Population
105	NCT03519321	Apifix. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Minimal Invasive Deformity Correction (MID-C) System for Early Onset Scoliosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519321</a>	Population
106	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271868</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768287</a>	Population
108	NCT03855280	Aptevo Therapeutics. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Recombinant Factor IX Product, APVO101, in Previously-Treated Pediatric Patients With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855280</a>	Population
109	NCT03471702	Aqueduct Critical Care. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Secondary Study Evaluating Aqueduct's Smart External Drain (SED). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471702</a>	Population
110	NCT00443573	ARCA Biopharma I. 2008 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Recombinant NAPc2 to Prevent Tumor Progression and Metastases in Metastatic Colon Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443573</a>	Population
111	NCT00632242	Archemix Corp.. 2009 Jan 9. ClinicalTrials.gov: ARC1779 Injection in Patients With Von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632242</a>	Population
112	NCT02447302	Arena Pharmaceuticals. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Etrasimod (APD334) in Patients With Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447302">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447302</a>	Population
113	NCT03803579	Arianna Anticoagulazione Foundation. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Baseline Concentration of Direct Oral Anticoagulant and Incidence of Adverse Event Measure And See (MAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803579</a>	Intervention
114	NCT03678506	Arianna Anticoagulazione Foundation. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Apixaban for Extended Anticoagulation (APIDULCIS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678506</a>	Intervention
115	NCT03469947	Arrowhead Regional Medical Center. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: California Prehospital and In Hospital Antifibrinolytic Therapy Via TXA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469947</a>	Population
116	NCT01977456	Arthur Pancioli National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) University of Cincinnati. 2016 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination Therapy of Rt-PA and Eptifibatide to Treat Acute Ischemic Stroke (CLEAR-FDR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977456</a>	Population
117	NCT03671746	Arun Aneja University of Kentucky. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Inflammatory Markers in Trauma Patient Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671746</a>	Population
118	NCT03079063	AryoGen Pharmed Co.. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven <sup>TM</sup> , in Patients With Congenital Factor VII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079063</a>	Population
119	NCT03935334	AryoGen Pharmed Co.. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Comparing a Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven, in Patients With Hemophilia With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935334</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
120	NCT02739165	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of ART-123 for the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739165</a>	Population
121	NCT03809481	Aspen Global Incorporated. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Randomised, Active Controlled, Multi-Centre Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Danaparoid vs Argatroban in Treatment of Subjects With Acute HIT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809481</a>	Population
122	NCT00774631	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2012 Sep 17. ClinicalTrials.gov: IHOTOTAM : Induced Hypothermia Treatment in Adult Meningitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774631</a>	Population
123	NCT01610830	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2014 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Identification of Biomarkers Predictive of Worse Prognosis in Henoch Schonlein Purpura. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610830</a>	Population
124	NCT02906527	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Benefit/Risk in Real Life of New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients Aged 75 Years and Over Suffering From Non Valvular Atrial Fibrillation (nv AF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906527</a>	Intervention
125	NCT02627417	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2017 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of DAPSone as a Second-line Option in Adult Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627417</a>	Population
126	NCT02287649	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Polymorphism and Auto-reactive B and T Cells Subsets in Adult's Immune Thrombocytopenia (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287649</a>	Population
127	NCT03023189	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2018 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Cirrhotic Patients Presenting With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023189</a>	Population
128	NCT02286414	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Benefit/Risk in Real Life of New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients Aged 80 Years and Over. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286414</a>	Intervention
129	NCT03584802	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Plasma Exchange, Rituximab and IV Ig for Severe Acute Exacerbation of IPF Admitted in ICU. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584802</a>	Population
130	NCT01654731	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Bezafibrate in Combination With Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654731</a>	Population
131	NCT03396757	Assistance Publique - H <sup>ô</sup> pitaux de Paris. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396757</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT02814864	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy of Systemic Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Injections for the Treatment of Severe and Chronic Radiotherapy-induced Abdomino-pelvic Complications (Pelvic Radiation Disease, PRD) Refractory to Standard Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814864</a>	Population
133	NCT02617290	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Action Research Group AstraZeneca. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Assessment of Loading With the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617290</a>	Population
134	NCT02664649	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Action Research Group Bristol-Meyers Squibb & Pfizer. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664649</a>	Population
135	NCT00827411	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Allies in Cardiovascular Trials Initiatives and Organized Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale FSBSMCCFD. 2013 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827411</a>	Population
136	NCT03692065	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Bristol-Myers Squibb. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: API-CAT STUDY for APIxaban Cancer Associated Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692065</a>	Population
137	NCT03406572	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Direction Générale de l'Offre de Soins. 2018 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Use of Nasal High Flow Oxygen During Breaks of Non-invasive Ventilation for Patients With Hypercapnic Respiratory Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406572</a>	Population
138	NCT01988506	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Ilto Pharma. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Induction of Regulatory T Cells by Low Dose il2 in Autoimmune and Inflammatory Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988506</a>	Population
139	NCT01505790	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Impact of Clopidogrel Dose Adjustment According to Platelet Reactivity Monitoring in Patients With High on Treatment Platelet Reactivity Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505790</a>	Population
140	NCT03265054	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Predictive Value of the Microvesicle Coagulo-lytic Balance in the Recurrence of Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265054</a>	Population
141	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866526</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	NCT02678208	Assiut University. 2016 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Uterine Blood Flow After Vaginal Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678208</a>	Population
143	NCT02622126	Assiut University. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Colloid Pre-Loading on D-Dimer During Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622126</a>	Population
144	NCT03112135	Assiut University. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Effect of Topical and Systemic Tranexemic Acid on Bleeding During Ear Exploration Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112135</a>	Population
145	NCT03144960	Assiut University. 2017 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Mechanical Thrombectomy Of Acute Occlusion In Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144960</a>	Population
146	NCT03159663	Assiut University. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663</a>	Population
147	NCT03183284	Assiut University. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Methyl Prednisolone and Intravenous Dexamethazone in Severe Immune Thrombocytopenic Purpra. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183284</a>	Population
148	NCT03243240	Assiut University. 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Computed Tomography in Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243240">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243240</a>	Population
149	NCT03244423	Assiut University. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Cyanotic Heart Defects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244423</a>	Population
150	NCT03501524	Assiut University. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: VATS Evacuation Compared to Reinsertion of Thoracostomy Tube in Persistent Traumatic Haemothorax. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501524</a>	Population
151	NCT03524027	Assiut University. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Vertebral Column Resection (VCR) in Congenital Kyphoscoliosis (CKS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524027</a>	Population
152	NCT03140683	Assiut University. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Predictors of Scar Dehiscence in Patients With Previous Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140683</a>	Population
153	NCT03139422	Assiut University. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Treatment of Copper Intra Uterine Device Associated Heavy Menstrual Blood Loss. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139422</a>	Population
154	NCT03138473	Assiut University. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Impact of Residual Syntax Score and Syntax Revascularization Index on Outcomes of ACS Patients With Multi-Vessel Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138473</a>	Population
155	NCT03580590	Assiut University. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Oral Diltiazem on the Intraoperative Bleeding in Functional Endoscopic Sinus Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580590</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	NCT03613883	Assiut University. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: The Endovascular Management of Visceral Artery Aneurysms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613883</a>	Population
157	NCT03646474	Assiut University. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Single Dose Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During Cytoreductive Surgery and HIPEC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646474</a>	Population
158	NCT03606785	Assiut University. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy and Safety of Single Dose Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During Colorectal Cancer Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606785</a>	Population
159	NCT03864796	Assiut University. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Role of CD11a in Pathogenesis of Primary ITP and Effect of Immunosuppressive Therapy on Its Level. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864796</a>	Population
160	NCT03054727	Association des Médecins Vasculaires Hospitaliers Daiichi Sankyo IMoHFLPSUHG. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Long Term Assessment of Post Thrombotic Syndrome : OPTIMEV Study ( SPOT ). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054727</a>	Population
161	NCT01941329	Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image European Vision Institute Clinical Research Network. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Prospective, Randomized, Multicentre, Open-label, Phase II / III Study to Assess Efficacy and Safety of Ranibizumab 0.5 mg Intravitreal Injections Plus Panretinal Photocoagulation (PRP) Versus PRP in Monotherapy in the Treatment of Subjects With High Risk Proliferative Diabetic Retinopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941329</a>	Population
162	NCT01808391	Associations for Establishment of Evidence in Interventions Medtronic Vascular. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Post Approval Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of the Resolute Integrity in the Japanese All-comers Patients With Coronary Artery Disease (PROPEL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808391</a>	Population
163	NCT02912208	Associazione Qol-one. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia Due to Low- and Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912208</a>	Population
164	NCT02588261	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588261</a>	Population
165	NCT00913120	Astellas Pharma Inc. 2010 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Elective Total Hip Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913120</a>	Population
166	NCT00917254	Astellas Pharma Inc. 2010 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917254</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT00565136	ASTORA Women's Health. 2016 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Outcomes of Restoring Pelvic Floor Support With TOPAS in Women With Moderate Fecal Incontinence Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565136</a>	Population
168	NCT00536328	AstraZeneca. 2008 Jul 9. ClinicalTrials.gov: What is the Predictive Value of the Reflux Impact Scale. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536328</a>	Population
169	NCT01280630	AstraZeneca. 2012 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Multicentre Retrospective Study to Understand Anti-thrombotic Treatment Patterns and Outcomes of Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280630</a>	Population
170	NCT00623779	AstraZeneca. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation (AF) Patients Not Taking Vitamin-K Antagonist (VKA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623779</a>	Population
171	NCT00645853	AstraZeneca. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety in Atrial Fibrillation Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645853</a>	Population
172	NCT00684307	AstraZeneca. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Prevention of Stroke and Systemic Embolic Events in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684307</a>	Population
173	NCT01757483	AstraZeneca. 2015 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Canadian Ticagrelor Survey. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757483</a>	Population
174	NCT01276275	AstraZeneca. 2016 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Extended Drug Utilization Study Among Patients Exposed to Ticagrelor, Clopidogrel and Prasugrel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276275</a>	Population
175	NCT02316990	AstraZeneca. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: China Survey of Stress Ulcer Bleeding in Critically Ill Neurosurgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316990</a>	Population
176	NCT03053297	AstraZeneca. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297</a>	Population
177	NCT01966107	AstraZeneca. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Effect of Aclidinium Bromide on Long-term Cardiovascular Safety and Exacerbations in Moderate to Very Severe COPD Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966107</a>	Population
178	NCT03354429	AstraZeneca. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: THALES - Acute STroke or Transient Ischaemic Attack Treated With Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354429</a>	Population
179	NCT02579226	AstraZeneca. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Safety, Tolerability, and PK of AZD2811 in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579226</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	NCT02271022	AstraZeneca. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Utilization of Ticagrelor in the Upstream Setting for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (UPSTREAM): An ED-Based Clinical Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271022</a>	Population
181	NCT01959165	AstraZeneca. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: MEDI7183 Phase 2 Study in Japanese Ulcerative Colitis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959165</a>	Population
182	NCT01482884	AstraZeneca MedImmune Ltd. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Tralokinumab in Patients With Active, Moderate-to-severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482884</a>	Population
183	NCT02104817	AstraZeneca The Cleveland Clinic Quintiles I. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104817</a>	Population
184	NCT03505502	Aswan University Hospital. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Reducing Blood Loss During Cesarean Myomectomy With Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505502</a>	Population
185	NCT03570710	Aswan University Hospital. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Reducing Blood Loss During Cesarean Hysterectomy for Placenta Accreta Spectrum. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570710</a>	Population
186	NCT03706339	Aswan University Hospital. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Reducing Blood Loss During Cesarean Section by Topical Versus IV Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706339</a>	Population
187	NCT03710330	Aswan University Hospital. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for the Control of Blood Loss at Elective Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710330</a>	Population
188	NCT03710304	Aswan University Hospital. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Plus Buccal Misoprostol on Blood Loss During and After Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710304</a>	Population
189	NCT03710317	Aswan University Hospital. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Carbetocin Versus Buccal Misoprostol Plus IV Tranexamic Acid for Prevention of Postpartum Hemorrhage at Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710317</a>	Population
190	NCT03741114	Aswan University Hospital. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Foley's Catheter Balloon Plus Tranexamic Acid During Cesarean Delivery for Placenta Previa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741114</a>	Population
191	NCT03708497	Aswan University Hospital. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Carbetocin Versus Oral Tranexamic Acid Plus, Buccal Misoprostol on Blood Loss After Vaginal Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708497</a>	Population
192	NCT03741075	Aswan University Hospital. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid Plus Bilateral Uterine Artery Ligation During Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741075</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
193	NCT03777878	Aswan University Hospital. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Carbetocin Versus Oxytocin Infusion Plus Tranexamic Acid During Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777878</a>	Population
194	NCT03778242	Aswan University Hospital. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Oxytocin and Tranexamic Acid in Pregnant Women With Twin Pregnancy Undergoing Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778242</a>	Population
195	NCT03774524	Aswan University Hospital. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Sublingual Misoprostol and Tranexamic Acid in Pregnant Women With Twin Pregnancy Undergoing Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774524</a>	Population
196	NCT03774706	Aswan University Hospital. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Sublingual Misoprostol With or Without Intravenous Tranexamic Acid During Hemorrhagic Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774706</a>	Population
197	NCT03870256	Aswan University Hospital. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Oral Tranexamic Acid Plus Sublingual Misoprostol in Atonic Postpartum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870256</a>	Population
198	NCT03880045	Aswan University Hospital. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid Plus Perivascular Vasopressin at the Time of Abdominal Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880045</a>	Population
199	NCT03880604	Aswan University Hospital. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Triple Tourniquets With or Without Tranexamic Acid for Reducing Blood Loss at Open Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880604</a>	Population
200	NCT02933697	Atrial Fibrillation Network Bristol-Myers Squibb Pfizer. 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933697</a>	Intervention
201	NCT02227550	Atrial Fibrillation Network Bristol-Myers Squibb Pfizer Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). 2017 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227550</a>	Intervention
202	NCT02701062	AtriCure I. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: AtriClip™ Left Atrial Appendage Exclusion Concomitant to Structural Heart Procedures (ATLAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701062</a>	Population
203	NCT02684851	Atrium Health. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: The Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Acetabular Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684851</a>	Population
204	NCT02855060	Atrium Health. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Pre-hospital Advanced Therapies for Control of Hemorrhage - Pelvis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855060</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	NCT02366507	Atrium Health University of North Carolina C. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Systolic Blood Pressure Measurement in Critically-ill Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366507</a>	Population
206	NCT01805895	Augusta University American Heart Association. 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Minocycline in Intracerebral Hemorrhage Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805895</a>	Population
207	NCT00214656	Austin Health. 2005 Sep 22. ClinicalTrials.gov: 'Salvage Use' of Recombinant Factor VIIa After Inadequate Haemostasis in Complex Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214656</a>	Population
208	NCT03793257	Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: The EXCEL Study: A Comprehensive Bi- National Registry on the Treatment and Outcomes of Patients Requiring ECMO. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793257</a>	Population
209	NCT03991481	Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre Australian Red Cross. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: The Cryopreserved vs. Liquid Platelets Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991481</a>	Population
210	NCT00444041	Austrian Society Of Surgical Oncology. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Pre- and Postoperative Chemotherapy Including Bevacizumab in Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444041</a>	Population
211	NCT02837744	Axio Biosolutions Pvt.Ltd.. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Studying Hemostatic Effect of Axiostat <sup>®</sup> Dressing on Radial Access After Percutaneous Procedure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837744</a>	Population
212	NCT01914211	Aymen N Naguib Nationwide Children's Hospital. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: The Role of Tranexamic Acid in Reducing Blood Transfusion Requirements After Cardiopulmonary Bypass in Neonates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914211</a>	Population
213	NCT03663426	AZ Sint-Jan AV. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Hip Arthroplasty by Direct Anterior Approach Using Minimally Invasive Surgery & Anesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663426</a>	Population
214	NCT02784405	Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino. 2016 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Self-apposing Stentys Stents Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784405</a>	Population
215	NCT03558295	Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino. 2018 Jun 15. ClinicalTrials.gov: CHAOS Registry Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558295</a>	Intervention
216	NCT03622203	Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Outcome of CHALLENGING lesionS and Patients Treated With Polymer Free Drug-Coated Stent. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622203</a>	Population
217	NCT03551470	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Simultaneous Colorectal and Liver Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551470</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
218	NCT02430324	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero A.O.Ospedale Papa Giovanni XXIII Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza Policlinico San Matteo. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: The Multicenter Italian INCEPT (INfarto CErebrale Post-Traumatico) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430324</a>	Population
219	NCT03147521	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2017 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Accidental Falls Care Bundle. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147521</a>	Population
220	NCT03775005	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Short Course Radiation Therapy in Palliative Treatment of Abdominal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775005</a>	Population
221	NCT03804333	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Short Course Radiation Therapy in Palliative Treatment of Pelvic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804333</a>	Population
222	NCT03804307	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Short Course Radiation Therapy in Palliative Treatment of Thoracic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804307</a>	Population
223	NCT03804073	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Short Course Radiation Therapy in Palliative Treatment of Head and Neck Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804073</a>	Population
224	NCT03411746	Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carita. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Level and Prognostic Relevance of New Neuroinflammation Markers in Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411746</a>	Population
225	NCT03347435	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetics of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347435</a>	Population
226	NCT01846962	Azienda Policlinico Umberto I. 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Dietetic Versus Topical Steroids for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846962</a>	Population
227	NCT01196884	Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di Udine. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Immune Thrombocytopenia (ITP) Immune-Genetic Assessment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196884</a>	Population
228	NCT02775773	Azienda U.S.L.1 di Massa e Carrara. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess the Equivalence of Tranexamic Acid vs Oxytocin in Reducing the PPH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775773</a>	Population
229	NCT02503319	Azienda U.S.L.1 di Massa e Carrara Dr.Antonio Franco Ragusa. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess the Equivalence of Tranexamic Acid vs Oxytocin in Reducing the PPH (TRANOXY2015). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503319</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	NCT02691754	Azienda Unit ȳ Sanitaria Locale Reggio Emilia. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Impact of a Free Distribution of Paracetamol to Osteoarthritic Patients on Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) and Proton Pump Inhibitors (PPI) Prescription. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691754</a>	Population
231	NCT03368898	Bakirkoy Dr.Sadi Konuk Research and Training Hospital. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Quality of Life in Premenopausal Women With Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368898</a>	Population
232	NCT03780894	Banc de Sang i Teixits Sistema d'Emerg ȳncies M ȳdiques (SEM) IDIBGI (Institut d'Investigaci ȳ Biom ȳdica de Girona Dr.Trueta). 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Transfusion of Red Blood Cells, Tranexamic Acid and Fibrinogen Concentrate for Severe Trauma Hemorrhage at Pre-hospital Phase of Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780894</a>	Population
233	NCT03721419	Barnes-Jewish Hospital. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: High-Flow Oxygen Therapy Following Tracheostomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721419</a>	Population
234	NCT02104271	Barretos Cancer Hospital. 2015 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Two Different Parameters of Argon Plasma Coagulation in the Treatment of Chronic Radiation Proctitis: Historical Control Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104271</a>	Population
235	NCT03674996	Barretos Cancer Hospital. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Safety and Security Evaluation of Patients Submitted to Minimally Invasive Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674996</a>	Population
236	NCT03070847	Bartȳomiej W ȳdarski Centre of Postgraduate Medical Education. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Low vs. Very Low Dose of Prophylactic Tranexamic Acid for Bleeding Reduction During Rhinoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070847</a>	Population
237	NCT03700125	Barts & The London NHS Trust London Ambulance Service Maquet Cardiopulmonary GmbH. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Pre-hospital ECMO in Advanced Resuscitation in Patients With Refractory Cardiac Arrest. ( SUB30 ). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700125</a>	Population
238	NCT03861104	Baskent University. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Could Medical Educational Video Reduce Anxiety Before Nasal Packing Removal After Septoplasty/Septorhinoplasty?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861104</a>	Population
239	NCT01199627	Basque Health Service. 2013 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Versus Placebo for the Reduction of Blood Loss in Total Hip Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199627</a>	Population
240	NCT03565237	Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH npoSS. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: RIXUBIS PMS India (RIXUBIS PMS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565237">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565237</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	NCT01945593	Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH npoSS. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Continuation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593</a>	Population
242	NCT03393975	Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH npoSS. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Prophylactic and On-demand Treatment of cTTP With BAX 930 (rADAMTS13). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393975</a>	Population
243	NCT01159210	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Prothromplex Total (Prothrombin Complex Concentrate) in Oral Anticoagulant Reversal. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159210</a>	Population
244	NCT00189982	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982</a>	Population
245	NCT01128881	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: IMMUNINE Pre-Treatment Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128881</a>	Population
246	NCT01757405	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405</a>	Population
247	NCT02190149	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149</a>	Population
248	NCT00851721	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721</a>	Population
249	NCT01434511	Baxalta now part of Shire Shire. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511</a>	Population
250	NCT02448810	Baxalta now part of Shire Shire. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Phase 2a Study of BAX69 and 5-FU/Leucovorin or Panitumumab Versus Standard of Care in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448810</a>	Population
251	NCT01286779	Baxalta now part of Shire Shire. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: BAX 326 (rFIX) Continuation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286779</a>	Population
252	NCT01687608	Baxalta now part of Shire Shire. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687608</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	NCT01488994	Baxalta now part of Shire Shire. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: BAX 326 Pediatric Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994</a>	Population
254	NCT02937831	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937831</a>	Population
255	NCT01913405	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405</a>	Population
256	NCT02283268	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268</a>	Population
257	NCT01736475	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475</a>	Population
258	NCT00157157	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157</a>	Population
259	NCT02210091	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Pediatric Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091</a>	Population
260	NCT01174446	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446</a>	Population
261	NCT01507896	Baxalta now part of Shire Shire. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896</a>	Population
262	NCT01127529	Baxalta now part of Shire UDC Rare Bleeding and Clotting Disorders Working Group (RBDWG) American Thrombosis and Hemostasis Network Shire. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Ceproin Treatment Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127529</a>	Population
263	NCT00576420	Baxter Healthcare Corporation. 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Fibrin Sealant Vascular Surgery Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576420</a>	Population
264	NCT01410240	Baxter Healthcare Corporation. 2014 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of FLOSEAL for Hemostasis in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410240">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410240</a>	Population
265	NCT01112735	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of ARTISS for Flap Adherence in Abdominoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112735</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
266	NCT02860130	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of Use of Prismictrate 18 in Patients Undergoing Acute Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860130</a>	Population
267	NCT03392662	Baxter Healthcare Corporation. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Hemopatch Performance Evaluation: A Prospective Observational Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392662</a>	Population
268	NCT01244425	Baxter Healthcare Corporation Baxter Innovations GmbH. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Fibrin Sealant VH S/D 500 S-apr in Hepatic Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244425</a>	Population
269	NCT01085487	Bayer. 2012 Apr 10. ClinicalTrials.gov: MiCo - Mirena or Conventional Medical Treatment for Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085487</a>	Population
270	NCT00754065	Bayer. 2013 Jul 19. ClinicalTrials.gov: To Compare SH T00658ID Over Ortho Tri-Cyclen Lo (US/Canada). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754065</a>	Population
271	NCT00611845	Bayer. 2014 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Aprotinin US Special Access Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611845</a>	Population
272	NCT01295294	Bayer. 2014 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Management of Initial Bleeding/Spotting Associated With the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (MIRENA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295294</a>	Population
273	NCT01928979	Bayer. 2014 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Retrospective Registry Providing Baseline Data on the Outcome of Left Atrial (LA) or LA Appendage (LAA) Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (AF) or Atrial Flutter After Standard of Care (SoC) Anticoagulant Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928979</a>	Intervention
274	NCT00307801	Bayer. 2014 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study for the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307801</a>	Population
275	NCT01810666	Bayer. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666</a>	Population
276	NCT01625390	Bayer. 2015 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625390</a>	Population
277	NCT00864136	Bayer. 2015 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Mirena or Conventional Medical Treatment for Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864136</a>	Population
278	NCT02263066	Bayer. 2015 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF0à° Contained Regular Prophylaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066</a>	Population
279	NCT02615587	Bayer. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Burden of Illness in Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615587</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
280	NCT02585076	Bayer. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: A Cross-sectional Study for the Determination of the Prevalence of Non-valvular Atrial Fibrillation Among Patients Diagnosed With Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585076</a>	Population
281	NCT01254292	Bayer. 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: LCS12 vs Combined Oral Contraceptive (COC) User Satisfaction Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254292</a>	Population
282	NCT02903888	Bayer. 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Cross-sectional, Observational Multicenter Study to Assess the Reasons for Choosing the 3-year Hormonal IUD and Level of IUDs Knowledge Among Women Aged 18 to 29 Years. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903888</a>	Population
283	NCT00501059	Bayer. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501059</a>	Population
284	NCT02396862	Bayer. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862</a>	Population
285	NCT01775618	Bayer. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618</a>	Population
286	NCT03194646	Bayer. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Assess Safety and Efficacy of Vilaprisan in Subjects With Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194646</a>	Population
287	NCT03493295	Bayer. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Non-interventional, Real Life Study on Satisfaction With LNG-IUS in Spanish Young Women (18-30 Years Old) With Different Parity Status and Menstrual Bleeding Pattern. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493295</a>	Population
288	NCT03127722	Bayer. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Outcomes in Women Undergoing Either Hysteroscopic Sterilization (Essure™) or Laparoscopic Tubal Sterilization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127722</a>	Population
289	NCT01580293	Bayer. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293</a>	Population
290	NCT03374540	Bayer. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban vs Warfarin for SPAF in Multi-morbid Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374540</a>	Intervention
291	NCT02830477	Bayer. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating 'Real World' Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477</a>	Population
292	NCT03932201	Bayer. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Evaluating Effectiveness and Long Term Safety of Damoctocog Alfa Pegol in Patients, Who Have Been Diagnosed With Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932201</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
293	NCT02312960	Bayer. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Radium-223 Dichloride Long-term Follow-up Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960</a>	Population
294	NCT03603366	Bayer. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate How Patients Regard the Benefits and Risks of Low-dose Aspirin for the Prevention of Heart and Blood Vessels Disease and for the Prevention of Cancer of the Colon and Rectum. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603366</a>	Population
295	NCT03603275	Bayer American Thrombosis and Hemostasis Network. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Assessing Physician and Hemophilia A Patient Reasons and Expectations for Switching Treatment to Kovaltry: A Nested Study Within an Existing Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603275</a>	Population
296	NCT02485873	Bayer Janssen L. 2015 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Real-Life Evidence on Stroke Prevention in SPAF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485873</a>	Population
297	NCT01674647	Bayer Janssen Research & Development L. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Explore the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674647</a>	Intervention
298	NCT01619007	Bayer Janssen Research & Development L. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Treatment of an Acute Deep Vein Thrombosis (DVT) With Either Rivaroxaban or Current Standard of Care Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619007</a>	Intervention
299	NCT01684423	Bayer Janssen Research & Development L. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Oral Rivaroxaban in Children With Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684423</a>	Population
300	NCT02960880	Bayer Janssen Research & Development L. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Real-world Comparative Effectiveness of Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban vs. Vitamin k Antagonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960880</a>	Population
301	NCT02210819	Bayer Janssen Research & Development L. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) With Either Rivaroxaban or Current Standard of Care Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210819</a>	Intervention
302	NCT03563937	Bayer Janssen Research & Development L. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Real-world Comparative Effectiveness of Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Factor Xa Non-vitamin-K Oral Anticoagulants (NOACs) vs. Phenprocoumon. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563937</a>	Intervention
303	NCT03311139	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Treatment and Outcomes of Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome in Sweden. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311139</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
304	NCT02234843	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: EINSTEIN Junior: Oral Rivaroxaban in Children With Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234843</a>	Population
305	NCT02742623	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Study on Xarelto for Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) and Prevention of Recurrent VTE in Patients With Active Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742623</a>	Intervention
306	NCT02610153	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Subtherapeutic INR Levels in Patients With AVK: Incidence, Associated Factors, Prognosis and Control Strategies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610153</a>	Population
307	NCT03715725	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Nationwide Observational Study Looking at Effectiveness and Bleeding Complications of NOACs vs. VKA in Non-valvular Atrial Fibrillation Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715725</a>	Intervention
308	NCT03965741	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study to Gather Information How Often Venous Thromboembolism Occurs in Prostate Cancer Patients in Sweden and How This Condition is Treated With Blood Thinners. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965741</a>	Intervention
309	NCT03410706	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Xarelto for Real Life Anticoagulation in Pulmonary Embolism (PE) in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410706</a>	Intervention
310	NCT01947959	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (Germany). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947959</a>	Intervention
311	NCT01947998	Bayer Janssen Research & Development L. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (UK). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947998</a>	Intervention
312	NCT02504216	Bayer Janssen Research & Development LCPC. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504216</a>	Intervention
313	NCT03119116	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2017 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Use of Direct Oral Anticoagulants in UK. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119116</a>	Population
314	NCT02064439	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Reduced-dosed Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE(Venous Thromboembolism). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064439</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
315	NCT02864758	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Benefit-Risk Of Arterial THrombotic prEvention With Rivaroxaban for Atrial Fibrillation in France. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864758</a>	Intervention
316	NCT02468102	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Practice (Sweden). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468102</a>	Intervention
317	NCT02784717	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Xarelto on Prevention of Stroke and Non-central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation in China: A Non-interventional Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784717</a>	Intervention
318	NCT01947985	Bayer Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Rivaroxaban Use and Potential Adverse Outcomes in Routine Clinical Prattice (Netherlands). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947985</a>	Intervention
319	NCT00395772	Bayer Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. 2014 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395772</a>	Intervention
320	NCT00786422	Bayer Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. 2015 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Deep Vein Thrombosis Treatment With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients Using a Strong CYP 3A4 Inducer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786422</a>	Intervention
321	NCT01776424	Bayer Population Health Research Institute Janssen Research & Development L. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776424</a>	Intervention
322	NCT01747408	Baylor College of Medicine. 2012 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Treatment of Subarachnoid Hemorrhage With Human Albumin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747408</a>	Population
323	NCT02329756	Baylor College of Medicine. 2018 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Adherent Placenta (TAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329756</a>	Population
324	NCT03676023	Baylor College of Medicine. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Per Inhalation for Treatment of Pulmonary Hemorrhage in Pediatric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676023</a>	Population
325	NCT03499249	Baylor College of Medicine. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: N-Acetylcysteine in Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499249</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
326	NCT03939637	Baylor College of Medicine Boston Children's Hospital University of California SF. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag vs Standard Front Line Management for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia (ITP) in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939637</a>	Population
327	NCT01428713	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital. 2016 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid (TA) vs Combined Oral Contraceptive (COCP) Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428713</a>	Population
328	NCT02219334	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Comparing Nasal Suction Devices in Children With Bronchiolitis: A Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219334</a>	Population
329	NCT02933411	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital Shire. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Low VW Activity in Adolescent HMB. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933411</a>	Population
330	NCT00069992	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Texas Children's Hospital Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2012 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed By Stem Cell Transplant in Treating Patients With Myeloproliferative Disorder, MS, AML, or CML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069992</a>	Population
331	NCT00578903	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Texas Children's Hospital Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2016 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Stem Cell Transplant for Patients With Severe Aplastic Anemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578903</a>	Population
332	NCT01318278	Baylor College of Medicine Thrasher Research Fund. 2019 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Study of Dopamine Versus Vasopressin for Treatment of Low Blood Pressure in Low Birth Weight Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318278</a>	Population
333	NCT01424150	Bayside Health National Health and Medical Research Council A. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: REstrictive Versus LIBeral Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery: RELIEF Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424150</a>	Population
334	NCT03856814	be Medical. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Market Penetration of Laser Therapy in Venous Surgery: Ziekenhuis Oost-Limburg - Ziekenhuis Maas en Kempen Center Experience. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856814</a>	Population
335	NCT03810677	be Medical Biolitec AG. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Treatment of Varicose Veins With the ELVeS™ Radial™ 2ring Slim Fiber. Are There Limitations?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810677</a>	Population
336	NCT03206944	Beata Krasinska Poznan University of Medical Sciences. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Effects of Standardized Tomato Extract in Hypertensive Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206944</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
337	NCT03577938	Beijing 302 Hospital Beijing YouAn Hospital ShuGuang Hospital Sun Yat-sen University Huazhong University of Science and Technology Fuzhou Infectious Hospital The sixth people's hospital of Shenyang Public Health Clinical Center of Chengdu Hepatology hospi. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Study on the Optimal Strategy for Acute-on-chronic Liver Failure With Integrative Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577938</a>	Population
338	NCT00781378	Beijing Chao Yang Hospital. 2008 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Low Dosage of rt-PA in the Treatment of Pulmonary Thromboembolism in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781378</a>	Population
339	NCT00796692	Beijing Chao Yang Hospital. 2008 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Nadroparin for the Initial Treatment of Pulmonary Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796692</a>	Population
340	NCT00799968	Beijing Chao Yang Hospital. 2008 Dez 1. ClinicalTrials.gov: 12-h and 2-h Urokinase Regimes of Pulmonary Thromboembolism in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799968</a>	Population
341	NCT01531829	Beijing Chao Yang Hospital Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2012 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Low Dose Rt-PA for Acute Normotensive Pulmonary Embolism With RVD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531829</a>	Population
342	NCT00968929	Beijing Chao Yang Hospital Qingdao University Tianjin Medical University General Hospital General Hospital of Shenyang Military Region Guangdong Institute of Respiratory Disease The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University Shenzhen People's. 2009 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Recombinant Streptokinase Versus Urokinase in Pulmonary Embolism in China (RESUPEC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968929</a>	Population
343	NCT02116855	Beijing Children's Hospital. 2014 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855</a>	Population
344	NCT02999308	Beijing Children's Hospital. 2016 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999308</a>	Population
345	NCT02849132	Beijing Friendship Hospital. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Effect of Entecavir Treatment on Regression and Disease Outcome in HBV-induced Liver Fibrosis and Cirrhosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849132</a>	Population
346	NCT03736265	Beijing Friendship Hospital. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Carvedilol for Prevention of Esophageal Varices Progression. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736265</a>	Population
347	NCT03108794	Beijing Friendship Hospital Beijing YouAn Hospital First Hospital of Jilin University Henan Provincial Hospital Beijing Ditan Hospital First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Lanzhou University The Second Affiliated Hospital of Chongqing. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: A Nation-wide Hospital-based Hepatitis B Registry:China Registry of Hepatitis B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108794</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
348	NCT03131427	Beijing Friendship Hospital Beijing YouAn Hospital Henan Provincial Hospital Beijing Ditan Hospital Hebei Medical University Third Hospital Peking University First Hospital Xinjiang Uygur Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital Nanfang Hos. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: China Registry for Genetic / Metabolic Liver Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131427</a>	Population
349	NCT03366571	Beijing Friendship Hospital Peking University First Hospital Peking University People's Hospital Beijing YouAn Hospital Beijing Tiantan Hospital Beijing Ditan Hospital Beijing 302 Hospital Peking Union Medical College Hospital China-Japan Friendship Hospi. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Improvement of Hard Endpoint in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Antiviral Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366571</a>	Population
350	NCT01720238	Beijing Friendship Hospital Peking University First Hospital Peking University People's Hospital Beijing YouAn Hospital Beijing Tiantan Hospital Beijing Ditan Hospital Peking Union Medical College Hospital Beijing 302 Hospital. 2015 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Effects and Cost-effectiveness Analysis of Early Anti-viral Therapy on HBV-related Compensated Liver Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720238</a>	Population
351	NCT01943617	Beijing Friendship Hospital Peking University People's Hospital RenJi Hospital Peking University Shanghai Zhongshan Hospital Shanghai General Hospital SJTUSoMSPHCCNH. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Optimized Treatment and Regression of HBV-induced Compensated Liver Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943617</a>	Population
352	NCT02800174	Beijing Jishuitan Hospital. 2016 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Smart Nitinol Stent System for the Treatment of Severe Atherosclerotic Carotid Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800174</a>	Population
353	NCT01759043	Beijing Luhe Hospital. 2016 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Feasibility of Using a Single Transradial Guiding Catheter for Primary PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759043</a>	Population
354	NCT03370939	Beijing Tiantan Hospital. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Endovascular Treatment Key Technique and Emergency Work Flow Improvement of Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370939</a>	Population
355	NCT02127255	Beijing University of Chinese Medicine Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Acupuncture for Chemical Therapy Induced Nausea and Vomiting: a Cross-over Trail. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127255</a>	Population
356	NCT02954393	Belgische Retamal-Valdes University of Guarulhos. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Amoxicillin and Metronidazole During Periodontal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954393</a>	Population
357	NCT03733379	Belgische Retamal-Valdes University of Guarulhos. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Systemic Probiotics in the Periodontal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733379</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
358	NCT03690037	Belfast Health and Social Care Trust. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Investigating the Effect of Intravenous and Oral Tranexamic Acid on Blood Loss After Primary Hip and Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690037</a>	Population
359	NCT03981484	Bellal A.Joseph MFUoA. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: REPlACE- Randomized Trial Evaluating the Use of Prothrombin Complex concEntrate to Improve Survival in Patients With Traumatic Coagulopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981484</a>	Population
360	NCT02144064	Benha University. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Pregnancy Outcomes in Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss Treated With Low Dose Aspirin and Unfractionated Heparin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144064</a>	Population
361	NCT02973139	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Fibrinolysis Compared to Thoracoscopy for Pleural Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973139</a>	Population
362	NCT02313701	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Standardized Consent for Urogynecological Procedures on Patient Satisfaction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313701</a>	Population
363	NCT03651076	Beth Israel Deaconess Medical Center Clinical Innovations L. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Traxi Panniculus Retractor for Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651076</a>	Population
364	NCT00908960	Beth Israel Deaconess Medical Center Massachusetts General Hospital North Shore Medical Center University of Southern California VA Boston Healthcare System Sanofi Dana-Farber Cancer Institute. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Enoxaparin Thromboprophylaxis in Cancer Patients With Elevated Tissue Factor Bearing Microparticles. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908960</a>	Population
365	NCT03532139	Beth Israel Deaconess Medical Center National Institutes of Health (NIH) National Heart LaBINDCI. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Rosuvastatin and Enoxaparin Thromboprophylaxis Following Ovarian Cancer Surgery (O-STAT Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532139</a>	Population
366	NCT03274674	Bezmialem Vakif University. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Use of Injectable-platelet-rich-fibrin (I-PRF) to Thicken Gingival Phenotype. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274674</a>	Population
367	NCT01305226	Bharat Biotech International Limited. 2012 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Trial Using Double-Bolus THR-100 Versus Streptokinase. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305226</a>	Population
368	NCT00404300	Bio Products Laboratory. 2010 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300</a>	Population
369	NCT02250560	Bio Products Laboratory. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RepleneT«-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250560</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
370	NCT03520712	BioMarin Pharmaceutical. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520712</a>	Population
371	NCT02576795	BioMarin Pharmaceutical. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795</a>	Population
372	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974</a>	Population
373	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913</a>	Population
374	NCT00301483	Biopure Corporation. 2008 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Single Site Safety and Tolerability Study of HBOC-201 in Trauma Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301483</a>	Population
375	NCT03624881	Biosense Webster I. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VISITAG SURPOINT Öö Module With External Processing Unit (EPU). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624881</a>	Population
376	NCT03444324	Biotest PRA Health Sciences. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Adjusted Fibrinogen Replacement Strategy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444324</a>	Population
377	NCT00559988	Biotronik I. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559988</a>	Intervention
378	NCT01425723	Bioerativ Therapeutics Inc.. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723</a>	Population
379	NCT01440946	Bioerativ Therapeutics Inc.Swedish Orphan Biovitrum. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946</a>	Population
380	NCT01027364	Bioerativ Therapeutics Inc.Swedish Orphan Biovitrum. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364</a>	Population
381	NCT02234323	Bioerativ Therapeutics Inc.Swedish Orphan Biovitrum. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIII Fc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
382	NCT02234310	Bioverativ Therapeutics Inc.Swedish Orphan Biovitrum. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310</a>	Population
383	NCT03699072	Biovotec AS. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: DermaRepÖäó Device in the Treatment of Venous Leg Ulcers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699072</a>	Population
384	NCT01972945	Birmingham Women's NHS Foundation Trust. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Vaginoscopy Against Standard Treatment (VAST): a Randomised Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972945</a>	Population
385	NCT02780843	Bispebjerg Hospital TRYG Foundation. 2016 Mai 24. ClinicalTrials.gov: CT or MRI in Work up for i.v. Thrombolysis: a Single-centre Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780843</a>	Population
386	NCT03358836	Bloodworks CSL Behring. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Joint Health Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358836</a>	Population
387	NCT01428765	Boehringer Ingelheim. 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: GLORIA-AF Registry Program (Phase I). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428765</a>	Population
388	NCT00562588	Boehringer Ingelheim. 2014 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: EARLY 3-months Aggrenox Treatment Started Within 24 Hrs of Ischemic Stroke Onset vs. After One Week 100 mg ASA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562588</a>	Population
389	NCT00680186	Boehringer Ingelheim. 2014 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Phase III Study Testing Efficacy & Safety of Oral Dabigatran Etxilate vs Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symp Venous Thromboembolism (VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680186</a>	Population
390	NCT00329238	Boehringer Ingelheim. 2014 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism (VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329238</a>	Population
391	NCT00818753	Boehringer Ingelheim. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Randomized, Open Label Study of Dabigatran Etxilate in Elective Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818753</a>	Population
392	NCT02182011	Boehringer Ingelheim. 2014 Jul 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Procoagulant Effect of Tenecteplase (TNK-tPA), Alteplase (Rt-PA) and Streptokinase (SK) Administered to Patients With Acute Myocardial Infarction (AMI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182011</a>	Population
393	NCT02251795	Boehringer Ingelheim. 2014 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Effects of Steady State Tipranavir/Ritonavir or Darunavir/Ritonavir or Ritonavir on Platelet Function, Coagulation and Fibrinolysis Biomarkers in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251795</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
394	NCT02265289	Boehringer Ingelheim. 2014 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Influence of Clopidogrel on the Pharmacodynamics and Safety of Fradafiban in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265289</a>	Population
395	NCT01083732	Boehringer Ingelheim. 2016 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Dabigatran Etxilate Solution in Children 1 to < 12 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083732</a>	Population
396	NCT02684981	Boehringer Ingelheim. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Patient Convenience Study (RE-SONANCE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684981</a>	Population
397	NCT01314105	Boehringer Ingelheim. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314105</a>	Population
398	NCT02170701	Boehringer Ingelheim. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: BIBR 1048 in the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Primary Elective Total Hip Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170701</a>	Population
399	NCT02776683	Boehringer Ingelheim. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Open-label, Single Arm Trial of BI 695502 in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776683</a>	Population
400	NCT02272413	Boehringer Ingelheim. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Phase III Trial BI 695502 Plus Chemotherapy vs. Avastin <sup>®</sup> Plus Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272413</a>	Population
401	NCT02597920	Boehringer Ingelheim. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Patient Convenience Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597920</a>	Population
402	NCT03134911	Boehringer Ingelheim. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Health-related Quality of Life in Patients on Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134911</a>	Population
403	NCT02596230	Boehringer Ingelheim. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: RECOVERY DVT/PE: Global Study on Treatment Secondary Prevention of Acute Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596230</a>	Population
404	NCT01671007	Boehringer Ingelheim. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: GLORIA-AF Registry Program (Phase II/III - EU/EEA Member States). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671007</a>	Population
405	NCT03343704	Boehringer Ingelheim. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: This Study Looks at the Effects of Idarucizumab in Patients Who Take Dabigatran and Need Emergency Surgery or Are Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343704</a>	Population
406	NCT01468701	Boehringer Ingelheim. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: GLORIA-AF Registry Program - Second and Third Phases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468701</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
407	NCT01895777	Boehringer Ingelheim. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Open Label Study Comparing Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate to Standard of Care in Paediatric Patients With Venous Thromboembolism (VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895777</a>	Population
408	NCT02849509	Boehringer Ingelheim. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Patient Convenience Study- NIS RELATE. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849509</a>	Population
409	NCT03026556	Boehringer Ingelheim Health ResearchTx LHiHCiUSDoDD. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: The Comparative Safety and Effectiveness of Dabigatran, Versus Rivaroxaban, and Apixaban Utilized in the Department of Defense Non-Valvular Atrial Fibrillation Patient Population: A Retrospective Database Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026556</a>	Intervention
410	NCT00621855	Boehringer Ingelheim Uppsala University. 2014 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: RE-DEEM Dose Finding Study for Dabigatran Etexilate in Patients With Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621855</a>	Population
411	NCT02724072	Bolton Medical Vascutek Ltd.. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: ThoraflexÖäó Hybrid IDE Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724072</a>	Population
412	NCT01045356	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2015 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Tranexamic Acid (TXA) in Children Undergoing Repair of Congenital Heart Defects Utilizing Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045356</a>	Population
413	NCT02352675	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Determination of the Minimal Concentration of Antifibrinolytics Required to Inhibit t-PA-activated Fibrinolysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352675</a>	Population
414	NCT01813058	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2019 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Does Tranexamic Acid Decrease Blood Loss in Pediatric Idiopathic Scoliosis Surgery?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813058</a>	Population
415	NCT03576534	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Pre Bypass Ultrafiltration (PBUF) in Children Requiring Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576534</a>	Population
416	NCT02410473	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Coagulation Testing in Patients Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410473</a>	Population
417	NCT03823417	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: The Effectiveness Of Intravenous TXA on Reducing Perioperative Blood Loss For Patients Undergoing PAO. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823417</a>	Population
418	NCT02188576	Boston ChildrenÖÇÖs Hospital. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Population Pharmacokinetics of Tranexamic Acid for Craniosynostosis Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188576</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	NCT03928288	Boston Children's Hospital Brigham and Women's Hospital. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Cabergoline for the Treatment of Chronic Pain Due to Endometriosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03928288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03928288</a>	Population
420	NCT00272857	Boston Children's Hospital National Heart LaBINCHEMCC. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Cell Gene Transfer in Individuals With Fanconi Anemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272857</a>	Population
421	NCT01971684	Boston Children's Hospital Terrana ITP Research Fund. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: ICON1: Treatment Decisions and Outcomes in Pediatric Refractory ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01971684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01971684</a>	Population
422	NCT01570413	Boston Medical Center. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Pelvic Examination in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570413</a>	Population
423	NCT00129545	Boston Scientific Corporation. 2015 Mai 15. ClinicalTrials.gov: WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129545</a>	Population
424	NCT01589978	Boston Scientific Corporation. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: PROMUS Element Plus US Post-Approval Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589978</a>	Population
425	NCT02031302	Boston Scientific Corporation. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: RESPOND Post Market Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031302">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031302</a>	Population
426	NCT01356927	Boston University Family Planning Fellowship. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Same-day Long-acting Reversible Contraception for Medication Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356927</a>	Population
427	NCT00779909	Boston University National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Dose-dependent Anti-inflammatory Effects of Vitamin D in a Human Gingivitis Model. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779909</a>	Population
428	NCT03064152	Brigham and Women's Hospital. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Rotational Thromboelastometry for the Transfusion Management of Postpartum Hemorrhage After Vaginal or Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064152</a>	Population
429	NCT02026297	Brigham and Women's Hospital. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid and Thromboelastography During Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026297</a>	Population
430	NCT03863964	Brigham and Women's Hospital. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Pharmacokinetics During Postpartum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863964</a>	Population
431	NCT01339429	Brigham and Women's Hospital Center for Integration of Medicine & Innovative Technology Fogarty International Clinical Research Scholarship. 2015 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Simplified Negative Pressure Wound Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339429</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
432	NCT03473132	Brigham and Women's Hospital CSL Behring. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Assessment of Coagulation Factor Levels in Left Ventricular Device (LVAD )Patients Following Temporary Warfarin Reversal With Four Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473132</a>	Population
433	NCT00401414	Brigham and Women's Hospital Massachusetts General Hospital Newton-Wellesley Hospital Spaulding Rehabilitation Hospital. 2013 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Study to Develop a Reliable Nomogram That Incorporates Clinical and Genetic Information. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401414</a>	Population
434	NCT03728166	Brigham and Women's Hospital Portola Pharmaceuticals. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Computerized Decision Support for Prevention of VTE in Hospitalized Medical Patients Across the Continuum of Care (DC-eALERT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728166</a>	Population
435	NCT02277795	Brigham and Women's Hospital University of Illinois at Chicago Nyanza Reproductive Health Society. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the AccuCirc for Early Infant Male Circumcision in Nyanza, Kenya. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277795</a>	Population
436	NCT02841514	Brighttonix Medical Ltd.. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Tooth Bleaching Procedure Using Y10 Whitening Toothpaste and RF Current. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841514</a>	Population
437	NCT00339144	Bristol-Myers Squibb. 2010 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Study of Dasatinib (BMS-354825) in Patients With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339144</a>	Population
438	NCT00423319	Bristol-Myers Squibb. 2014 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery (ADVANCE-3). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423319</a>	Population
439	NCT00410410	Bristol-Myers Squibb. 2015 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Abatacept in Patients With Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410410</a>	Population
440	NCT01294410	Bristol-Myers Squibb. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Induction and Maintenance Study of BMS-936557 Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294410</a>	Population
441	NCT00313300	Bristol-Myers Squibb. 2015 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313300</a>	Intervention
442	NCT02661516	Bristol-Myers Squibb. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Clinical and Economic Burden of Bleeding Events in Patients in the UK With Non-valvular Atrial Fibrillation Treated With Vitamin k Antagonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661516</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
443	NCT01884350	Bristol-Myers Squibb. 2016 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884350</a>	Population
444	NCT02714855	Bristol-Myers Squibb. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Apixaban in the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation in Real-Life Setting in France. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714855</a>	Intervention
445	NCT00412984	Bristol-Myers Squibb. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412984</a>	Intervention
446	NCT03766581	Bristol-Myers Squibb Janssen L. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Oral Factor XIa Inhibitor for the Prevention of New Ischemic Stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Following Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (TIA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766581</a>	Population
447	NCT02981472	Bristol-Myers Squibb Pediatric Heart Network Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Apixaban Versus Vitamin K Antagonist (VKA) or Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in Pediatric Subjects With Congenital or Acquired Heart Disease Requiring Anticoagulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981472</a>	Population
448	NCT02415400	Bristol-Myers Squibb Pfizer Duke Clinical Research Institute. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415400</a>	Intervention
449	NCT00615420	British Columbia Cancer Agency. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Randomized Placebo-Controlled Trial of Manuka Honey for Oral Mucositis Due to Radiation Therapy for Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615420</a>	Population
450	NCT03272594	Britney Benoit Dalhousie University IWK Health Centre. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: The Influence of Breastfeeding on Cortical Activity During Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272594</a>	Population
451	NCT03649789	Brock University Dr.Peter C.Fritz PW&IS. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Periodontal Outcomes After Sanative Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649789</a>	Population
452	NCT03073161	Brock University Dr.Peter C.Fritz PW&IS. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Flavonoid Intake and Periodontal Healing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073161</a>	Population
453	NCT02642926	Brugmann University Hospital. 2016 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Efficiency of Bipolar Energy Versus Monopolar Energy in Endometrial Ablation in Women Having Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642926</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
454	NCT02803502	Brugmann University Hospital. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502</a>	Population
455	NCT03121560	Brugmann University Hospital. 2017 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Acceptability and Tolerance of Hysteroscopy and Hysterosonography in Consultation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121560</a>	Population
456	NCT02579941	Brugmann University Hospital. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941</a>	Population
457	NCT02319915	Brugmann University Hospital. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Pharmacokinetic Profile of Tranexamic Acid, After Injection in a Knee Neo-articulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319915</a>	Population
458	NCT02762188	Brugmann University Hospital. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Genetic Biomarkers for the Response to Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).Treatment in Wet Age-related Macular Degeneration (Wet ARMD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762188</a>	Population
459	NCT02854566	Brugmann University Hospital. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Periprosthetic Fractures of the Femur Treated by Osteosynthesis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854566</a>	Population
460	NCT01784237	Buddhist Tzu Chi General Hospital. 2013 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Novel Anterior Rhinoscopic Scoring Scale to Predict Nasal Insertability Before Transnasal Endoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784237">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784237</a>	Population
461	NCT01886768	Buddhist Tzu Chi General Hospital. 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Double Versus Single Pledget Nasal Anesthesia for Transnasal Endoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886768</a>	Population
462	NCT02996266	C.R.Bard Yale University Boston University. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Impact of Fever Prevention in Brain Injured Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996266</a>	Population
463	NCT01041690	Cairo University. 2010 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy of PreOperative Bevacizumab for Diabetic Eye Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041690</a>	Population
464	NCT03213483	Cairo University. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Soft Tissue Augmentation Using Deepithelialized Free Gingival Graft Compared to Connective Tissue Graft in Management of Miller Class I and II Gingival Recession. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213483</a>	Population
465	NCT03592381	Cairo University. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Ridge Expansion by Osseodensification Simultaneously With Implant Placement in Narrow Alveolar Ridges. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592381</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
466	NCT03499743	Cairo University. 2018 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Celecoxib Versus Hyoscine Butyl-bromide in Reducing Pain Associated With IUD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499743</a>	Population
467	NCT03820206	Cairo University. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: The Value of Tranxemic Acid to Reduce Intraoperative Blood Loss During Elective Cesarean Sections in High Risk Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820206</a>	Population
468	NCT03892668	Cairo University. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Intravenous Oxytocin Versus Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During Abdominal Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892668</a>	Population
469	NCT03892109	Cairo University. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Different Gingival Retraction Systems on Gingival Displacement and Periodontal Health. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892109</a>	Population
470	NCT01743144	Cairo University anesthesia department faculty of medicine. 2013 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Magnesium Sulphate and Sevoflurane Induced Emergence Agitation in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743144</a>	Population
471	NCT03508037	Cajal Institute of the Spanish National Research Council Centro de Referencia Estatal de Atención al Daño Cerebral (CEADAC) Centro Universitario La Salle. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Therapy to Improve Reaching Movement in Upper Limb. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508037</a>	Population
472	NCT02106962	California Institute of Renal Research Imprimis Pharmaceuticals I. 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Use of Topical Tranexamic Acid and Bacitracin in Dialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106962</a>	Population
473	NCT01387113	California Pacific Medical Center Research Institute California Pacific Medical Center. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: The PERFusion Use in Stroke Evaluation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387113</a>	Population
474	NCT01093235	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093235</a>	Population
475	NCT01184183	CAMC Health System. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Trial Comparison of Accuseal and Bovine Pericardial Patch During Endarterectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184183</a>	Population
476	NCT00967486	CAMC Health System. 2013 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Selective Versus Routine Shunting in Carotid Endarterectomy Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967486</a>	Population
477	NCT00164190	Canadian Heart Research Centre Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Hoffmann-La Roche Guidant Corporation. 2010 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164190</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
478	NCT02992353	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2016 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Single-port, Two-port Versus Three-port VATS on Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992353</a>	Population
479	NCT02048111	Cangene Corporation. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048111</a>	Population
480	NCT00586287	Cantonal Hospital of St.Gallen. 2012 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study to Find Out the Appropriate Initial Dose of the Anticoagulant Drug Phenprocoumon. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586287</a>	Population
481	NCT02034084	Capital Medical University. 2015 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Left and Right Radial Approach for Percutaneous Coronary Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034084</a>	Population
482	NCT03004820	Capital Medical University. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Prevention of Ischemic Conditions in Non-disabling Stroke/Transient Ischemic Attack With Remote Ischemic Conditioning. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004820</a>	Population
483	NCT03561311	Capital Medical University. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: The Neuroprotective Effect of Remote Ischemic Conditioning in Ruptured Aneurysm Coiling Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561311</a>	Population
484	NCT03357133	Capital Medical University. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Tirofiban for Patients Treated With Alteplase. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357133</a>	Population
485	NCT03754738	Capital Medical University. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Balloon Guide Catheter in Mechanical Thrombectomy Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754738</a>	Population
486	NCT02318199	Capital Medical University Beijing Municipal Administration of Hospital C. 2015 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Emergence Agitation in Adult Patients After Intracranial Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318199</a>	Population
487	NCT02367248	Capital Medical University Beijing Tiantan Hospital Peking University First Hospital People's Hospital of Beijing Daxing District Beijing Haidian Hospital The 263 Hospital of PLA Beijing Aerospace General Hospital Peking University Third Hospital Beijin. 2015 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Deferoxamine and Xingnaojing Injection Treatment in Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367248</a>	Population
488	NCT03930940	Capital Medical University Tong Liao City Hospital. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Remote Ischemic Conditioning for Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930940</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
489	NCT03537521	Cardioangiologisches Centrum Bethanien. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists (RADOA). Focus on New Antidots. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537521</a>	Publikationstyp
490	NCT01722786	Cardioangiologisches Centrum Bethanien Johannes Gutenberg University Mainz University Hospital Greifswald University Hospital Dresden University Hospital AUHFUoSVNfG. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722786</a>	Publikationstyp
491	NCT01218074	Cardiochirurgia E.H.. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Platelets Antiaggregation Control Enhancement (PACE) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218074</a>	Population
492	NCT01113372	Cardiovascular Research Center BM. 2015 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Endeavor - Optimize Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113372</a>	Population
493	NCT01297322	Cardiva Medical I. 2014 Okt 3. ClinicalTrials.gov: RESPECT Trial - (Rapid Extravascular Sealing Via PercutanEous Collagen ImplanT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297322</a>	Population
494	NCT02947529	Carilion Clinic. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Use in Acute Hip Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947529</a>	Population
495	NCT00214929	Carlos III Health Institute Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Home Treatment of Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214929</a>	Population
496	NCT03161652	Carmen Clapp Instituto Mexicano de Oftalmologia Universidad Autonoma de Queretaro General Hospital Nuremberg & Paracelsus Medical University Nuremberg Universidad Nacional Autonoma de Mexico. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Levosulpiride on Retinal Alterations in Patients With Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161652</a>	Population
497	NCT02184936	Carol Kenney University of Calgary. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Measuring Collaterals With Multi-phase CT Angiography in Patients With Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184936</a>	Population
498	NCT02357251	Case Comprehensive Cancer Center. 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Enhanced Recovery After Surgery: A RCT of Perioperative Management of Gynecologic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357251</a>	Population
499	NCT02285738	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Anti-Platelet and Statin Therapy to Prevent Cancer-Associated Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285738</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
500	NCT01439971	Catalyst Biosciences. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971</a>	Population
501	NCT03407651	Catalyst Biosciences. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651</a>	Population
502	NCT00724880	Catharina Ziekenhuis Eindhoven. 2008 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Clopidogrel (Plavix) on Postoperative Bleeding in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724880</a>	Population
503	NCT01935245	Catharina Ziekenhuis Eindhoven. 2015 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Platelet Function in Minimal Extracorporeal Circulation in CABG. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935245</a>	Population
504	NCT02210949	Catharina Ziekenhuis Eindhoven. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Pre-operative Treatment With Erythropoietin and Iron Supplement in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210949</a>	Population
505	NCT03599856	Catharina Ziekenhuis Eindhoven Eindhoven University of Technology Philips Research. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: TraceBook: the Clinical Proof of Concept on the Intensive Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599856</a>	Population
506	NCT01673945	Catholic University of the Sacred Heart VU University of Amsterdam Erasme University Hospital. 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: FV-EUS Endoscope Versus CLA-EUS for EUS-FNA of Solid Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673945</a>	Population
507	NCT03166059	CaveoMed GmbH MedPass International. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: CaveoVasc Thrombolysis Protection System, Access Protection Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166059</a>	Population
508	NCT02849522	Cedar UKNIHaCENBSoIRBBAoUSB. 2016 Aug 4. ClinicalTrials.gov: ROPE Registry Project to Determine the Safety and Efficacy of Prostate Artery Embolisation (PAE) for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Enlargement (LUTS BPE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849522</a>	Population
509	NCT00653900	Cedars-Sinai Medical Center. 2008 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Platelet Function Testing Help and Intraoperative Bleeding Risk for Patients Who Are on Plavix Prior to Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653900</a>	Population
510	NCT03478163	Cedars-Sinai Medical Center. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Antibiotics During Intrauterine Balloon Tamponade Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478163</a>	Population
511	NCT02601300	Celgene. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Mongersen (GED-0301) in Subjects With Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601300</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
512	NCT02620800	Celgene. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Study of 5-fluorouracil (5-FU), Nab-Taxol <sup>®</sup> (paclitaxel), Bevacizumab, Leucovorin, and Oxaliplatin in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620800</a>	Population
513	NCT01456039	Celgene. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: A Japanese Phase 1/2 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Romidepsin in Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456039</a>	Population
514	NCT01421524	Celgene. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Study of CC-122 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin's Lymphoma, or Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524</a>	Population
515	NCT01566695	Celgene. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Placebo and Best Supportive Care in Subjects With Red Blood Cell (RBC) Transfusion-Dependent Anemia and Thrombocytopenia Due to International Prognostic Scoring System (IPSS) Low Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566695</a>	Population
516	NCT01664000	Cellceutix Corporation Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center. 2016 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Kevetrin in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664000</a>	Population
517	NCT00111215	Centers for Disease Control and Prevention. 2007 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111215</a>	Population
518	NCT03860363	Centese ISU. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Experiences With Automated Surgical Drainage in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860363</a>	Population
519	NCT00036439	Centocor I. 2011 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study for Infliximab (Remicade) in Patients With Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036439</a>	Population
520	NCT00096655	Centocor I. 2011 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study for Infliximab (Remicade) in Patients With Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096655</a>	Population
521	NCT03838341	Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration WP. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Stand-alone Totally Thoracoscopic Left Atrial Appendage Occlusion Using AtriClip <sup>®</sup> Device in Non-valvular Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838341</a>	Population
522	NCT03978988	Central Hospital NF. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Thrombectomy In TANdem Occlusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978988</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
523	NCT01141127	Centre Chirurgical Marie Lannelongue. 2014 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid (TXA) in Pediatric Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141127</a>	Population
524	NCT03520101	Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Balloon-Expandable Edwards Valve and Self-Expandable CoreValve Evolut R or Evolut PRO System for the Treatment of Small, Severely Dysfunctional Surgical Aortic Bioprotheses. The 'LYTEN' Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520101</a>	Population
525	NCT03383445	Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Transcatheter Aortic Valve Replacement Versu Surgical Aortic Valve Replacement for Treating Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis and Small Aortic Annuli: A Prospective Randomized Study The VIVA Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383445</a>	Population
526	NCT02568124	Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke Universit <sup>®</sup> de Sherbrooke. 2017 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Chronic Subdural Hematomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568124</a>	Population
527	NCT01626937	Centre Hospitalier d'Agen. 2012 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Multicenter National Randomized Controlled Open Label Study Assessing Interest of Non Invasive Ventilation in out-of Hospital Setting During Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. VeNIS BPCO. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626937</a>	Population
528	NCT01258010	Centre hospitalier de l'Universit <sup>®</sup> de Montr <sup>®</sup> al (CHUM). 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Impact of Tranexamic Acid on Red Blood Cell Transfusion in Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258010</a>	Population
529	NCT01976026	Centre hospitalier de l'Universit <sup>®</sup> de Montr <sup>®</sup> al (CHUM). 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: DIVERT: Diversion of Flow in Intracranial VERtebral and Blood Blister-like Ruptured Aneurysms Trial: A Randomized Trial Comparing Pipeline Flow Diversion and Best-Standard-Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976026</a>	Population
530	NCT03691870	Centre hospitalier de l'Universit <sup>®</sup> de Montr <sup>®</sup> al (CHUM). 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Transvenous Approach for the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691870</a>	Population
531	NCT03145493	Centre hospitalier de l'Universit <sup>®</sup> de Montr <sup>®</sup> al (CHUM). 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Effect of Suction Drains in Total Knee Arthroplasty With Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145493</a>	Population
532	NCT03936647	Centre hospitalier de l'Universit <sup>®</sup> de Montr <sup>®</sup> al (CHUM). 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: The RISE Trial: A Randomized Trial on Intra-Saccular Endobridge Devices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936647</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
533	NCT03868956	Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne sur Mer Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Investigation network on venous thrombo-embolism. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Diagnosis Exclusion of Recurrent Deep Vein Thrombosis of the Lower Limbs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868956</a>	Population
534	NCT02884661	Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville. 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment for Atrial Fibrillation in Cardiology and Geriatric Departments. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884661</a>	Population
535	NCT03703323	Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Comparison of Mortality Impact of Coagulation Rotative Thromboelastometry Analysis Versus Standard Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703323</a>	Population
536	NCT03364569	Centre Hospitalier René Dubos. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Usefulness of Peri-operative Tranexamic Acid in Primary Breast Augmentation With Implants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364569</a>	Population
537	NCT03113253	Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc de Lyon Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: TRANexamic Acid to Reduce Bleeding in BURN Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113253</a>	Population
538	NCT01613664	Centre Hospitalier Universitaire A. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Efficiency of TISSEEL for Sleeve Gastrectomy Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613664</a>	Population
539	NCT03111654	Centre Hospitalier Universitaire A. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study on the Prevention of the Vascular RISK Related to Atrial Fibrillation After Intracranial Hemorrhage by Closing the Left Auricle. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111654</a>	Population
540	NCT02103101	Centre Hospitalier Universitaire de Besançon Etablissement Français du Sang. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Influence of ABCB1 Polymorphisms on Plasma Concentrations of New Oral Anticoagulants in Case of Serious Adverse Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103101</a>	Intervention
541	NCT02614573	Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: International Normalised Ratio Evaluation by Generalist Practitioners in Full-time Care Establishments for the Elderly. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614573</a>	Population
542	NCT02900690	Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. 2018 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Health Economics Evaluation of the Management of Severe Postpartum Hemorrhage: Comparison of Recombinant Activated Factor VII Strategy to the Reference Strategy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900690</a>	Population
543	NCT01980173	Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Medico-economic Comparison of Postpartum Hemorrhage Management Using the Bakri Balloon and Standard Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980173</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
544	NCT02735902	Centre Hospitalier Universitaire de N—½mes Medtronic. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Anticoagulation Alone Versus Anticoagulation and Aspirin Following Transcatheter Aortic Valve Interventions (1:1). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735902</a>	Intervention
545	NCT00370877	Centre Hospitalier Universitaire de N—½mes University Hospital LAPHpdPUHMHGCHUdN. 2015 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: rhuFVIIa in Post-partum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370877</a>	Population
546	NCT02401581	Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Feasibility Study of Photovaporisation of Prostate With a Limited Length of Catheterization of 3 Hours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401581</a>	Population
547	NCT00327106	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 2009 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Hip Fracture Surgery (THIF Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327106</a>	Population
548	NCT01063543	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 2010 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Fondaparinux in Patients With Major Orthopedic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063543</a>	Population
549	NCT02252497	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252497</a>	Population
550	NCT02858518	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Risk of Bleeding and Anticoagulation in Atrial Fibrillation: What Predictive Criterion Used?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858518</a>	Population
551	NCT03822793	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Dose-response Study of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822793</a>	Population
552	NCT01385683	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Groupe de Recherche sur la Thrombose. 2012 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Investigation Drug-drug Interaction Between Dabigatran and Clarithromycin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385683</a>	Population
553	NCT02664155	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Ministry of Health F. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Venous Thromboembolism in Renally Impaired Patients and Direct Oral Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664155</a>	Intervention
554	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer. 2016 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187</a>	Population
555	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer Ecole Normale Sup  @ricure des Mines de Saint-Etienne. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
556	NCT03946384	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Mutation p.Ile112Thr : Discrepancy Between Factor IX Level and Bleeding Phenotype. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946384</a>	Population
557	NCT00515736	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Fresenius Kabi. 2010 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Impact Of Antioxidant Micronutrients On Intensive Care Unit (ICU) Outcome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515736</a>	Population
558	NCT01296815	Centro de Investigaci   n en Enfermedades Infecciosas M. 2015 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Intravesical Bevacizumab for Treating AIDS-associated Kaposi   s Sarcoma of the Larynx, Pharynx and Oral Cavity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296815</a>	Population
559	NCT01098981	Cerevast Therapeutics I. 2015 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial of the Combined Lysis of Thrombus With Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator (tPA) for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098981</a>	Population
560	NCT02453802	Chang Gung Memorial Hospital. 2015 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Comparison of Topical and Infusion Tranexamic Acid After Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453802</a>	Population
561	NCT02458729	Chang Gung Memorial Hospital. 2015 Jun 1. ClinicalTrials.gov: The Blood Saving Effect of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty With Rivaroxaban as Thromboprophylaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458729</a>	Population
562	NCT02865174	Chang Gung Memorial Hospital. 2016 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid and Floseal   « in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865174</a>	Population
563	NCT03310060	Chang Gung Memorial Hospital. 2017 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Reducing Blood Loss Using Tisseel in TKA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310060</a>	Population
564	NCT03328832	Chang Gung Memorial Hospital. 2017 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Combined Topical Tranexamic Acid With Floseal   « in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328832</a>	Population
565	NCT03623789	Chang Gung Memorial Hospital. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Blood-saving Effect of Combined Intravenous Tranexamic Acid With Topical Floseal   « Application Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623789</a>	Population
566	NCT03754491	Chang Gung Memorial Hospital. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: The Comparisons of One-stage and Two-stage Stone Removal in Moderate Cholangitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754491</a>	Population
567	NCT02971475	Changhai Hospital. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: ESWL Versus ESWL and Endoscopic Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971475</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
568	NCT03940027	Changhai Hospital Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Shanghai Cancer Hospital CTTXHoCSUWUHC. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: EUS-guided Celiac Plexus Neurolysis for the Treatment of Abdominal Pain in Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940027</a>	Population
569	NCT02925975	Changqing Yang Shanghai Changzheng Hospital Shanghai 10th People's Hospital Shanghai Tongji Hospital TUSoM. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Early Precise Diagnosis and Intervention of CPT Based on a Noninvasive 3D-vHPS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925975</a>	Population
570	NCT02400229	Charite University BG. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Diagnostic Imaging Strategies for Patients With Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400229</a>	Population
571	NCT03773081	Charite University BG. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: SOLVE-ACS: Bioresorbable Magnesium-Stents Magmaris in ACS Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773081</a>	Population
572	NCT03646097	Charite University BG. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Impact of Real-time Angiographic Co-registered OCT on PCI Results - the OPTICO-integration II Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646097</a>	Population
573	NCT01382862	Charite University BGBFMGBRAHMSGTSFMoEaRvCfSRBCEUBTFETV. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: PHANTOM-S: The Pre-Hospital Acute Neurological Therapy and Optimization of Medical Care in Stroke Patients - Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382862</a>	Population
574	NCT03931616	Charite University BGCfSRB. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Berlin Prehospital Or Usual Delivery of Acute Stroke Care 2.0 (B_PROUD 2.0). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931616</a>	Population
575	NCT02869386	Charite University BGCfSRB. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Berlin Prehospital Or Usual Delivery of Acute Stroke Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869386</a>	Population
576	NCT01586702	Charite University BGTUtMUoEMSPfNuPaPMTUtBAUHKL. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Intensified Secondary Prevention Intending a Reduction of Recurrent Events in TIA and Minor Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586702</a>	Population
577	NCT00432120	Charles University CR. 2008 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Clopidogrel Only Before Percutaneous Coronary Intervention or Before Every Coronarography?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432120</a>	Population
578	NCT01442298	Charlotta Olivecrona Karolinska Institutet. 2011 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Comparison Between an Individual Low Tourniquet Pressure Versus a Standard Pressure During Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442298</a>	Population
579	NCT03054818	Chengdu Kanghong Biotech Co. L. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Safety Evaluation of China Patients: Long-term Treatment Outcome of Conbercept Ophthalmic Injection in Real World 'Ķ ěSTONE' Ķ ě. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054818</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT03159884	Chengdu Kanghong Biotech Co. L. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: The Efficacy Assessment of Intravitreal Injection of Conbercept in Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PCV). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159884</a>	Population
581	NCT01701726	Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Hunan University of Traditional Chinese Medicine. 2016 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Acupuncture on Patients With Mild Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701726</a>	Population
582	NCT02243384	ChenJian Southwest Hospital C. 2015 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Hepatectomy and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Early Hepatocellular Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243384</a>	Population
583	NCT02620748	Cherie Q.Marfori George Washington University. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Use of Intravenous Tranexamic Acid During Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620748</a>	Population
584	NCT02043548	Chester Oddis Genentech IUoP. 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Tocilizumab in the Treatment of Refractory Polymyositis and Dermatomyositis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043548</a>	Population
585	NCT03075358	Chiang Mai University. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Effects of Lidocaine Spray for Reducing Pain During Endometrial Aspiration Biopsy : a Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075358</a>	Population
586	NCT00267995	Children's Healthcare of Atlanta. 2011 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Ross Aortic Valve Replacement Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267995</a>	Population
587	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480</a>	Population
588	NCT02368366	Children's Hospital Medical Center CCWRUCHCMMCNCNPORI. 2018 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of Family Problem-Solving Therapy (F-PST) for Adolescent TBI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368366</a>	Population
589	NCT02631174	Children's Hospital Medical Center CGBL. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation Of The Pharmacokinetics Of Antithrombin III In Neonates And Infants Undergoing CPB And ECMO Support. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631174</a>	Population
590	NCT00598455	Children's Hospital Medical Center CLLUMGHBCsHUoAaBUoPCCMCTUoTH. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Tuberous Sclerosis Complex Natural History Study: Renal Manifestations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598455</a>	Population
591	NCT00392951	Children's Hospital of Philadelphia. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Sirolimus for Autoimmune Disease of Blood Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392951</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	NCT00994656	Children's Hospital of Philadelphia Children's Anesthesiology Associates L. 2011 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Is Pleth Variability Index (PVI) a Surrogate for Pulse Pressure Variations (PPV) in Pediatric Spine Fusion (SF) Surgery?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994656</a>	Population
593	NCT01408823	Children's Hospital of Philadelphia Children's Anesthesiology Associates L. 2013 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Aminocaproic Acid in Scoliosis Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408823</a>	Population
594	NCT02934191	Children's Hospital of Philadelphia Pfizer. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Celecoxib After Tonsillectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934191</a>	Population
595	NCT02339740	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Tretinoin and Arsenic Trioxide in Treating Patients With Untreated Acute Promyelocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339740</a>	Population
596	NCT01681316	China Academy of Chinese Medical Sciences China Food and Drug Administration. 2016 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Danhong Injection in the Treatment of Chronic Stable Angina. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681316</a>	Population
597	NCT01677208	China Academy of Chinese Medical Sciences China Food and Drug Administration. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Danhong Injection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677208</a>	Population
598	NCT01723683	China Medical University Hospital. 2012 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Surfactant Therapy Followed by CPAP (MISTCPAP) in Preterm Infants With RDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723683</a>	Population
599	NCT03934294	China Medical University Hospital. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Acupuncture Effect on Digestion in Critically Ill Post-Operative Oral and Hypo-pharyngeal Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934294</a>	Population
600	NCT03479684	China National Center for Cardiovascular Diseases. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Genotype-guided Versus Standard for Warfarin Dosing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479684</a>	Population
601	NCT01064167	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2011 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Off-pump Coronary Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064167</a>	Population
602	NCT01060163	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2011 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Clopidogrel Exposure to Decrease Hemorrhage and Transfusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060163</a>	Population
603	NCT01191554	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Dose-ranging Study of Tranexamic Acid in Valve Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191554</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
604	NCT01060189	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Hemostatic Effects of Ulinastatin and Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060189</a>	Population
605	NCT03782350	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Outcome Impact of Different Tranexamic Acid Regimen in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782350</a>	Population
606	NCT01060176	Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Three Dose Regimen of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060176</a>	Population
607	NCT01703780	Chinese Academy of Medical Sciences FHHUoSATSJTUSoM. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: The Diagnosis and Treatment of Resistant Hypertension, the Prevalence and the Prognosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703780</a>	Population
608	NCT01610141	Chinese PLA General Hospital. 2013 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Applying Pharmacogenetics to Warfarin Dosing in Chinese Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610141</a>	Population
609	NCT01990989	Chinese PLA General Hospital. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Clopidogrel Pharmacogenetic Score System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990989</a>	Population
610	NCT02629978	Chinese PLA General Hospital. 2015 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Radiofrequency Ablation of Malignant Pulmonary Nodules. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629978</a>	Population
611	NCT01581723	Chinese University of Hong Kong. 2015 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Using Bipolar Technology for Transurethral Resection of Bladder Tumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581723</a>	Population
612	NCT03330015	Chinese University of Hong Kong. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Patient's Experience and Choice Between Investigations for Endometrial Cancer in Postmenopausal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330015</a>	Population
613	NCT03160911	Chinese University of Hong Kong. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: The Use of Over-the-scope-clip for Prevention of Rebleeding in High Risk Peptic Ulcers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160911</a>	Population
614	NCT01140802	Chinese University of Hong Kong. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Gut Microbiota in the Healthy Population, Inflammatory Bowel Disease Patients, and Their Relatives. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140802</a>	Population
615	NCT02352155	Chinese University of Hong Kong. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Second-look Endoscopy in High Risk Patients After Endoscopic Hemostasis to Their Bleeding Peptic Ulcers Improves Their Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352155</a>	Population
616	NCT03653728	Chinese University of Hong Kong. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Near Infra-red Spectroscopy for Detection of Intracranial Haematoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653728</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
617	NCT03028064	Chinese University of Hong Kong. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Point of Care Testing of Platelet Function in Patients With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028064</a>	Population
618	NCT03785080	Chinese University of Hong Kong. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Non-warfarin Oral AntiCoagulant Resumption After Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785080</a>	Intervention
619	NCT01142180	Chinese University of Hong Kong King Chulalongkorn Memorial Hospital. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Early Selective TAE to Severely Bleeding Peptic Ulcers After Their Initial Endoscopic Hemostasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142180</a>	Population
620	NCT03216395	Chinese University of Hong Kong Queen Mary Hospital HKTFAHoSUBFHZUNN1H. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Over-the-scope Clips and Standard Treatments in Endoscopic Control of Acute Bleeding From Non-variceal Upper GI Causes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216395</a>	Population
621	NCT02409654	Chinese University of Hong Kong University of Sydney. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Hong Kong Outpatient AF Screening Using Single-lead ECG Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409654</a>	Population
622	NCT00324493	Christian Medical College VI. 2006 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Musculoskeletal Function in Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493</a>	Population
623	NCT02942407	Christopher Granger MBSDU. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942407</a>	Population
624	NCT02857842	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network D. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Corticosteroid Reduction in COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857842</a>	Population
625	NCT02534324	Chulalongkorn University. 2016 Apr 11. ClinicalTrials.gov: The Effect of Pre-discharge Blood Pressure of Patients With Asymptomatic Severe Hypertension in Emergency Department. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534324</a>	Population
626	NCT03894878	Cipherome ISVCVMC. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Association Between Genetic Variant Scores and Warfarin Effect. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894878</a>	Population
627	NCT02879097	Cipla BioTec Pvt.Ltd.. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy-Safety-Immunogenicity Study of CBT124&EU-sourced Avastin™ in Stage 4 NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879097</a>	Population
628	NCT02638389	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sirolimus in Vascular Anomalies That Are Refractory to Standard Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638389</a>	Population
629	NCT02567786	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Fresh Frozen Plasma and Plasmalyte � for Priming Cardiopulmonary Bypass in Infants and Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567786</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
630	NCT01858662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain Grand H �pital de Charleroi. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Pathological Responses Observed on Colorectal Cancer Metastases Resected After Preoperative Treatment Combining Cetuximab With FOLFOX or FOLFIRI in RAS and B-RAF WT Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858662</a>	Population
631	NCT00197392	Codman & Shurtleff. 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Comparative Infection Rates for the Codman BACTISEAL TM External Ventricular Drainage (EVD) System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00197392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00197392</a>	Population
632	NCT03243539	Colin Grissom Intermountain Health Care I. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Implementation of Neuro Lung Protective Ventilation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243539</a>	Population
633	NCT02690454	Collegium Medicum w Bydgoszczy. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Which Platelet Function Test Best Reflects the In Vivo Plasma Concentrations of Ticagrelor and Its Active Metabolite?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690454</a>	Population
634	NCT01655927	Colombian Foundation for Epilepsy and Neurological Disease. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid in Brain Tumor Resections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655927</a>	Population
635	NCT01794936	Columbia University. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of VTI Doppler Probe Use to Identify Neurovascular Bundle During Prostate Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794936</a>	Population
636	NCT02584725	Columbia University. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Dosing for Total Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584725</a>	Population
637	NCT02314988	Columbia University. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Spine Trauma Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314988</a>	Population
638	NCT01530880	Columbia University Cumberland Pharmaceuticals. 2017 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Aggressive Fever Control With Intravenous Ibuprofen After Non-traumatic Brain Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530880</a>	Population
639	NCT00389181	Columbia University National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389181</a>	Population
640	NCT00579306	Columbia University National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke��An SPS3 Ancillary Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579306">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579306</a>	Population
641	NCT02984059	Connecticut Children's Medical Center. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Study Assessing Risk Factors for Abdominal Pain in Children With Inflammatory Bowel Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984059</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
642	NCT01306864	Cook Group Incorporated. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Hemostasis of Active Gastrointestinal (GI) Luminal Tract Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306864</a>	Population
643	NCT01790386	Coramed Technologies LLC. 2013 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Equivalency Study of the TEG and CORA Hemostasis Systems. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790386</a>	Population
644	NCT01106378	Cordis Corporation. 2011 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Cynergy: the CYPHER-NEVO Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106378</a>	Population
645	NCT01202058	Cordis Corporation. 2012 Okt 25. ClinicalTrials.gov: An Observational Safety Evaluation of Patients Treated With the NEVO® Sirolimus-eluting Coronary Stent. (NEVO II). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202058</a>	Population
646	NCT00148629	Cornell University Bill and Melinda Gates Foundation UNICEF Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 2005 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Treatment and Prevention of Severe Anemia in Pregnant Zanzibari Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148629">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148629</a>	Population
647	NCT03137732	Countess of Chester NHS Foundation Trust. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Surgical Versus Anaesthetic Placement of Rectus Sheath Catheters. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137732</a>	Population
648	NCT02586012	Craig Seaman University of Pittsburgh. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Weight-based Dosing in Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012</a>	Population
649	NCT01245920	Creighton University Nebraska Society of Periodontology. 2012 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Effects of Bone Graft Placement at Implant Installation on Buccal Plate Stability. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245920</a>	Population
650	NCT00168077	CSL Behring. 2011 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Prothrombin Complex Concentrate for Anticoagulant Reversal. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168077</a>	Population
651	NCT00883090	CSL Behring. 2012 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Study of the Use of Factor XIII Concentrate in Patients With Inherited FXIII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883090</a>	Population
652	NCT00885742	CSL Behring. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885742</a>	Population
653	NCT00945906	CSL Behring. 2012 Okt 12. ClinicalTrials.gov: An Open Enrollment Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945906</a>	Population
654	NCT00708435	CSL Behring. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of BERIPLEX <sup>®</sup> P/N (Kcentra) Compared With Plasma in Patients With Acute Major Bleeding Caused by Anticoagulant Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708435</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
655	NCT01475669	CSL Behring. 2014 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Study of Fibrinogen Concentrate (Human) (FCH) to Control Bleeding During Complex Cardiovascular Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475669</a>	Population
656	NCT02281201	CSL Behring. 2016 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study of a Prothrombin Complex Concentrate for Rapid Reversal of Coagulopathy Induced by Vitamin K Antagonists in Japanese Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281201</a>	Population
657	NCT01361126	CSL Behring. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126</a>	Population
658	NCT01496274	CSL Behring. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274</a>	Population
659	NCT01053169	CSL Behring. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Prophylaxis and Treatment of Acute Perioperative Bleeding With Beriplex $\gamma$ P/N (Probe Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053169</a>	Population
660	NCT02427217	CSL Behring. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: An Observational Cohort Study of the Safety and Efficacy of Fibrinogen Concentrate, Human (FCH) in Subjects With Congenital Fibrinogen Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427217</a>	Population
661	NCT02484638	CSL Behring. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484638</a>	Population
662	NCT02053792	CSL Behring. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792</a>	Population
663	NCT02319460	CSL Behring Kaiser Permanente. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: An Observational Cohort Study to Investigate the Risk of Thromboembolic Events in Patients Receiving Kcentra $\gamma$ or Plasma to Reverse Vitamin K Antagonist (VKA) Therapy in the Setting of Acute Major Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319460</a>	Population
664	NCT03165734	CTI BioPharma Covance. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Dose-Finding Study of Pacritinib in Patients With Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis Previously Treated With Ruxolitinib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165734</a>	Population
665	NCT00888940	Cubist Pharmaceuticals LLC. 2015 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Outcomes and Safety Trial Investigating Ecallantide's Effect on Reducing Surgical Blood Loss Volume in Subjects at High Risk of Bleeding Exposed to Cardio-pulmonary Bypass During Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888940</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
666	NCT03573245	CUF Santar Hospital. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Major Orthopedic Surgery: Comparison of 3 Dosage Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573245</a>	Population
667	NCT03161496	Cui Yimin Peking University First Hospital. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Research in Pharmacogenomics and Accurate Medication of Novel Oral Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161496</a>	Population
668	NCT03065465	CURE Digestive Diseases Research Center University of California LAVGLAHS. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Standard Endoscopic Hemostasis Versus OVESCO Severe Non-variceal UGI Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065465</a>	Population
669	NCT03875300	Cwm Taf University Health Board (NHS) Burdett Trust for Nursing Public Health Wales NHS Trust Swansea University Cardiff Metropolitan University Cardiff University. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Best Start - Weight Management During Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875300</a>	Population
670	NCT02866175	Daiichi Sankyo Europe GaDSCDSI. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866175</a>	Population
671	NCT02942576	Daiichi Sankyo Europe GaDSCDSI. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist (VKA) in Patients With Atrial Fibrillation (AF) Undergoing Catheter Ablation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942576</a>	Population
672	NCT03316729	Daiichi Sankyo I. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: DS-9231 in Intermediate-risk (Sub-massive) Acute Pulmonary Embolism (PE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316729</a>	Population
673	NCT02047565	Daiichi Sankyo I. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Two-part Study in Edoxaban-treated Healthy Subjects to Establish a Punch Biopsy Bleeding Model and to Evaluate the Effect of a 4-factor Prothrombin Complex Concentrate on Anticoagulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047565</a>	Population
674	NCT02798471	Daiichi Sankyo I. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Hokusai Study in Pediatric Patients With Confirmed Venous Thromboembolism (VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798471</a>	Population
675	NCT02073682	Daiichi Sankyo I. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Cancer Venous Thromboembolism (VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073682</a>	Population
676	NCT02923115	Daiichi Sankyo I. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Randomized Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics/Dynamics of DS-1040b in Subjects With Acute Submassive Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923115</a>	Population
677	NCT03395639	Daiichi Sankyo I. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Edoxaban for Prevention of Blood Vessels Being Blocked by Clots (Thrombotic Events) in Children at Risk Because of Cardiac Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395639</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
678	NCT02943785	Daiichi Sankyo ICII. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943785</a>	Population
679	NCT00781391	Daiichi Sankyo ITTSG. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781391</a>	Population
680	NCT02127203	Damascus University. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Nitro-oxidative Stress in Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127203</a>	Population
681	NCT01325506	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital The Cleveland Clinic Johns Hopkins University University of California SFUoMVUWUSoMEU. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Open and Robotic Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325506</a>	Population
682	NCT02908841	Danbury Hospital Ethicon INH. 2016 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Surgicel Snow in Gynecological Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908841</a>	Population
683	NCT02247791	Danderyd Hospital Zimmer Biomet. 2016 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Uncemented Compared to Cemented Femoral Stems in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247791</a>	Population
684	NCT01431326	Daniel Benjamin Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) The Emmes Company LDU. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431326</a>	Population
685	NCT00224770	Daniel Hanley National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Genentech IEILJHU. 2015 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Surgery and rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224770</a>	Population
686	NCT02840097	Daniel Nishijima MPECARNUoCD. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Traumatic Injury Clinical Trial Evaluating Tranexamic Acid in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840097</a>	Population
687	NCT02054013	Daniel Stephan Engeler Cantonal Hospital of St.Gallen. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Prostatic Artery Embolization vs. Conventional Transurethral Prostatectomy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054013</a>	Population
688	NCT03129490	Danish Heart Foundation Danish Society of Cardiology. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: The Danish Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129490</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
689	NCT03129555	Danish Heart Foundation Danish Society of Cardiology. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: The Danish Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study in Patients With Venous Thromboembolism (DANNOAC-VTE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129555</a>	Intervention
690	NCT01455116	Danish Procalcitonin Study Group TRYG Foundation Lundbeck Foundation. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: The Cooling And Surviving Septic Shock Study (CASS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455116</a>	Population
691	NCT03181958	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University Children's Hospital of Chongqing Medical University Jiulongpo No.1 People's Hospital Chongqing Maternal and Child Health Hospital The First Affiliated Hospital. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing Noninvasive Ventilation Strategies in Preterm Infants Following Extubation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181958</a>	Population
692	NCT00354900	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2009 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Aprotinin in Advanced Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354900</a>	Population
693	NCT01263678	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2013 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Helping Patients With Spinal Stenosis Make a Treatment Decision: A Randomized Study Assessing The Benefits of Health Coaching. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263678</a>	Population
694	NCT02503553	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2016 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Decision Aids in Cerebral Aneurysm Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503553</a>	Population
695	NCT02673541	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Study of a Lumen- Apposing, Covered, Self-Expanding Metal Stent (AxiosÖáo) Versus Multiple Double Pigtail Stents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673541</a>	Population
696	NCT02144350	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Mayo Clinic University of Pittsburgh. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Hyperbaric Oxygen for Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144350</a>	Population
697	NCT01253356	Datascope Corp.. 2012 Jan 6. ClinicalTrials.gov: ACTIONS - Aortic Counterpulsation to Improve Outcomes in Noncardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253356</a>	Population
698	NCT03955055	David Cave Olympus Corporation of the Americas University of Massachusetts W. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Study of Early Endocapsule (EC) in Clinical Decision Unit Versus Standard of Care Work-up for GI Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955055</a>	Population
699	NCT03754725	David Hasan University of Iowa. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Deferiprone for Ruptured Brain Aneurysm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754725</a>	Population
700	NCT03691727	David Hasan University of Iowa. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Induced Suppression of Platelets Activity in Aneurysmal SAH Management (iSPASM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691727</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
701	NCT02939976	David Kong MDMVVCTMCDU. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Study of Access Site for Enhancing PCI in STEMI for Seniors (SAFE STEMI for Seniors). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939976</a>	Population
702	NCT01746628	David L Zisow MD LLC. 2016 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Intrauterine Use of FloSeal: Is it Safe and Useful?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746628</a>	Population
703	NCT01410825	David Williams Boston Children's Hospital. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Pilot and Feasibility Study of Hematopoietic Stem Cell Gene Transfer for the Wiskott-Aldrich Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410825</a>	Population
704	NCT02265328	Dayanand Medical College and Hospital. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Combination Therapy of Glucocorticoids and Bovine Colostrum in Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265328</a>	Population
705	NCT02473341	Dayanand Medical College and Hospital. 2018 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Comparison of Bovine Colostrum Versus Placebo in Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Double Blind Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473341</a>	Population
706	NCT03656445	Democritus University of Thrace. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656445</a>	Population
707	NCT01050153	Denver Health and Hospital Authority Eisai Inc.. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: The Clinical Utility of Thrombelastography in Guiding Prophylaxis of Venous Thromboembolism Following Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050153</a>	Population
708	NCT01838863	Denver Health and Hospital Authority U.S.Army Medical Research and Materiel Command University of Colorado D. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Control of Major Bleeding After Trauma Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838863</a>	Population
709	NCT00661206	Deutsches Herzzentrum Muenchen. 2014 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661206</a>	Population
710	NCT00640679	Deutsches Herzzentrum Muenchen. 2016 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Abrupt Versus Tapered Interruption of Chronic Clopidogrel Therapy After DES Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640679</a>	Population
711	NCT01363895	Deutsches Herzzentrum Muenchen. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Interventional Strategies in Treatment of Atrial Fibrillation: Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Catheter Ablation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363895</a>	Population
712	NCT02146664	Dexa Medica Group. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: DLBS1033 for Acute NSTEMI Without Early Coronary Revascularization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146664</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
713	NCT02362984	Dexa Medica Group. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: DLBS1033 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362984</a>	Population
714	NCT02145988	Dexa Medica Group. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: DLBS1033 Treatment in Diabetic With Peripheral Arterial Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145988</a>	Population
715	NCT02133521	Dexa Medica Group. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: DLBS1033 for Acute Ischemic Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133521</a>	Population
716	NCT02976701	Dexa Medica Group Binawaluya Cardiac Hospital J. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Effect of DLBS1033 After Primary PCI in Patients With STE-ACS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976701</a>	Population
717	NCT00425451	Dexcel Pharma Technologies Ltd.. 2011 Jun 14. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of PerioChip Plus (Flurbiprofen/Chlorhexidine) Formulation in the Therapy of Adult Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425451</a>	Population
718	NCT02080403	Dexcel Pharma Technologies Ltd.. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Chlorhexidine Gluconate Chip (PerioChip $\pi$ ) in Therapy of Peri-implantitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080403</a>	Population
719	NCT02259257	Diana Gaitini MD.Technion IloTRURHCC. 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: 3D/4D Ultrasound Contrast Enhanced Imaging (CEUS) for Carotid Plaque Vulnerability. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259257</a>	Population
720	NCT03955185	Ding Ma Huazhong University of Science and Technology. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: RWS Non-Randomized Clinical Trial of Current Surgical Treatment Status in Patients With Early Stage Cervical Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955185</a>	Population
721	NCT03057561	Dipan Shah Guerbet The Methodist Hospital System. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Dotarem $\pi$ (Gd-DOTA) Versus Gadovist $\pi$ (Gd-DO3A-butrol) for Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057561</a>	Population
722	NCT01845285	Direct Flow Medical I. 2016 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Registry to Evaluate the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845285</a>	Population
723	NCT01932099	Direct Flow Medical I. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: TranScatheter Aortic Valve RepLacement System US Feasibility Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932099</a>	Population
724	NCT03468738	Diskapi Teaching and Research Hospital Turkish Society of Anesthesiology and Reanimation. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Transfusion Practices in Surgical Patients in Turkey. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468738</a>	Population
725	NCT03160950	DMG Dental Material Gesellschaft mbH. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Clinical Efficacy of Crowns Fabricated Using LuxaCrown. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160950</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
726	NCT03621397	Doctors Hospital at Renaissance. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Online Spanish Cognitive Intervention Program for Spanish-Speaking Latino/Hispanic Subarachnoid Hemorrhage Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621397</a>	Population
727	NCT02569606	Donat R.Spahn Luzerner Kantonsspital University of Zurich. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Transfusion and Coagulation Management in Trauma Patients After the Introduction of a Coagulation Algorithm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569606</a>	Population
728	NCT03856710	Doncaster And Bassetlaw Hospitals NHS Foundation Trust. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Self Fixating Versus Stapled Mesh for Laparoscopic Inguinal Hernia Repair. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856710</a>	Population
729	NCT02834312	Donesta Bioscience SynteractHCR. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flashes). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312</a>	Population
730	NCT01912976	Dong-A University. 2013 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Study of Methyl Aminolaevulinate Photodynamic Therapy With and Without Er:YAG Laser in Bowen's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912976</a>	Population
731	NCT02728180	Dongzhimen Hospital BBTHBCYHGPHoTCMTSAHoHUoTCMBEMC. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Xingnaojing for Moderate-to-severe Acute Ischemic Stroke (XMAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728180</a>	Population
732	NCT02572336	D-Pharm Ltd.. 2015 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Imaging and Clinical Outcomes of THR-18 in Acute Stroke Subjects Treated With tPA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572336</a>	Population
733	NCT03189264	Dr Carlos Hernández Los Comuneros Hospital Universitario Bucaramanga. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Percutaneous Nephrolithotomy for Treatment of Kidney Stones Greater Than 2 cm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189264</a>	Population
734	NCT03177161	Dr Jonathan Hewitt Stroke Implementation Group (Wales) Aneurin Bevan University Health Board. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Assessment of Patient Reported Health Status Questions Via Four Different Methods of Administration, in Stroke Survivors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177161</a>	Population
735	NCT02492087	Dr Meng-Li Lee Ministry of Health M. 2016 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid in Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492087</a>	Population
736	NCT02269826	Dr.August Wolff GmbH & Co.KG Arzneimittel. 2018 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Non-hormonal Vaginal Preparations in Treating Vaginal Dryness. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269826</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
737	NCT01465945	Dr.Carl J Brown Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons St.Paul's Hospital C. 2014 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Study of Unsutured Versus Sutured Closure of Rectal Defects After Rectal Lesion Excisions Using Transanal Endoscopic Microsurgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465945</a>	Population
738	NCT01359202	Dr.David Gladstone Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: 'Spot Sign' Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359202</a>	Population
739	NCT01727843	Dr.Jeff Yach Queen's University. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Topical Application of Tranexamic Acid and Postoperative Blood Loss in Femoral Neck Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727843</a>	Population
740	NCT03417349	Dr.Markus Alfred M  Ählenbruch Microvention-Terumo IEHUUH. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness of SOFIAÖöö/SOFIAÖöö PLUS for Direct Aspiration in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417349</a>	Population
741	NCT03833830	Dr.med.Katja Hatz Cenaug Foundation Vista Klinik. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Vessel Density in nAMD After Longterm Anti-VEGF Treatment Compared to Recently Started Anti-VEGF Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833830</a>	Population
742	NCT02467621	Dr.Morten Hylander M  ©ller Rigshospitalet DCTUCfCIRSCCTG. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467621</a>	Population
743	NCT02752607	Dr.Vicky Tagalakis Sanofi Lady Davis Institute. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Reduction to Preventive Doses of Enoxaparin After 3 to 6 Months of Treatment With Blood Thinners for Cancer-associated Blood Clots. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752607">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752607</a>	Population
744	NCT01830387	Duke University. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Polymetric Clips (Hem-o-Lok) Versus Historical Endoscopic Staplers for Laparoscopic Appendectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830387</a>	Population
745	NCT01903863	Duke University. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of Prophylactic FFP Administration on ECMO Circuit Longevity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903863</a>	Population
746	NCT01915706	Duke University. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: The Effect of Scheduled Ripcord Removal on the Outcomes of Baerveldt 350 Implants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915706</a>	Population
747	NCT02828475	Duke University. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: CALYPSO Pilot Study: Machine Learning Based Predictions of Surgical Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828475</a>	Population
748	NCT02030821	Duke University. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: TXA vs. Amicar in Total Knee and Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030821</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
749	NCT02568410	Duke University American Heart Association. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Platelets as Regulators of Inflammation in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568410</a>	Population
750	NCT02082548	Duke University Bristol-Myers Squibb Daiichi Sankyo IBIB. 2017 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Improve Treatment With Blood Thinners in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082548</a>	Population
751	NCT01300286	Duke University CSL Behring. 2014 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Open Label Use Of RiaStap During Aortic Reconstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300286</a>	Population
752	NCT02103114	Duke University Grifols Biologicals L. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Anti-thrombin III (ATIII) vs Placebo in Children (<7mo) Undergoing Open Congenital Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103114</a>	Population
753	NCT00786474	Duke University National Heart LaBIN. 2016 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery (The BRIDGE Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786474</a>	Population
754	NCT03429374	Duomed. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Tacks Versus Glue for Mesh Fixation in Laparoscopic Ventral Hernia Repair Treating Defects Between 2 and 5 cm Width. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429374</a>	Population
755	NCT01095731	E.Sander Connolly University of Florida University of Washington Columbia University. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: The Effects of Tiopronin on 3-Aminopropanal Level & Neurologic Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095731</a>	Population
756	NCT00825669	Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. 2016 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Treatment of Portal Vein Tumor Thrombus After Hepatocellular Carcinoma Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825669</a>	Population
757	NCT02374398	Eastern Maine Medical Center. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Comparing Tranexamic Acid (TXA) With Aquamantys Sealer in Total Knee Arthroplasty (TKA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374398</a>	Population
758	NCT03625375	Eastern Mediterranean University. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effects of Combined Exercises on Primary Dysmenorrhea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625375</a>	Population
759	NCT01523769	Eastern Virginia Medical School. 2012 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Milking on the Reduction of Red Blood Cell Transfusion Rates in Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523769</a>	Population
760	NCT01463878	Eastern Virginia Medical School. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Enteral Nutrition and Glycemic Variability Neurological Intensive Care Unit Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463878</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
761	NCT00493896	Eastern Virginia Medical School GlaxoSmithKline. 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Safety of Fondaparinux as Routine VTE Prophylaxis in Medical ICU Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493896</a>	Population
762	NCT03253848	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Simplified Patient Care Strategy in Decreasing Early Death in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253848</a>	Population
763	NCT02893826	Edge Therapeutics Inc. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Safety/Pharmacokinetic Study Comparing Intracisternal EG-1962 to Standard of Care Enteral Nimodipine in Adults With aSAH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893826</a>	Population
764	NCT02790632	Edge Therapeutics Inc. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Study of EG-1962 Compared to Standard of Care Oral Nimodipine in Adults With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790632</a>	Population
765	NCT00591968	Edward Via Virginia College of Osteopathic Medicine Virginia Polytechnic Institute and State University. 2009 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Telesonography Adaptation and Use to Improve the Standard of Patient Care Within a Dominican Community. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591968</a>	Population
766	NCT01549054	Eisai Inc.. 2013 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study in Healthy Subjects to Evaluate Bioavailability of 4 Formulations of E5501. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549054</a>	Population
767	NCT01438840	Eisai Inc.. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Amendment 02). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438840</a>	Population
768	NCT01433978	Eisai Inc.. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433978</a>	Population
769	NCT00625443	Eisai Inc.. 2018 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic ITP Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625443</a>	Population
770	NCT01166997	EKOS Corporation. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: ULTrasound Accelerated Thrombolysis of PulMonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166997</a>	Population
771	NCT03426124	EKOS Corporation BTG International Inc.. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: An International Pulmonary Embolism Registry Using EKOS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426124</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
772	NCT00191724	Eli Lilly and Company. 2009 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatment of Pulmonary Embolism With Drotrecogin Alfa (Activated): Phase II Exploratory Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191724</a>	Population
773	NCT00386425	Eli Lilly and Company. 2010 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Evaluate Protein C Levels in Severe Sepsis Patients on Drotrecogin Alfa (Activated). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386425</a>	Population
774	NCT00604214	Eli Lilly and Company. 2012 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Drotrecogin Alfa (Activated) in Adult Patients With Septic Shock. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604214</a>	Population
775	NCT01646203	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of IMC-TR1 in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646203</a>	Population
776	NCT01119456	Eli Lilly and Company. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of IMC-RON8 in Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119456</a>	Population
777	NCT01088503	Eli Lilly and Company Daiichi Sankyo I. 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Treatment With Adenosine Diphosphate (ADP) Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088503</a>	Population
778	NCT01711398	Elro Pharma. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Dose-finding Adaptive Phase I/IIa Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of IPP-204106N on Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711398</a>	Population
779	NCT00813943	EMD Serono Merck KGaA DG. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Cilengitide, Temozolomide, and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma and Unmethylated Gene Promoter Status. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813943</a>	Population
780	NCT01014936	EMD Serono Merck KGaA DG. 2017 Aug 23. ClinicalTrials.gov: First-in-Man, Dose-escalation Trial of C-met Kinase Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014936</a>	Population
781	NCT02825836	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: BTK Inhibitor in B Cell Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836</a>	Population
782	NCT02625610	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	Population
783	NCT02307591	Emergency NGO Onlus. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Amiodarone in Treating Patients With Ebola. Virus Disease (EVD) in Sierra Leone. EASE (EMERGENCY Amiodarone Study Against Ebola). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307591</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
784	NCT00744003	Emory University. 2013 Nov 18. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Early Coagulopathy, or Clotting Disorder, in Injured Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744003</a>	Population
785	NCT00208728	Emory University. 2013 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Cardiopulmonary Circuits in the Pediatric Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00208728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00208728</a>	Population
786	NCT02122679	Emory University. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Effect on Platelet Aggregation Following Infant Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122679</a>	Population
787	NCT02466464	Emory University. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Microporous Polysaccharide Hemospheres Epistaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466464</a>	Population
788	NCT01798550	Emory University. 2017 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Enoxaparin Dosing in Obesity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798550</a>	Population
789	NCT03467750	Emory University. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketorolac on Post Adenotonsillectomy Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467750</a>	Population
790	NCT03204955	Emory University. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Low Chloride hyperTonic Solution for Brain Edema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204955</a>	Population
791	NCT03086317	Emory University. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Standard vs Ultrasound-assisted Catheter Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086317</a>	Population
792	NCT02121964	Emory University. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Capsulectomy vs Capsulotomy With Repair in Direct Anterior Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121964</a>	Population
793	NCT02074436	Emory University. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: PRevention Of BLeeding in hEmatological Malignancies With Antifibrinolytic (Epsilon Aminocaproic Acid). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074436</a>	Population
794	NCT02757885	Emory University. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Transplantation Using Reduced Intensity Approach for Patients With Sickle Cell Disease From Mismatched Family Donors of Bone Marrow. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757885</a>	Population
795	NCT03272568	Emory University Bioerativ Therapeutics Inc.. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568</a>	Population
796	NCT01283321	Emory University CSL Behring. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: RiaSTAP vs. Conventional Transfusion in Patients Having Heart Valve Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283321</a>	Population
797	NCT03092778	Emory University Endocare I. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Cryoablation for Obesity Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092778</a>	Population
798	NCT01219894	Emory University Medtronic Vascular Light Lab Imaging IAMD. 2013 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Intravascular Optical Coherence	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Tomography Imaging - Length of Anti-Platelet Therapy After Drug Eluting Stent Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219894</a>	
799	NCT01571934	Emory University National Institutes of Health (NIH) National Heart LaBIN. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934</a>	Population
800	NCT01567462	Emory University Olympus. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: PlasmaKinetic (PK) Button Vaporization Electrode for Treatment of Bladder Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567462</a>	Population
801	NCT03115983	Empirical Spine IMRCBSCMMDI. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: LimiFlex Clinical Trial for the Treatment of Degenerative Spondylolisthesis With Spinal Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115983</a>	Population
802	NCT01868971	EndoAid. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Establish the Feasibility and Usability of the EndoRingsÖö. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868971</a>	Population
803	NCT02996396	Endologix. 2016 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Nellix Registry Study: EVAS-Global. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996396</a>	Population
804	NCT02018744	Endologix. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Nellix Registry Study: EVAS-Global. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018744</a>	Population
805	NCT01418326	Enlund Uppsala University. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Cancer Mortality Affected by the Choice of Anesthetic Drugs?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418326</a>	Population
806	NCT01589666	Entegriön I. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Spray-Dried Solvent/Detergent-Treated Plasma for Infusion in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589666</a>	Population
807	NCT02807363	Enteris BioPharma Inc.. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Orally Administered Leuprolide in Healthy Female Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807363</a>	Population
808	NCT02978430	Erasmus University Hospital. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Implementation of Computer-Assisted Intraoperative Goal-Directed Fluid Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978430</a>	Population
809	NCT03103945	Erasmus Medical Center. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Prospective Physician-Initiated Observational Study of The Contact Detection System (CDS) in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation Using the Niobe Remote Magnetic Navigation System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103945</a>	Population
810	NCT03621501	Erasmus Medical Center Biotronik SE & Co.KG. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Direct Complete Versus Staged Complete Revascularization in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes and Multivessel Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621501</a>	Population
811	NCT03621319	Erbe Elektromedizin GmbH Erbe USA Incorporated Kansas City Veteran Affairs Medical Center Emissary International LLC. 2019	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Feb 8. ClinicalTrials.gov: Eradicating Barrett's Esophagus Using Radiofrequency Ablation or a Novel Hybrid Argon Plasma Coagulation Technique. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621319</a>	
812	NCT01717755	Erik van der Hoeven BASICS Study Group St.Antonius Hospital. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Basilar Artery International Cooperation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717755</a>	Population
813	NCT01338454	Erzincan Military Hospital. 2011 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Can we Use Intravenous Injection of Tranexamic Acid in Routine Practice With Active Management of the Third Stage of Labor?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338454</a>	Population
814	NCT03952975	Erzincan Military Hospital. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Optimal Timing for Performing Loop Electrosurgical Excision Procedure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952975</a>	Population
815	NCT02522221	Espero Biopharma. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Tecarfarin Anti-Coagulation Trial (TACT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522221</a>	Population
816	NCT02908880	Essential Medical I. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: MANTA Percutaneous Vascular Closure Device - The SAFE MANTA Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908880</a>	Population
817	NCT01843192	Ethicon Endo-Surgery. 2015 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Powered Echelon Device in VATS Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843192</a>	Population
818	NCT02358785	Ethicon Endo-Surgery. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Powered Stapler System on Surgical Interventions Required During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358785</a>	Population
819	NCT02338583	Ethicon Endo-Surgery. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Powered Surgical Stapler in VATS Lung Resection Procedures in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338583</a>	Population
820	NCT02702921	Ethicon Endo-Surgery. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Powered Vascular Stapler in Video-Assisted Thoracoscopic (VAT) Lobectomies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702921</a>	Population
821	NCT02807376	Ethicon Endo-Surgery. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: An Evaluation of a Powered Vascular Stapler in Laparoscopic Nephrectomies and Nephroureterectomies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807376</a>	Population
822	NCT00977925	Ethicon I. 2015 Okt 1. ClinicalTrials.gov: The Severe Soft Tissue Bleeding Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977925</a>	Population
823	NCT01993888	Ethicon I. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: The EVARREST™ Fibrin Sealant Patch Liver Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993888</a>	Population
824	NCT01902459	Ethicon I. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: EVARREST™ Fibrin Sealant Patch Post-Market Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902459</a>	Population
825	NCT01681030	Ethicon I. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: The Fibrin Pad Cardiovascular Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681030</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
826	NCT03937011	Ethicon I. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Post-Market Clinical Follow-Up of STRATAFIX Spiral PDS PLUS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937011</a>	Population
827	NCT02034799	Ethicon IGBBCL. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Phase IV Bioseal Study in Brain Tumor Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034799</a>	Population
828	NCT01166243	Ethicon IOB. 2014 Jan 20. ClinicalTrials.gov: The Fibrin Pad Liver Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166243</a>	Population
829	NCT01443754	Ettore Sansavini Health Science Foundation. 2016 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Hybrid Revascularisation by Combined Coronary Artery Bypass Graft (CABG) and PCI in Multivessel Coronary Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443754</a>	Population
830	NCT00339235	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Establishment of a Perinatal Database and a Bank of Biological Materials. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339235</a>	Population
831	NCT02793661	European Cardiovascular Research Center RenalGuard Solutions I. 2016 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Use of RenalGuard to Protect Patients at High Risk of AKI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793661</a>	Population
832	NCT01787071	European Society of Intensive Care Medicine. 2014 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Fluid Challenges in Intensive Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787071</a>	Population
833	NCT02614742	Evgen Pharma. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: SFX01 After Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614742</a>	Population
834	NCT03010085	Ewha Womans University Mokdong Hospital Korea Cancer Center Hospital Seoul National University Boramae Hospital Eulji University Hospital Bucheon St.Mary's Hospital Gyeongsang National University Hospital Jeju National University Hospital The Catholic Un. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Open Versus Laparoscopic Left-sided Hepatectomy Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010085</a>	Population
835	NCT02143778	Exalenz Bioscience LTD.. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Assessing Portal Hypertension With Methacetin Breath Test. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143778</a>	Population
836	NCT03425799	Exela Pharma Sciences LSCI. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Spinal Fusion Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425799</a>	Population
837	NCT03551964	Faculty Hospital Kralovske Vinohrady Charles University CR. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Dual Antiplatelet Therapy For Shock Patients With Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551964</a>	Population
838	NCT01384331	Family Planning Association New South Wales Merck Sharp & Dohme Corp.. 2011 Jun 29. ClinicalTrials.gov: New Treatments for Troublesome Bleeding in Implanon Users. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384331</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
839	NCT03391557	Fangsurong Johns Hopkins University Nanjing First Hospital NMU. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Significance of Ultrasound Elastography in Lymph Node. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391557</a>	Population
840	NCT02641210	Federal University of Maranhao. 2015 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Impact of Periodontal Treatment on Serum Levels of Hepcidin and Hemoglobin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641210</a>	Population
841	NCT01006486	Federal University of Minas Gerais. 2011 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Outcomes of an Anticoagulation Clinic in an University Hospital. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006486</a>	Population
842	NCT03146975	Federal University of Minas Gerais. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Effects of Gum Disease Treatment on Host Defense Factors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146975</a>	Population
843	NCT01598155	Federal University of Rio Grande do Sul. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Supragingival Control Versus Supra- and Subgingival Control in the Periodontal Health During the Maintenance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598155</a>	Population
844	NCT02548338	Federal University of São Paulo. 2015 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Argon Plasma Coagulation Scalpel on Surgical Treatment of Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548338</a>	Population
845	NCT02215993	Federal University of São Paulo. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Sampling P2Y12 Receptor Inhibition With Prasugrel and Ticagrelor in Patients Submitted to Thrombolysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215993</a>	Population
846	NCT02090712	Federal University of São Paulo. 2018 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Sao Paulo ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090712</a>	Population
847	NCT01048138	Federal University of São Paulo University of Sao Paulo. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Use of Biperiden for the Prevention of Post-traumatic Epilepsy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048138</a>	Population
848	NCT00113568	Ferring Pharmaceuticals. 2010 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XP12B in Women With Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113568</a>	Population
849	NCT00386308	Ferring Pharmaceuticals. 2011 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of XP12B in Women With Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386308</a>	Population
850	NCT01190150	Ferring Pharmaceuticals. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Lysteda Pediatric Research Equity Act (PREA) Pharmacokinetic Study in Adolescent Females With Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190150</a>	Population
851	NCT00401193	Ferring Pharmaceuticals. 2015 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of XP12B in Women With Menorrhagia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401193</a>	Population
852	NCT01280981	Ferring Pharmaceuticals Xanodyne Pharmaceuticals. 2011 Jul 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Tranexamic Acid (XP12B) in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Women With Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280981</a>	
853	NCT03541811	FH Campus Wien UoASMUoVS. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Gait Examination in Patients With Hemophilia in Austria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541811</a>	Population
854	NCT02498561	Figen ÜNG ÜZ DEDE Bulent Ecevit University. 2015 Jul 16. ClinicalTrials.gov: The Effects of Obesity on Glutathione Levels in Patients With Chronic Periodontitis Before and After Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498561</a>	Population
855	NCT02618031	Firas Al-Ali Stryker Neurovascular Rochester General Hospital University of Vermont Medical Center University of North Carolina CHNLHAGMC. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: The Capillary Index Score Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618031</a>	Population
856	NCT03014505	First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College. 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Fecal Microbiota Transplantation for Decompensated Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014505</a>	Population
857	NCT02012023	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Use of One Kind of Controllable Tube Ileostomy in the Low Rectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012023</a>	Population
858	NCT03634046	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: PTED Versus Radiofrequency Ablation for Lumbar Disc Herniation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634046</a>	Population
859	NCT03601234	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University Fourth Military Medical University. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Endoscopic Cooperative Surgery in the Treatment of Gastric Stromal Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601234</a>	Population
860	NCT03812250	First People's Hospital of Hangzhou. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: EUS-guided Biliary Drainage vs. ERCP Assisted Transpapillary Drainage for Malignant Biliary Obstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812250</a>	Population
861	NCT03318744	First People's Hospital of Shenyang. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Therapy for Silent Brain Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318744</a>	Population
862	NCT02967484	First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. 2017 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Acupuncture Lowering Blood Pressure for Secondary Prevention of Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967484</a>	Population
863	NCT03245359	Florida Hospital Halyard Sales L. 2017 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Pain Management After TKA: Comparison of Short- and Long-term Nerve Blocks. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245359</a>	Population
864	NCT02777424	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: CPP Versus PFC to Correct Coagulation	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Disorders in Adult Neurosurgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777424</a>	
865	NCT01105546	Fondazione IRCCS Ca' Granda OMP. 2013 Apr 8. ClinicalTrials.gov: rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546</a>	Population
866	NCT03129867	Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: ADherence of ticagrelOr in Real World Patients With aCute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129867</a>	Population
867	NCT03113435	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Flavia Torrini Alessandra Bisanti Eleonora Filippini Domenica Luca Grieco Massimo Antonelli Liliana Sollazzi Valter Perilli Andrea Russo Pierpaolo Ciochetti. 2018 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Patient Management During Major Abdominal Surgery: an Oxygen Consumption Protocol Compared to Standard Approach. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113435</a>	Population
868	NCT03354559	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS San Camillo Hospital R. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Trauma Associated Bleeding: Effectiveness of an Early Coagulation Support Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354559</a>	Population
869	NCT02617212	Fortaleza University Universidade Federal do Ceara. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Implant Abutment Dis-/Reconnection and Peri-Implant Marginal Bone Loss. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617212</a>	Population
870	NCT00166257	Foundation for Cardiovascular Research ZAMD. 2009 Mai 27. ClinicalTrials.gov: PC-Trial: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166257</a>	Population
871	NCT03057769	Fourth Military Medical University. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Effect of Papillary Epinephrine Spraying on Post-ERCP Pancreatitis in Patients Received Rectal Indomethacin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057769</a>	Population
872	NCT01482195	Fowzan Alkuraya King Khaled Eye Specialist Hospital King Faisal Specialist Hospital & Research Center. 2011 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Trial of Ocular Subretinal Injection of a Recombinant Adeno-Associated Virus (rAAV2-VMD2-hMERTK) Gene Vector to Patients With Retinal Disease Due to MERTK Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482195</a>	Population
873	NCT01372488	Fraser Health University of British Columbia. 2011 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Are Patients Willing and Capable of Removing Their Own Non-absorbable Sutures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372488</a>	Population
874	NCT03779854	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Naive T Cell Depletion for Preventing Chronic Graft-versus-Host Disease in Children and Young Adults With Blood Cancers Undergoing Donor Stem Cell Transplant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779854</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
875	NCT03641703	Freeline Therapeutics. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Haemophilia B Patients Who Have Undergone Gene Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641703</a>	Population
876	NCT02736812	French Defence Health Service Bataillon des marins pompiers de Marseille FMHLMFS0MFS0LFLHFHPEHFBOPE. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Pre-hospital Administration of Lyophilized Plasma for Post-traumatic Coagulopathy Treatment (PREHOPLYO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736812</a>	Population
877	NCT03398291	Fudan University. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Simultaneous Resection of Pancreatic Cancer and Liver Oligometastasis After Induction Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398291</a>	Population
878	NCT02792881	Fujian Medical University. 2016 Jun 8. ClinicalTrials.gov: The Safety and Feasibility of Laparoscopic Total Gastrectomy for Remnant Gastric Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792881</a>	Population
879	NCT02789891	Fujian Medical University. 2016 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Trials on Laparoscopic No. 14v LNS Dissection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789891</a>	Population
880	NCT02902575	Fujian Medical University. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: The Safety and Feasibility of Laparoscopic-assisted Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902575</a>	Population
881	NCT02327481	Fujian Medical University. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Trials Comparing Clinical Outcomes of 3D Versus 2D Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327481</a>	Population
882	NCT02333721	Fujian Medical University. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study on Laparoscopic Spleen-Preserving No. 10 Lymph Node Dissection for Advanced Middle or Upper Third Gastric Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333721</a>	Population
883	NCT03797534	Fujian Medical University. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Individualized Administration of Warfarin by Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 Genes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797534</a>	Population
884	NCT00563602	Fundaci   Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2007 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Treatment for Prevention of Variceal Rebleeding Guided by the Hemodynamic Response. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563602</a>	Population
885	NCT01594671	Fundaci   Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2012 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Unilateral Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594671</a>	Population
886	NCT02153593	Fundaci   Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Postoperative Bleeding Prevention in Massive Bone Tumour Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153593</a>	Population
887	NCT02150720	Fundaci   Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Prevention of Postoperative	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Bleeding in Subcapital Femoral Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150720</a>	
888	NCT01306370	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Banc de Sang i Teixits. 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Fibrin Glue or Tranexamic Acid for Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306370</a>	Population
889	NCT02596126	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III Charite University BGCHUdBWMUSUGUHPSM. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596126</a>	Population
890	NCT01239940	Fundación Médica para la Investigación y Desarrollo en el Área Cardiovascular Hospital San Carlos MBBSSAMD. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: RIBS IV (Restenosis Intra-stent of Drug-eluting Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239940</a>	Population
891	NCT01239953	Fundación Médica para la Investigación y Desarrollo en el Área Cardiovascular Hospital San Carlos MBBSSAMD. 2012 Feb 27. ClinicalTrials.gov: RIBS V (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239953</a>	Population
892	NCT03166683	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de la Investigación en Sevilla. 2017 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Standard of Care Versus Hemopatch During Liver Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166683</a>	Population
893	NCT03595423	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Medicina en Biomedicina y Salud. 2018 Jul 23. ClinicalTrials.gov: SPANISH Aortic VALVE Multicentric Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595423</a>	Population
894	NCT03239509	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Medicina en Biomedicina y Salud. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: 15 Years Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement Between 50-65 Years. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239509</a>	Population
895	NCT03386656	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud Andalusian Initiative for Advanced Therapies - Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Topical Application of Tranexamic Acid for Saving Blood Losses in Patients Subjected to Prosthetic Knee Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386656</a>	Population
896	NCT01692379	Fundación Ictus Malaltia Vascular Medtronic - MITG. 2016 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692379</a>	Population
897	NCT01593163	Fundación para la Investigación Biomedica del Hospital Universitario la Paz. 2012 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Echocardiographically Guided Versus Standard Ibuprofen Treatment for Patent Ductus Arteriosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593163</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
898	NCT02164357	Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Ramon y Cajal. 2015 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Security of an Endovascular Treatment as First Choice Procedure Compared With a Standard Intravenous Thrombolytic Therapy Treatment for Patients With Acute Ischemic Stroke Within 4.5 Hours After Onset. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164357</a>	Population
899	NCT01636180	Fundacja O+orodek Bada+ä Medycznych KCRI. 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Effect of the Repeated Loading Dose of Clopidogrel and High Dose of Clopidogrel Continuous Therapy on the Platelet Aggregation Inhibition in Patients With Myocardial Infarction Undergoing Interventional Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636180</a>	Population
900	NCT02289586	Futian People's Hospital Science and Technology Innovation Commission of Shenzhen Municipality. 2014 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Interventional Bronchoscopy Under Noninvasive Ventilation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289586</a>	Population
901	NCT01727427	G.d'Annunzio University. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Prospective Study on the Treatment of Unsuspected Pulmonary Embolism in Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727427</a>	Population
902	NCT01622205	G +Äteborg University. 2017 Feb 2. ClinicalTrials.gov: GÖthenburg Very Early Supported Discharged. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622205</a>	Population
903	NCT03641027	G +Äteborg University Bor +Ñs Lasarett Centrallasarettet i V +ñxj +Ä Karlshamns lasarett Torsby sjukhus Mora sjukhus. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Physical Activity Before Obesity Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641027</a>	Population
904	NCT03948815	G +Äteborg University Chalmers University of Technology University of Dublin TC. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Room 4 Birth - An Adaptable Birthing Room and the Effect on Labour and Birth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948815</a>	Population
905	NCT01263158	G +Äteborg University Sahlgrenska University Hospital SRCH. 2015 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Labour Augmentation by Means of Oxytocin - Obstetric Outcome and Women's Experiences. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263158</a>	Population
906	NCT01825772	G +Äteborg University The Swedish Research Council Swedish Social Insurance Agency. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Clinical and Radiographic Outcomes of Dental Implant Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825772</a>	Population
907	NCT02168621	G +Äteborg University Vastra Gotaland Region. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Intervention Study of Two Protocols for Non-surgical Treatment of Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168621</a>	Population
908	NCT02906098	G +Äteborg University Vastra Gotaland Region. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Intervention Study of Oral Health Education Programs Directed to Adolescents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906098</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
909	NCT01058252	Galaxy Pharma (Pvt) Limited Galaxy IVF AMERICAN IVF & PREGNANCY CENTRE - KARACHI Fertility Care Multan FRIENDS IVF F. 2011 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Minimal Stimulation Protocol Using Aromek(Letrozole) and Follitrope(recFSH) Combined With INVOCell-Low Cost IVF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058252</a>	Population
910	NCT03212560	Gazi University. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Exercise Capacity and Physical Activity Levels in Newly Diagnosed Hematologic Malignant Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212560</a>	Population
911	NCT03005886	Gazi University Ankara University. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: The Effect of Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005886</a>	Population
912	NCT02967991	Geisinger Clinic. 2017 Nov 8. ClinicalTrials.gov: 19 Versus 22-Gauge Needle for EUS-LB. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967991</a>	Population
913	NCT02356770	Geistlich Pharma AG. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Investigate Collagen Matrix 10808 for Soft Tissue Volume Augmentation Around Single Implants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356770</a>	Population
914	NCT00318136	Genentech I. 2010 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel in Subjects With Advanced, Previously Untreated, Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (BRIDGE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318136</a>	Population
915	NCT00312728	Genentech I. 2011 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab in Combination With First- or Second-Line Therapy in Subjects With Treated Brain Metastases Due to Non-Squamous NSCLC (PASSPORT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312728</a>	Population
916	NCT01336465	Genentech I. 2016 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of rhuMab Beta7 in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336465</a>	Population
917	NCT00434252	Genentech I. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434252</a>	Population
918	NCT03785678	Genentech I. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Tenecteplase in Stroke Patients Between 4 and 24 Hours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785678</a>	Population
919	NCT03345329	General Biologicals Corporation. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Development of a Molecular Diagnosing Platform for Relieving Periodontal Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345329</a>	Population
920	NCT03351530	General Biologicals Corporation Mackay Memorial Hospital. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Development of a Molecular Diagnosing Platform for Monitoring Oral Hygiene in Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351530</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
921	NCT01389453	General Hospital of Chinese Armed Police Forces. 2013 Feb 28. ClinicalTrials.gov: The Clinical Trial Research of Stem Cell Transplantation Treats Cerebral. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389453</a>	Population
922	NCT01962428	General Hospital of Chinese Armed Police Forces. 2016 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Different LD of Ticagrelor for Antiplatelet Effect in Patients With Non-ST-segment Elevation ACS Undergoing PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962428</a>	Population
923	NCT02335580	General Hospital of Shenyang Military Region. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Portal Vein Thrombosis on the Prognosis of Liver Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335580</a>	Population
924	NCT03552354	General Hospital of Shenyang Military Region. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Argatroban Combined With Antiplatelet Versus Antiplatelet for Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552354</a>	Population
925	NCT03846180	General Hospital of Shenyang Military Region. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Terlipressin on Effect of Renal Function in Cirrhotic Patients With Acute Gastrointestinal Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846180</a>	Population
926	NCT02614248	Genesis Health System. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: The Use of Coconut Oil for the Prevention and Treatment of Diaper Dermatitis in the NICU Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614248</a>	Population
927	NCT02554773	Genzyme aSCS. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773</a>	Population
928	NCT03417245	Genzyme aSCS. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245</a>	Population
929	NCT02067182	Georg Nickenig Boehringer Ingelheim University Hospital B. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Prevention of Silent Cerebral Thromboembolism by Oral Anticoagulation With Dabigatran After Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067182</a>	Population
930	NCT01618838	Georgetown University. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Evaluation of Late Rectal Injury Following CyberKnife Radiosurgery for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618838</a>	Population
931	NCT00396760	German Heart Center. 2006 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Comparison of Aprotinin and Tranexamic Acid in Routine Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396760</a>	Population
932	NCT03745391	Germans Trias i Pujol Hospital. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Multimodal Neuroimaging in the Selection of Acute Ischemic Stroke (AIS) Patients to Endovascular Treatment (EVT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745391</a>	Population
933	NCT00410631	Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie - Germany National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 7.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov: Observation, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and/or Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Neuroblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410631</a>	
934	NCT01478282	Gines Escolar Ministry of Health SFCpalRBd. 2012 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Reversal of the Antithrombotic Action of New Oral Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478282</a>	Population
935	NCT03970213	Glasgold Group Plastic Surgery. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Intravenous Tranexamic Acid During Rhytidectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970213</a>	Population
936	NCT01004939	GlaxoSmithKline. 2011 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study of Patients Who Were Treated With Fondaparinux Pre-, Peri- and/or Postpartum for Prophylaxis or Treatment of Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004939</a>	Population
937	NCT00487968	GlaxoSmithKline. 2012 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag Taste Testing in Healthy Adult Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487968</a>	Population
938	NCT00911300	GlaxoSmithKline. 2012 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Fondaparinux in Patients With a Heart Rhythm Disturbance Who Undergo Restoration of Normal Heart Rhythm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911300</a>	Population
939	NCT01440361	GlaxoSmithKline. 2014 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Belimumab for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440361</a>	Population
940	NCT01520909	GlaxoSmithKline. 2015 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study of a New Medication for Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP), a Blood Disorder of Low Platelet Counts That Can Lead to Bruising Easily, Bleeding Gums, and/or Bleeding Inside the Body. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520909</a>	Population
941	NCT01064362	GlaxoSmithKline. 2015 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Hemorrhage Risk Prescribed Arixtra. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064362</a>	Population
942	NCT00370331	GlaxoSmithKline. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370331</a>	Population
943	NCT01236014	GlaxoSmithKline. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Indirect Comparison Between Eltrombopag & Romiplostim. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236014</a>	Population
944	NCT02204371	GlaxoSmithKline. 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pazopanib on Bleeding in Subjects With Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204371</a>	Population
945	NCT01899703	GlaxoSmithKline. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Repeat Doses of GSK2330672 Administration in Subjects With Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Symptoms of Pruritus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899703</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
946	NCT01362348	GlaxoSmithKline. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: 12 Week Patient Study in Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362348</a>	Population
947	NCT02202161	GlaxoSmithKline. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161</a>	Population
948	NCT00903422	GlaxoSmithKline. 2017 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag Treatment of Thrombocytopenia in Subjects With Advanced Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Secondary Acute Myeloid Leukemia After MDS (sAML/MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903422</a>	Population
949	NCT02564055	GlaxoSmithKline. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Dose-Finding Study of GSK2894512 Cream in Subjects With Atopic Dermatitis (AD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564055</a>	Population
950	NCT00612456	GlaxoSmithKline. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of Pazopanib Drops in Adult Subjects With Neovascular AMD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612456</a>	Population
951	NCT00320424	GlaxoSmithKline. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Hip Fracture Study of GSK576428 (Fondaparinux Sodium). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320424</a>	Population
952	NCT00908037	GlaxoSmithKline. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Thrombocytopenia From Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908037</a>	Population
953	NCT01966445	GlaxoSmithKline. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2849330 in Subjects With Advanced Her3-Positive Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966445</a>	Population
954	NCT02999100	GlaxoSmithKline InVentiv Clinique Monash University. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Inhaled Oxytocin (IH) With Intramuscular (IM) Oxytocin in Pregnant Women and With Intravenous (IV) Oxytocin in Healthy Non-pregnant Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999100</a>	Population
955	NCT02000453	GlaxoSmithKline Prof Geert D'Haens AA. 2017 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of GSK2586184 in Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000453</a>	Population
956	NCT02354287	Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust Olympus. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Cold Biopsy Forceps With Pre-lift for Complete Resection of Colonic Polyps $\geq 7$ mm in Size. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354287</a>	Population
957	NCT03417765	GLyPharma Therapeutic. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, PK/PD of FE 203799 in Adults With Lymphomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417765</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
958	NCT01826123	Goethe University. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Point-of-Care Testing in Coagulopathic Patients Undergoing Cardiac Surgery - a Multicenter Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826123</a>	Population
959	NCT03048045	Goethe University. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Long-term Results After Systematic Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048045</a>	Population
960	NCT02745041	Gold Coast Hospital and Health Service Emergency Medicine Foundation National Blood Authority Australian Red Cross. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Fibrinogen Early In Severe Trauma studY. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745041</a>	Population
961	NCT03508141	Gold Coast Hospital and Health Service Emergency Medicine Foundation National Blood Authority Australian Red Cross. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Fibrinogen Early In Severe Trauma studY Junior. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508141</a>	Population
962	NCT03815149	Gold Coast Hospital and Health Service Prince of Wales Hospital SLHSSCGH. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Clinical Effectiveness of Pipeline Shield Devices for Intracranial Aneurysms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815149</a>	Population
963	NCT00476944	Gold HKMTMC. 2007 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Comparing Bivalirudin Versus Heparin/ GP IIB/IIA in Patients Undergoing PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476944</a>	Population
964	NCT00378872	Golden Jubilee National Hospital. 2008 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid vs. Quixil - Reducing Blood Loss in Joint Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378872</a>	Population
965	NCT02580227	Good Samaritan Regional Medical Center O. 2015 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Intertrochanteric and Subtrochanteric Femur Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580227</a>	Population
966	NCT00511394	Govind Ballabh Pant Hospital. 2008 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Acute Hemodynamics of Albumin Versus Normal Saline in Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511394</a>	Population
967	NCT01920438	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2013 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Outcome Study of Endoscopically Inserted Gastrostomy (PEG) Versus Radiologically-guided Insertion of Gastrostomy (RIG) in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920438</a>	Population
968	NCT01954238	Green Cross Corporation Parexel. 2014 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics(PK) and Pharmacodynamics(PD) of Orally Administered GCC-4401C in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954238</a>	Population
969	NCT03063892	Gregory Georgiadis ProMedica Health System. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid (TXA) on Reduction of Postoperative Blood Transfusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063892</a>	Population
970	NCT02586415	Gregory W Albers National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) University of Cincinnati Medical University of South Carolina NINDS Stroke Trials Network (StrokeNet) Stanford University. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Endovascular Therapy	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586415</a>	
971	NCT00319228	Grifols Biologicals L. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of an AT-III Concentrate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319228</a>	Population
972	NCT02425852	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Multicenter Open Label Study Comparing Early Administration of Azathioprine Plus IFX to Steroids Plus Azathioprine for Acute Severe Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425852</a>	Population
973	NCT03733600	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Xen Implant in Glaucoma Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733600</a>	Population
974	NCT03876275	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2019 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Arthrodeses by 'Single Posterior Approach' and by 'Double Anterior and Posterior Approach'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876275</a>	Population
975	NCT03961035	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness and Tolerance of Subliminal Subthreshold Transscleral Cyclophotocoagulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961035</a>	Population
976	NCT03968276	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of the Interest of Patients Undergoing Anti-thrombotic Treatment in a Digital Application of Therapeutic Assistance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968276</a>	Population
977	NCT01216150	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere. 2011 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Impact of Combination of Clopidogrel With Aspirin on Postoperative Bleeding in Coronary Surgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216150</a>	Population
978	NCT02238288	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ). 2014 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Randomized Clinical Trial With Aminocaproic Acid in the Prevention of Exodontic Bleeding in Anticoagulants Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238288</a>	Population
979	NCT02653911	Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Electroacupuncture on Menstrual Frequency in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Study Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653911</a>	Population
980	NCT03454854	Guangdong General Hospital. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of the Application(APP) on Individualized Antithrombotic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454854</a>	Population
981	NCT03741985	Guangdong General Hospital. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Effect of Dumbbell Exercise on Arteriovenous Fistula in Patients With Hemodialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741985</a>	Population
982	NCT03732066	Guangdong General Hospital Dongguan People's Hospital First People's Hospital SCGPCHMGH. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Web basEd soCial Media tecHnology to Improvement in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Adherence to Dual antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732066</a>	
983	NCT03797339	Guangdong General Hospital RenJi Hospital West China Hospital Xiangya Hospital of Central South University First Affiliated Hospital SYU. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Multi-omics Study of Clinical Endpoints in CHD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797339</a>	Population
984	NCT02194946	Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Chinese Medicine on Deferring Dialysis Initiation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194946</a>	Population
985	NCT01973855	Guangzhou 8th People's Hospital. 2013 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Chinese and Western Medicine Treatment of Fever Associated With Bleeding Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973855</a>	Population
986	NCT02629250	Guangzhou First People's Hospital. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Supernormal Oxygen Delivery for Elderly Surgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629250</a>	Population
987	NCT03008798	Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine Liaocheng People's Hospital Liaoning thrombus treatment center of integrated chinese and western medicine Zhongshan People's Hospital GC. 2017 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Prevention for the Restenosis of Intracranial Artery Stent Implantation Treated With Herbal Medicine C117. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008798</a>	Population
988	NCT02619578	Guizhou Provincial People's Hospital. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: The Effect of TEAS on the Quality of Early Recovery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619578</a>	Population
989	NCT03717285	Guohua Zeng The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Under Direct Vision vs Under Non Direct Vision of Insertion of UAS in RIRS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717285</a>	Population
990	NCT03919227	Guohua Zeng The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Measurement of Resistance During UAS Insertion Procedure in RIRS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919227</a>	Population
991	NCT02089607	Gustavo S.Oderich William Cook Australia Mayo Clinic. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Thoracoabdominal Aortic and Aortic Arch Aneurysms With Fenestrated and Branched Stent Grafts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089607">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089607</a>	Population
992	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Pfizer. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237273</a>	Population
993	NCT00634907	Gwen McMillin University of Utah. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Prospective Genotyping For Total Hip or Knee Replacement Patients Receiving Warfarin (Coumadin). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634907</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
994	NCT01638585	GWT-TUD GmbH. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Urokinase for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome and Critical Limb Ischemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638585</a>	Population
995	NCT03366493	GY Highland Biotech LLC. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: The Study of Folate Receptor-Mediated Staining Solution (FRDÖöó) In Cervical Lesion Detection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366493</a>	Population
996	NCT01998854	Gynesonics. 2015 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Observational Prospective Study on Patients With Symptomatic Uterine Fibroids Treated With VizAblate™ Intrauterine-ultrasound Guided RF Ablation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998854</a>	Population
997	NCT02228174	Gynesonics. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Sonography Guided Transcervical Ablation of Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228174</a>	Population
998	NCT00466999	Gynuity Health Projects. 2012 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Sublingual Misoprostol Versus Standard Surgical Care for the Treatment of Incomplete Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466999</a>	Population
999	NCT00997347	Gynuity Health Projects. 2012 Jul 2. ClinicalTrials.gov: The Extended Gestational Age Medical Abortion Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997347</a>	Population
1000	NCT02018796	Gynuity Health Projects. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Mifepristone and Misoprostol for the Termination of Pregnancy up to 70 Days' Gestation in Kazakhstan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018796</a>	Population
1001	NCT02314754	Gynuity Health Projects. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Outpatient Medical Abortion With Mifepristone and Misoprostol Through 77 Days of Gestation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314754</a>	Population
1002	NCT01508429	Gynuity Health Projects Aga Khan Health Services. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Misoprostol for Treatment of Postpartum Haemorrhage (PPH) in Home Births. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508429</a>	Population
1003	NCT02805426	Gynuity Health Projects Center for Research and Consultancy in Reproductive Health. 2018 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Tranexamic Acid When Used as an Adjunct to Misoprostol for the Treatment of Postpartum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805426</a>	Population
1004	NCT01619072	Gynuity Health Projects Ministry of Health and Population EEGTHAU. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Misoprostol for Treatment of Postpartum Hemorrhage at Community-level Births in Egypt. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619072</a>	Population
1005	NCT00597038	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. 2013 Dez 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Dasatinib and Dacarbazine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597038</a>	Population
1006	NCT01286038	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute GlaxoSmithKline. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Myelodysplastic Syndrome (MDS) Patients With Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286038</a>	
1007	NCT00323206	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Gene Vector Laboratory. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Intratumoral pIL-12 Electroporation in Malignant Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323206</a>	Population
1008	NCT01599468	H  @di Chaker Hospital. 2012 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Can Tranexamic Acid Reduce Bleeding After Post Partum Hemorrhage in Cesarean Section Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599468</a>	Population
1009	NCT01396720	Hadassah Medical Organization. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Impact of Citalopharm and Fluvoxamine on Platelet Response to Clopidogrel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396720</a>	Population
1010	NCT02043717	Hadassah Medical Organization. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Increased Vitamin D Reduces Pulmonary Exacerbations in CF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043717</a>	Population
1011	NCT03232398	Hadassah Medical Organization. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular (LV) Thrombus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232398</a>	Population
1012	NCT01221909	HaEmek Medical Center I. 2010 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Dacryocystorhinostomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221909</a>	Population
1013	NCT00905229	HaEmek Medical Center I. 2015 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Comparing Different Routes and Doses of Phytonadione (Vitamin K) for Reversing Warfarin Treated Patients With Hip Fracture Before Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905229</a>	Population
1014	NCT02164565	HaEmek Medical Center I. 2017 Aug 16. ClinicalTrials.gov: The Use of Tranexamic Acid (TXA) Intravenously, to Reduce Blood Loss in Proximal Femur Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164565</a>	Population
1015	NCT03440866	HaEmek Medical Center I. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Effectiveness of Treatment With Mifepristone and Misoprostol at the Same Time Compared to the Administration of Drugs at a 48-hour Interval for Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440866</a>	Population
1016	NCT02430233	HaEmek Medical Center I. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Vaginal Progesterone for the Prolongation of Pregnancy After Arrested Pre-term Labor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430233</a>	Population
1017	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main University of Bonn Malm  @ University Hopital Cardiologique Louis Pradel UdHCB. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894</a>	Population
1018	NCT03131336	Haemostatix Ltd. 2018 Feb 27. ClinicalTrials.gov: PeproStat as a Topical Agent Used to Stop Bleeding in Patients Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131336</a>	Population
1019	NCT03641872	Hai Li Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Validation Cohort for ACLF	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Diagnosis and Prognosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641872</a>	
1020	NCT03141398	Hamad Medical Corporation. 2017 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Comparing CGM and OGTT in Relation to Iron Overload Detected by Pancreas T2* MRI in High-Risk Hematology Group. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141398</a>	Population
1021	NCT03846973	Hamad Medical Corporation. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Second Dose of Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846973</a>	Population
1022	NCT03053895	Hamilton Health Sciences Corporation. 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Bedside Versus Operating Room Burr-Hole Drainage of Chronic Subdural Hematoma (DECIDE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053895</a>	Population
1023	NCT02486666	Hamilton Health Sciences Corporation. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Pilot Feasibility And Safety Multicenter Trial Of Administering Weight FiXET Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486666</a>	Population
1024	NCT03738527	Hamilton Health Sciences Corporation. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: SERoma Reduction pOst MAsectomy 'SEROMA Study'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738527</a>	Population
1025	NCT02954913	Hamilton Health Sciences Corporation. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Simultaneous Resection of Colorectal Cancer With Synchronous Liver Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954913</a>	Population
1026	NCT00531089	Hamilton Health Sciences Corporation Canadian Apheresis Group Hoffmann-La Roche McMaster University. 2010 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory TTP-HUS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531089</a>	Population
1027	NCT00662467	Hamilton Health Sciences Corporation McMaster University. 2008 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Warfarin After Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662467</a>	Population
1028	NCT01082874	Hamilton Health Sciences Corporation McMaster University. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: PeriOperative ISchemic Evaluation-2 Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01082874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01082874</a>	Population
1029	NCT01032551	Hamilton Health Sciences Corporation McMaster University University of Ottawa. 2011 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Vascular Access Decision Aid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032551</a>	Population
1030	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust University of Wales Cardiff United Kingdom (UK) Uppsala University. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370</a>	Population
1031	NCT00990470	Hannover Medical School. 2011 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Evaluation in Transplantation Candidates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990470</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1032	NCT02985242	Hannover Medical School. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Empagliflozin Reduces Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With High Risk of Diabetic Macular Edema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985242</a>	Population
1033	NCT03483181	Hanoi Medical University Bach Mai Hospital. 2018 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Orthopedic Surgeries; Using Propensity Score Matching. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483181</a>	Population
1034	NCT03777696	hany farouk Aswan University Hospital. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Buccal Misoprostol and Intravenous Tranexamic Acid During Emergent Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777696</a>	Population
1035	NCT03297164	Harbin Medical University. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Incidence Rate of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction With Optimal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297164</a>	Population
1036	NCT02796339	Harokopio University. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: A Study on the Effectiveness of a Nutritional Supplement With Natural Mastiha in Inflammatory Bowel Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796339</a>	Population
1037	NCT03259373	Harvard Pilgrim Health Care Duke Clinical Research Institute HealthCore ICTTIHICHIAIOLSIFaDAF. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: IMplementation of an RCT to imProve Treatment With Oral AntiCoagulanTs in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259373</a>	Population
1038	NCT01802957	Harvard School of Public Health Bill and Melinda Gates Foundation Maternal Health Task Force Saint Paul Hospital Millennium Medical College Addis Continental Institute of Public Health Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. 2015 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Health Facility Networking for Maternal Health. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802957</a>	Population
1039	NCT01865656	Harvard School of Public Health St.John's Research Institute Maternal Health Task Force Bill and Melinda Gates Foundation Karnataka Health Promotion Trust. 2015 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Skills and Drills Intervention for Emergency Obstetrics and Neonatal Care at First Referral Units of North Karnataka. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865656</a>	Population
1040	NCT03589625	Harvard School of Public Health University College Dublin Innovations for Poverty Action. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Electricity Access and Maternal Care in Rural Health Facilities in Uganda. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589625</a>	Population
1041	NCT02911987	Hasselt University Jessa Hospital. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Structural and Functional Effects of High Intensity Training (HIT) Program in Patients With Non-specific Chronic Low Back Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911987</a>	Population
1042	NCT02545816	Hasselt University Ziekenhuis Oost-Limburg. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Comparing Simplified EEG Monitoring Tool With Standard EEG Monitoring in Patients With Acute Neurological Insult. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545816</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1043	NCT03854500	Haukeland University Hospital. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854500</a>	Population
1044	NCT00782444	Haukeland University Hospital The Research Council of Norway. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Computer Navigation vs Conventional Technique in Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782444</a>	Population
1045	NCT03632824	Hawler Medical University. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Pregnancies With Vaginal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632824</a>	Population
1046	NCT02704637	HeadSense Medical University of Maryland. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: An Evaluation of Non-invasive Acoustic Approach to Detect and Monitor Cerebral Vasospasm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704637</a>	Population
1047	NCT02307318	HealthEast Care System Chitogen I. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Heart and Hands Study II: A Retrospective Data Collection & Analysis Project. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307318</a>	Population
1048	NCT03064035	HealthPartners Institute. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Fixed Versus Variable Dosing of 4-factor Prothrombin Complex Concentrate for Emergent Warfarin Reversal. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064035</a>	Population
1049	NCT01969890	Heart Care Foundation A.Manzoni Hospital Centro Cardiologico Monzino. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: STem cElls Mobilization in Acute Myocardial Infarction Outcome Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969890</a>	Population
1050	NCT01527968	Heekin Orthopedic Research Institute. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Epsilon Aminocaproic Acid Vs. Tranexamic Acid Vs. Placebo for Prevention of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527968</a>	Population
1051	NCT01261091	Heidelberg University. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Early Tracheostomy in Ventilated Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261091</a>	Population
1052	NCT02317497	Heidelberg University. 2016 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Sedation Depth in Neurocritical Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317497</a>	Population
1053	NCT00928915	Heidelberg University. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: International Normalized Ratio (INR) Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928915</a>	Population
1054	NCT01858987	Heidelberg University. 2017 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Stapler vs. LigaSure in Elective Hepatic Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858987</a>	Population
1055	NCT00618293	Heinrich-Heine University DCB. 2012 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Haemate HS in Patients With Severe Bleeding Undergoing Valve Replacement Due to Aortic Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618293</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1056	NCT03074721	Heinrich-Heine University DPMS. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PCI Suite: Road Map Fusion Imaging in Coronary Diagnostics and Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074721</a>	Population
1057	NCT02405130	Heinrich-Heine University DSM. 2016 Feb 11. ClinicalTrials.gov: The RESTORE-SIRIO Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405130</a>	Population
1058	NCT01910675	Helsinki University Central Hospital. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: PCC and Fibrinogen Compared With FFP in PPH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910675</a>	Population
1059	NCT00968487	HemCon Medical Technologies I. 2012 Feb 24. ClinicalTrials.gov: The Safety of Autologous Lyophilized Plasma Versus Fresh Frozen Plasma in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968487</a>	Population
1060	NCT00707486	HemCon Medical Technologies I. 2013 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Self Controlled Clinical Study of Hemostatic Efficacy of the HemCon Dental Dressing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707486</a>	Population
1061	NCT03912545	HemoSonics LLC. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Clinical Performance of the Quantra System With the QStat Cartridge. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912545</a>	Population
1062	NCT03934983	HemoSonics LLC. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Clinical Performance of the Quantra System With the QStat Cartridge in Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934983</a>	Population
1063	NCT03044990	Henan Institute of Cardiovascular Epidemiology. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Prognosis of Patients With Acute Coronary Syndrome Complicated With Renal Insufficiency(PACS-RI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044990</a>	Population
1064	NCT03116854	Henan Institute of Cardiovascular Epidemiology. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Real-world Use and Prognosis of Beta Blocker in Patients With Acute Coronary Syndrome in the Central China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116854</a>	Population
1065	NCT03051061	Henan Institute of Cardiovascular Epidemiology. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Antithrombotic Treatment in Patients With Both Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051061</a>	Population
1066	NCT01370460	Henry Ford Health System. 2013 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid and Acute Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370460</a>	Population
1067	NCT01683955	Henry Ford Health System. 2014 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid and Acute Blood Loss in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683955</a>	Population
1068	NCT03037515	Henry Ford Health System. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Oral and Intravenous Tranexamic Acid in Lumbar Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037515</a>	Population
1069	NCT02814721	Henry Ford Health System Analogic Corporation. 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Coronal Mode Ultrasound Guided Hemodialysis Cannulation: Comparison With Standard	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Cannulation Technique. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814721</a>	
1070	NCT00978822	Henry Ford Health System The Medicines Company. 2009 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Clevidipine to Control Hypertension in Patients Admitted With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978822</a>	Population
1071	NCT00498940	Henry M.Spotnitz National Heart LaBINCU. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Biventricular Pacing After Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498940</a>	Population
1072	NCT03775538	Herantis Pharma Plc.Renishaw plc.. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Safety of CDNF by Brain Infusion in Patients With Parkinson's Disease. Extension to HP-CD-CL-2002 Clinical Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775538</a>	Population
1073	NCT03411200	Herlev and Gentofte Hospital Rigshospitalet DUoC. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Patient Activation Through Counseling, Exercise and Mobilization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411200</a>	Population
1074	NCT01684514	Herlev Hospital. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Confocal Laser Endomicroscopy Findings in Patients With Proctosigmoiditis Before and After Initiation of Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684514</a>	Population
1075	NCT01172171	Herlev Hospital. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of Melatonin on Ischemia-reperfusion Injury Following Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172171</a>	Population
1076	NCT01645202	Herz-Kreislauf-Zentrum Segeberger Kliniken GmbH. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The CHOICE Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645202</a>	Population
1077	NCT03452501	Hikma Pharmaceuticals LLC. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness Study of Remsima™ in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases Among Saudi Arabia Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452501</a>	Population
1078	NCT03591640	Hillel Yaffe Medical Center. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: The Validity of Kleinhauer Betke in Women With Known Hemoglobinopathy for Fetal-maternal Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591640</a>	Population
1079	NCT01940419	Hillerod Hospital DRDOUHCDRRgfNIHTfoOBTdhahd. 2015 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Testing of the Drug Tranexamic Acids as Prophylaxis of Bleeding in Benign Surgical Removal of the Uterus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940419</a>	Population
1080	NCT03996629	Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Impact of Clinical Pharmacist Interventions in Vitamin K Antagonists Management at One Teaching Hospital in Vietnam. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996629">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996629</a>	Population
1081	NCT00442702	Hoffmann-La Roche. 2011 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Mircera in Patients With Chronic Kidney Disease, Not on Dialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442702</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1082	NCT00891020	Hoffmann-La Roche. 2012 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Study Of Tocilizumab in Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to or Are Unable to Tolerate Biologic and Non-Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891020</a>	Population
1083	NCT00517699	Hoffmann-La Roche. 2014 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera (Rituximab) in Primary Central Nervous System Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517699</a>	Population
1084	NCT00770562	Hoffmann-La Roche. 2014 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Addition of MabThera (Rituximab) to Standard Treatment in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770562</a>	Population
1085	NCT00475423	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera (Rituximab) in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475423</a>	Population
1086	NCT01543503	Hoffmann-La Roche. 2016 Feb 10. ClinicalTrials.gov: An Global Comparative Observational Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Rheumatoid Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543503</a>	Population
1087	NCT00559637	Hoffmann-La Roche. 2016 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Mircerca in Participants With Chronic Kidney Disease Not Treated With ESA or on Dialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559637</a>	Population
1088	NCT00451906	Hoffmann-La Roche. 2016 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Platinum-Containing Chemotherapy in Patients With Advanced or Recurrent Non-Squamous Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451906</a>	Population
1089	NCT00737711	Hoffmann-La Roche. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Two-Weekly Intravenous Mircerca for the Treatment of Dialysis Patients With Chronic Renal Anemia Not Receiving ESA Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00737711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00737711</a>	Population
1090	NCT00404703	Hoffmann-La Roche. 2016 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced or Recurrent Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404703</a>	Population
1091	NCT00546481	Hoffmann-La Roche. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous Mircerca for the Correction of Anemia in Dialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546481</a>	Population
1092	NCT02780622	Hoffmann-La Roche. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety Study of Warfarin in Combination With Tamiflu (Oseltamivir). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780622</a>	Population
1093	NCT01667471	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Long-Term Extension Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Completed	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		WA19977 Core Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667471</a>	
1094	NCT00760565	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Multiple Ascending Dose Study of RO4905417 in Healthy Volunteers and Patients With Peripheral Arterial Disease (PAD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760565</a>	Population
1095	NCT01169558	Hoffmann-La Roche. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab (Avastin) in Combination With Chemotherapy in Participants With Metastatic Cancer of the Colon or Rectum. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169558</a>	Population
1096	NCT01671059	Hoffmann-La Roche. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Non-Interventional Study Evaluating Rheumatoid Arthritis Participants Treated With Tocilizumab (RoActemra/Actemra). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671059</a>	Population
1097	NCT01988012	Hoffmann-La Roche. 2017 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Adults With Rheumatoid Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988012</a>	Population
1098	NCT00934856	Hoffmann-La Roche. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Participants With Advanced Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934856</a>	Population
1099	NCT02476942	Hoffmann-La Roche. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942</a>	Population
1100	NCT01506167	Hoffmann-La Roche. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (ACORN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506167</a>	Population
1101	NCT01705730	Hoffmann-La Roche. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: A Non-Interventional Study of Rheumatoid Arthritis Patients Treated With RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Monotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705730</a>	Population
1102	NCT03191799	Hoffmann-La Roche. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a>	Population
1103	NCT02131064	Hoffmann-La Roche. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab for Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131064</a>	Population
1104	NCT02795767	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1105	NCT02622321	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a>	Population
1106	NCT01374321	Hoffmann-La Roche European Commission. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of TRO40303 for Reduction of Reperfusion Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374321</a>	Population
1107	NCT03614910	Holy Name Medical Center I. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Ablation of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer With Nanoknife Irreversible Electroporation (IRE) System: Response and Tolerability. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614910</a>	Population
1108	NCT03287336	Homa Ahmadzia National Institutes of Health (NIH) National Heart LaBINGWU. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Prevention of Postpartum Hemorrhage With Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287336</a>	Population
1109	NCT03207100	Hong Yang Xuanwu Hospital BQHoSUTFAHoKMCFAHoXMUSAHoTMMUH. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Analgesia-first Minimal Sedation for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Early Antihypertensive Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207100</a>	Population
1110	NCT01998438	Hongwen Ji Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2016 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Prospective Trial of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998438</a>	Population
1111	NCT02513862	Hongwen Ji Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Prospective Trial of Autologous Platelet Rich Plasma in Aortic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513862</a>	Population
1112	NCT03625531	Hongxia Ma The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Trial of Personalized Acupuncture, Standardized Acupuncture, Letrozole and Placebo on Live Birth in Women With PCOS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625531</a>	Population
1113	NCT01891461	Hopital du Sacre-Coeur de Montreal Baxter Healthcare Corporation. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Study to Compare the Addition of Floseal to Our Standard of Care to Control Post Operative Bleeding in TKR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891461</a>	Population
1114	NCT00809393	Hopital Foch. 2016 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Dose-ranging Study of Two Doses of Tranexamic Acid During Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809393</a>	Population
1115	NCT01949935	Horizon Health Network. 2013 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Mupirocin on Infection After Coronary Artery Bypass Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949935</a>	Population
1116	NCT01419106	Horizon Health Network University of Cape Town University of Stellenbosch Dalhousie University University of Manitoba	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		University of Saskatchewan Harvard University University of British Columbia Royal College of Emergency Medicine Canadian Association of. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Sonography in Hypotension and Cardiac Arrest in the Emergency Department. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419106</a>	
1117	NCT02023866	Horizon Pharma USA I. 2017 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Open-Label, Dose-Escalating Study Assessing Safety, Tolerability, Efficacy, of RP103 in Mitochondrial Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023866</a>	Population
1118	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon. 2013 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046</a>	Population
1119	NCT01839578	Hospices Civils de Lyon. 2014 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Citrate Versus Heparin Anticoagulation: Effect on Molecules Clearances. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839578</a>	Population
1120	NCT02558881	Hospices Civils de Lyon. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Colon Capsule Versus Virtual Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558881</a>	Population
1121	NCT02890004	Hospices Civils de Lyon. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890004</a>	Population
1122	NCT01881555	Hospices Civils de Lyon. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Functional Testing Underlying Coronary Revascularisation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881555</a>	Population
1123	NCT03227263	Hospices Civils de Lyon. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: BABH Study: Efficacy and Safety of Bevacizumab on Severe Bleedings Associated With Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (HHT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227263</a>	Population
1124	NCT02722096	Hospices Civils de Lyon. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Creation of Arteriovenous Ante-brachial Fistula Under Axillary Block Versus Local Anesthesia : Impact on Early Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722096</a>	Population
1125	NCT03659708	Hospices Civils de Lyon. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659708</a>	Population
1126	NCT03913416	Hospices Civils de Lyon. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Can Pre-operative Flexible 3D Models of Pulmonary Malformations Facilitate Thoracoscopic Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913416</a>	Population
1127	NCT00355108	Hospices Civils de Lyon. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: ATERO : A Randomised Study With Tranexamic Acid in Epistaxis of Rendu Osler Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355108</a>	Population
1128	NCT03958188	Hospices Civils de Lyon. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: PreOperative Imaging of NeuroEndocrine Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958188</a>	Population
1129	NCT02352181	Hospices Civils de Lyon Laboratoire fran <sup>çais</sup> de Fractionnement et de Biotechnologies. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Management of Coagulopathy During Orthotopic Liver Transplantation.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Comparison Between ROTEM-based Management and Standard Biological Assessment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352181</a>	
1130	NCT02894307	Hospital Ana Nery Federal University of Bahia. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban in Mechanical Valves: RMV Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894307</a>	Intervention
1131	NCT03915756	Hospital Beatriz $\ddot{u}$ ngelo. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Postoperative Drainage in Total Knee Arthroplasty in the Presence of Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915756</a>	Population
1132	NCT03062020	Hospital Clinic of Barcelona. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: New Tool to Predict Risk of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic High-risk Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062020</a>	Population
1133	NCT01242280	Hospital Clinic of Barcelona Germans Trias i Pujol Hospital Hospital Universitario Ramon y Cajal Puerta de Hierro University Hospital Hospital General Universitario Gregorio Mara $\ddot{u}$ on Hospital Universitario Central de Asturias. 2015 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Self-expandable Esophageal Stent Versus Balloon Tamponade in Refractory Esophageal Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242280</a>	Population
1134	NCT01894529	Hospital Clinic of Barcelona Instituto de Salud Carlos III. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Immunological Biomarkers in Patients With Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894529</a>	Population
1135	NCT02224066	Hospital de Meixoeiro. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Platelet Reactivity After TAVI: A Multicenter Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224066</a>	Population
1136	NCT03783156	Hospital del R $\ddot{u}$ o Horteiga. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Polypectomy With Hot vs Cold Snare in Small Colonic Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783156</a>	Population
1137	NCT02303795	Hospital do Coracao. 2016 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for Valvular Heart disease and atrial Fibrillation Trial -RIVER Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303795</a>	Intervention
1138	NCT02298088	Hospital do Coracao. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ticagrelor in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Pharmacological Thrombolysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298088</a>	Population
1139	NCT01940536	Hospital for Special Surgery NY. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Transfusion Rates in Intertrochanteric Hip Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940536</a>	Population
1140	NCT03245671	Hospital for Special Surgery NY. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Particulate vs. Nonparticulate Epidural Steroid Injections for Lumbar Foraminal Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245671</a>	Population
1141	NCT01833598	Hospital for Special Surgery NY. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Percutaneous Needle Tenotomy (PNT) Versus Platelet Rich Plasma (PRP) With PNT in the Treatment of Chronic Tendinosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833598</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1142	NCT02540226	Hospital for Special Surgery NY. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Topical and Intravenous Tranexamic Acid (TXA) on Thrombogenic Markers in Patients Undergoing Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540226</a>	Population
1143	NCT02253810	Hospital for Special Surgery NY. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid for Reducing Blood Loss and Blood Transfusion After Periacetabular Osteotomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253810</a>	Population
1144	NCT02257580	Hospital for Special Surgery NY. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of Intravenous EACA on Blood Loss and Transfusion Requirements After Bilateral VRO. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257580</a>	Population
1145	NCT03553186	Hospital for Special Surgery NY. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Adult Spinal Deformity Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553186</a>	Population
1146	NCT02260856	Hospital for Special Surgery NYBCsHTHfSC. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Randomized Controlled Trial of Leg Length Discrepancy Techniques. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260856</a>	Population
1147	NCT01940523	Hospital for Special Surgery NYMC. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Trial of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: Intravenous vs. Topical. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940523</a>	Population
1148	NCT02602054	Hospital General Naval de Alta Especialidad - Escuela Medico Naval. 2015 Nov 17. ClinicalTrials.gov: The Best Treatment Strategy: Surgical vs Pharmacological to Close the Ductus Arteriosus Persistent in Preterm Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602054</a>	Population
1149	NCT01261546	Hospital Infanta Sofia Pediatrics Spanish Association (Madrid and Castilla-La Mancha Pediatric Association) Spanish Ministry of Health. 2015 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Corticoids For Empyema And Pleural Effusion In Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261546</a>	Population
1150	NCT03756948	Hospital Israelita Albert Einstein. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Viscoelastic Tests-Guided Therapy In Liver Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756948</a>	Population
1151	NCT02229292	Hospital of South West Denmark University of Copenhagen Vestjysk Ortopædisk Fond. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Prevention of Intraoperative Bleeding and Postoperative Swelling in Orthognathic Surgery Through the Use of Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229292</a>	Population
1152	NCT02216305	Hospital Plat    . 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: HAL-RAR Versus Hemorrhoidectomy in the Treatment of Grade III-IV Hemorrhoids. Prospective, Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216305</a>	Population
1153	NCT02745054	Hospital Quality Foundation Boehringer Ingelheim Daiichi Sankyo ICBJSALPP. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Safety of Oral Anticoagulants Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745054</a>	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1154	NCT02246192	Hospital Quiron Sagrado Corazon. 2015 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Use of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in Pilonidal Sinus Excision. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246192</a>	Population
1155	NCT03151070	Hospital San Juan de Dios Guatemala Grand Challenges Canada PRONTO International. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Scaling Up an Integrated Approach to Improve Delivery Care in North Guatemala With Stepped Wedge Design. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151070</a>	Population
1156	NCT03357809	Hospital St.Joseph MF. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Resection in Gastro-Esophageal Reflux Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357809</a>	Population
1157	NCT00689520	Hospital Universitari de Bellvitge LEO Pharma. 2008 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulants in Deep Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689520</a>	Population
1158	NCT01539057	Hospital Universitari de Bellvitge Spanish Clinical Research Network - CAIBER. 2014 Dez 4. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of the Administration of Fibrinogen in Liver Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539057</a>	Population
1159	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Factor XIII in Major Burns Coagulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913</a>	Population
1160	NCT02926170	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for Patients With Antiphospholipid Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926170</a>	Intervention
1161	NCT02116556	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute Germans Trias i Pujol Hospital Hospital del Mar Hospital de Sant Pau. 2016 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Effects of Rifaximin in Patients With Acute Alcoholic Hepatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116556</a>	Population
1162	NCT01699425	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute Hospital Universitari de Bellvitge Institut d'Investigaci   Biom   dica de Girona Dr.Josep Trueta Hospital de Viladecans Serveis de Salut Integrats Baix Empord   á. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Multicentric Comparative Randomized Study of the Single-incision Sling Ajust   « Versus Suburethral Transobturador Slings. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699425</a>	Population
1163	NCT01136590	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute Hospital Vall d'Hebron Hospital Clinic of Barcelona Hospital Universitari de Bellvitge Hospital Universitario Getafe. 2015 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Multicenter, Randomized Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Effect of Perioperative Use of Tranexamic Acid on Transfusion Requirements and Surgical Bleeding in Major Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136590</a>	Population
1164	NCT03074890	Hospital Universitario de Canarias. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Evaluating of the Hospital Universitario de Canarias Massive	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Transfusion Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074890</a>	
1165	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Personalized Prophylactic Treatment With Advate <sup>TM</sup> in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646</a>	Population
1166	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz. 2013 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018393</a>	Population
1167	NCT01881568	Hospital Universitario La Paz. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid to Reduce the Number of Blood Transfusions in TKA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881568</a>	Population
1168	NCT03407092	Hospitales Universitarios Virgen del Rocío Andalus Health Service. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Thrombectomy In Andalucia Using Aspiration (TRIANA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407092</a>	Population
1169	NCT02857153	Hu Anmin West China Hospital The Affiliated Hospital Of Guizhou Medical University Taihe Hospital The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College.Sichuan Provincial People's Hospital Henan Provincial Hospital The Second Clinical Medical College. 2016 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Effect of High vs. Low MAP Levels on Clinical Outcomes in Elderly Patients During Noncardiothoracic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857153</a>	Population
1170	NCT03388970	HUANG XIANJIAN Shenzhen Second People's Hospital. 2018 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Vitamin K1 in the Treatment of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388970</a>	Population
1171	NCT00752024	Huazhong University of Science and Technology. 2008 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Aspiration and Thrombolysis of Intracerebral Hemorrhage: a Prospective Controlled Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752024</a>	Population
1172	NCT00940745	Huazhong University of Science and Technology. 2009 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Modified Stereotactic Aspiration and Thrombolysis of Intracerebral Hemorrhage:a Multi-center Controlled Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940745</a>	Population
1173	NCT03900182	Hung-Chen Wang Chang Gung Memorial Hospital. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: The Role of Hyperbaric Oxygen and Neuropsychological Therapy in Cognitive Function Following Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900182</a>	Population
1174	NCT01805791	Hutchison Medipharma Limited. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: A Phase III Trial of HMPL-004 in Patients With Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805791</a>	Population
1175	NCT03951623	Hutchison Medipharma Limited. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Efficacy of HMPL-523 in Immune Thrombocytopenia Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951623</a>	
1176	NCT01535781	Hvidovre University Hospital. 2015 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Tranexamic Acid Administered to Patients With Hip Fractures. Can Blood Loss be Reduced?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535781</a>	Population
1177	NCT02391883	Hvidovre University Hospital. 2015 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Hip-Fracture Surgery on Patients in Clopidogrel Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391883</a>	Population
1178	NCT02427412	Hvidovre University Hospital. 2015 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Intraarticular Tranexamic Acid to Reduction of Total Blood Loss Following Knee-Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427412</a>	Population
1179	NCT03438916	Hvidovre University Hospital. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: MRI to Assess the Effect of Non-selective Beta-blocker in Patients With Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438916</a>	Population
1180	NCT01492608	Hvidovre University Hospital. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Magnesium Sulphate for Preterm Birth (MASP Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492608</a>	Population
1181	NCT02745093	Ibis Reproductive Health Marie Stopes International. 2016 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Medical Abortion at Gestational Age of 8 to 9 Weeks Versus >9 to 12 Weeks. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745093</a>	Population
1182	NCT00816127	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2009 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Prevention of Bleeding in Patient With Cirrhosis Undergoing Dental Extraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816127</a>	Population
1183	NCT01520402	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2013 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Genetic Response to Warfarin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520402</a>	Population
1184	NCT02098421	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Foley Labor Induction Trial at Term and in PROM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098421</a>	Population
1185	NCT03653429	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid in Foot and Ankle Surgeries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653429</a>	Population
1186	NCT03689452	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Eclipse Aesthetics L. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: The Effect of Platelet Rich Plasma on Non-scarring Alopecia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689452</a>	Population
1187	NCT01611714	Icahn School of Medicine at Mount Sinai National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD). 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Equity in Diagnostic Imaging Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611714</a>	Population
1188	NCT03144570	ICUREsearch. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: EUROpean Study on Encephalitis in Intensive CARE. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144570</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1189	NCT00940095	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Clazosentan in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940095</a>	Population
1190	NCT00558311	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Clazosentan in Reducing Vasospasm-related Morbidity and All-cause Mortality in Adult Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated by Surgical Clipping. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558311</a>	Population
1191	NCT02560532	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy and Safety of Clazosentan in Reversing Cerebral Vasospasm in Adult Subjects With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560532</a>	Population
1192	NCT03823573	Ignacio Aguado Maestro Hospital del R ıjo Ortega. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Implementation of a Rapid Recovery Protocol in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823573</a>	Population
1193	NCT01965717	Igor Koncar University of Genua ICUCRUoB. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Multicentre Trial Of Serum Levels Of MMP-9 As A Biomarker Of Endoleak. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965717</a>	Population
1194	NCT03271749	Igor Renato Louro Bruno de Abreu Hospital Santa Marcelina. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Protocol for Accelerated Recovery in Patients Undergoing Thoracic Surgical Procedures (PROSM). Study Randomized Comparative Between the Adoption of the Proposed Guidelines and the Traditional Method Currently Used in the Institution. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271749</a>	Population
1195	NCT02563639	IHF GmbH - Institut f ır Herzinfarktforschung Bristol-Myers Squibb. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Apixaban in Atrial Fibrillation Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563639</a>	Intervention
1196	NCT02723981	IHF GmbH - Institut f ır Herzinfarktforschung OrbusNeich. 2017 Feb 20. ClinicalTrials.gov: COMBO-Stent in Patients on Chronic Anticoagulant Therapy (COSTA) COSTA-Bleed and COSTA-Outcome Trials. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723981</a>	Population
1197	NCT03235752	I-Mab Biopharma HongKong Limited. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of TJ301 IV in Participants With Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235752</a>	Population
1198	NCT01671956	Immune Pharmaceuticals. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of Bertilimumab in Patients With Active Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671956</a>	Population
1199	NCT02497989	Impact Research & Development Organization Centers for Disease Control and Prevention Kenya Ministry of Health. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Evaluating Demand Creation Strategies for Voluntary Medical Male Circumcision (VMMC) in Kenya. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497989</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1200	NCT03931161	Imperial College Healthcare NHS Trust Imperial College London. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Evolocumab on Carotid Plaque Composition in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis (EVOCAR-1). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931161</a>	Population
1201	NCT01908543	Imperial College London. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Iron Deficiency and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908543</a>	Population
1202	NCT02487654	Imperial College London. 2015 Jul 1. ClinicalTrials.gov: The Role of Nerves in the Heart That Trigger Pulmonary Vein Extra Beats. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487654</a>	Population
1203	NCT03207074	Imperial College London. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Can the iKnife Distinguish Between Normal and Malignant Endometrial Tissue?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207074</a>	Population
1204	NCT03767634	Imperial College London. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Outcomes Following Early Parenteral Nutrition Use in Preterm Neonates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767634</a>	Population
1205	NCT00230659	Imperial College London Hammersmith Hospitals NHS Trust. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Investigation of Coagulation Parameters in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230659</a>	Population
1206	NCT03775109	Imperial College London Novartis Pharmaceuticals. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: IL-1 Signal Inhibition in Alcoholic Hepatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775109</a>	Population
1207	NCT03996772	Imperial College London Wuerzburg University Hospital Julius-Maximilians University Medical University of Graz University of Birmingham King's College London Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute University of Bordeaux Azienda Ospedaliera. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhage Survivors With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996772</a>	Intervention
1208	NCT03761173	Inari Medical. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: FlowTrierer All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761173</a>	Population
1209	NCT03921294	Indiana Hemophilia &Thrombosis Center IGI. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic Pseudotumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294</a>	Population
1210	NCT00952315	Indiana Kidney Stone Institute. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Trial Comparing Three Different Devices for Kidney Stone Removal During Percutaneous Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952315</a>	Population
1211	NCT01612884	Indiana University. 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Therapy Guided by Thrombelastography in Patients With Acute Coronary Syndromes (TEGCOR Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01612884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01612884</a>	Population
1212	NCT02037659	Indiana University. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Dermabond Treatment for Gastric Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037659</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1213	NCT02955121	Indiana University. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: IU Health Krannert Personalized Medicine Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955121</a>	Population
1214	NCT03404635	Indiana University Bristol-Myers Squibb Pfizer. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Monotherapy Anticoagulation To Expedite Home Treatment of Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404635</a>	Population
1215	NCT02477553	Indiana University Patient-Centered Outcomes Research Institute. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Information With or Without Numbers For Optimizing Reasoning About Medical Decisions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477553</a>	Population
1216	NCT02343263	Indiana University School of Medicine Indiana University. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Effect of Bupivacaine-infused Fibrin Sealant Application on Post-tonsillectomy Pain & Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343263</a>	Population
1217	NCT03540368	Indonesia University. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for The Treatment of Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540368</a>	Population
1218	NCT01455337	Inje University. 2011 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Short-term Survival in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Steroid Versus Pentoxifylline. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455337</a>	Population
1219	NCT03645681	InnAVasc Medical INIoDaDaKDN. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety and Effectiveness of the InnAVasc Graft for Dialysis Access in Patients With Kidney Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645681</a>	Population
1220	NCT00600483	Innocoll Duke University Premier Research Group plc. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of an Antibiotic Implant in Cardiac Surgical Subjects at Higher Risk for Sternal Wound Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600483</a>	Population
1221	NCT01654653	Innogene Kalbiotech Pte.Ltd. 2012 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Hypertonic Sodium Lactate Solution Compared With 6% HES Solution in CABG Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654653</a>	Population
1222	NCT01298986	Inova Health Care Services. 2015 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation Ablation The Hybrid Approach Versus Traditional Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298986</a>	Population
1223	NCT03801122	Institut de Canc  @rologie de la Loire. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Evolution of Thromboelastography During Tranexamic Acid Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801122</a>	Population
1224	NCT02364297	Institut d'Investigacions Biom  _diques August Pi i Sunyer Hospital Clinic of Barcelona Fundaci   Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Germans Trias i Pujol Hospital Hospital Universitario Ramon y Cajal Hospital del Mar. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: TIPS in Fundal Variceal Bleeding (the TFB Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364297</a>	Population
1225	NCT02657616	Institut f'r Pharmako  _konomie und Arzneimittellogistik e.V.. 2016 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Stroke Prophylaxis of AF-patients:	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Real-life Effectiveness and Safety of Novel Anticoagulants Compared to VKA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657616</a>	
1226	NCT01855035	Institut fuer anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien GmbH. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Finding Atrial Fibrillation in Stroke - Evaluation of Enhanced and Prolonged Holter Monitoring. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855035</a>	Population
1227	NCT02428868	Institut Kassab d'Orthop  ®die. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: IV Iron in Association With Tranexamic Acid for Hip Fracture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428868</a>	Population
1228	NCT03831906	Institut National de la Sant  ® Et de la Recherche M  ®dicale FU. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: TB-Speed Pneumonia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831906</a>	Population
1229	NCT03552094	Institut Pasteur Institut Pasteur of New Caledonia. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: World Mosquito Program Noumea - Human Sample Component. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552094</a>	Population
1230	NCT01644695	Institute For Advanced Reconstruction. 2012 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Review of Complex Recurrent Hernia Repair. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644695</a>	Population
1231	NCT03166436	Institute for Clinical and Experimental Medicine. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: RFA for Malignant Biliary Obstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166436</a>	Population
1232	NCT03899597	Institute for the Care of Mother and Child PCR. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: The Role of ARTificial Uterine CONtractions in Perinatal Respiratory Morbidity of Term Infants Delivered by Elective Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899597</a>	Population
1233	NCT03111329	Institute for the Care of Mother and Child PCRCWaUH. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Does Routine Assessment of Gastric Residuals in Preterm Neonates Influence Time Taken to Reach Full Enteral Feeding?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111329</a>	Population
1234	NCT02591992	Institute of Cardiology WP. 2016 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Computed Tomography as the First-Choice Diagnostics in High Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591992</a>	Population
1235	NCT03664518	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Novartis Qilu Hospital of Shandong University The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University Tianjin First Central Hospital Tianjin Medical University Second Hospital Henan Cancer Hospital. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: to Evaluate the Efficacy and Safety of Eltrombopag for Thrombocytopenia With Chronic HBV Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664518</a>	Population
1236	NCT01631890	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2015 Nov 10. ClinicalTrials.gov: To Compare the Efficacy of Endoscopic Ultrasound Assisted Endoscopic Glue Injection and Conventional Endoscopic Injection Therapy for Prevention of Gastric Variceal Rebleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631890</a>	Population
1237	NCT02015403	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: To Compare The Efficacy Of N -Acetylcysteine	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		and Standard Therapy Versus Standard Therapy In The Prevention Of Ischemic Hepatitis And Survival Post Upper GI Bleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015403</a>	
1238	NCT02868164	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Fecal Microbiota Therapy Versus Standard Therapy in Decompensated NASH Related Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868164</a>	Population
1239	NCT02721264	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Fecal Microbiota Therapy Versus Standard Therapy in NASH Related Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721264</a>	Population
1240	NCT03275077	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: To Compare TEG (Thrombelastography) and Conventional Tests in CKD Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275077</a>	Population
1241	NCT02689232	Institute of Liver and Biliary Sciences I. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: TEG (Thromboelastography) Based Versus Conventional Coagulation Parameters Based Correction of Coagulopathy in Non Variceal Bleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689232</a>	Population
1242	NCT02342171	Institute of Tropical Medicine BNBCNCGGANUoCNCfTaRoMGINdRBdK. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Emergency Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Viral Disease (EVD) in Guinea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342171</a>	Population
1243	NCT03174093	Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Mhealth Application for anticoagulation Care in Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174093</a>	Population
1244	NCT03650517	Instituto de Investigaci   n Marq   s de Valdecilla. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Right Colectomy Anastomosis Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650517</a>	Population
1245	NCT03343418	Instituto do Coracao. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Effects of Prophylactic Desmopressin on Blood Coagulation Parameters in Heart Valve Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343418</a>	Population
1246	NCT03155282	Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Utility of EUS-elastography to Predict Portal Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155282</a>	Population
1247	NCT00823082	Instituto Grifols SAGBL. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Use of Antithrombin in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823082</a>	Population
1248	NCT02328144	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Metronidazole in Pain Control Posthemorrhoidectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328144</a>	Population
1249	NCT01836575	Instituto Nacional de Cancer BELaC. 2013 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Alimta Versus Its Combination With	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Carboplatin in Advanced Non-small-cell Lung Cancer in Patients Performance Status 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836575</a>	
1250	NCT03807921	Instituto Nacional de Cirugia Cardiaca UUIR. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Anticoagulation for Aortic Bioprosthesis (ANTIPRO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807921</a>	Population
1251	NCT01477554	Instituto Nacional de Salud Publica MMNfWMCfGEaRHSfWCSfWMs. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: PRONTO: Obstetric and Neonatal Emergency Training Program: A Cluster-Randomized Trial to Measure Impact. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477554</a>	Population
1252	NCT02496364	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Topical and Intravenous Tranexamic Acid in Surgical Treatment of Lumbar Degenerative Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496364</a>	Population
1253	NCT03019198	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: TRANEXAMIC ACID IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN A BRAZILIAN REFERENCE ORTHOPEDIC CENTER: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019198</a>	Population
1254	NCT02308111	Intercept Pharmaceuticals. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Phase 4 Study of Obeticholic Acid Evaluating Clinical Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308111</a>	Population
1255	NCT00927862	Intermountain Health Care I. 2012 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Applying Pharmacogenetic Algorithms to Individualize Dosing of Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927862</a>	Population
1256	NCT02355548	Intermountain Health Care I. 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Outpatient Treatment of Low-risk Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355548</a>	Population
1257	NCT03091855	Intermountain Health Care I. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: PLUG Dementia Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091855</a>	Population
1258	NCT00334464	Intermountain Health Care IDFLHCR. 2008 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Pharmacogenetic Study of Warfarin Dosing, 'The COUMA-GEN Study'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334464</a>	Population
1259	NCT03156608	Intermountain Health Care IGH. 2017 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Novii External Fetal Monitoring Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156608</a>	Population
1260	NCT03858595	International Centre for Diarrhoeal Disease Research BBAfMGFSDG. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Optimizing Gestational Weight Gain, Birth Weight and Other Perinatal Outcomes Among Pregnant Women at Risk of Hypertension in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858595</a>	Population
1261	NCT02780570	International Centre for Diarrhoeal Disease Research BGFINoNDBEMC. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Small Volume Plasma Exchange (SVPE) for Guillain-Barré Syndrome (GBS) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780570</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1262	NCT02738190	IRCCS Policlinico S.Donato. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Albumin vs. Plasma for PEdiAtric pRiming Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738190</a>	Population
1263	NCT01471730	IRCCS Policlinico S.Donato CSL Behring. 2015 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: The ZERo PLASma Trial (ZEPLAST): Avoidance of Fresh Frozen Plasma in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471730</a>	Population
1264	NCT00128050	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2009 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Factor VIIa on Rebleeding After Surgery for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (ICH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128050</a>	Population
1265	NCT02038491	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2014 Jan 17. ClinicalTrials.gov: RICALOR Italian Registry for Complications During Regional Anesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038491</a>	Population
1266	NCT01485224	IRCCS Policlinico S.Matteo. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Thalidomide in the Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485224</a>	Population
1267	NCT02335359	IRCCS San Raffaele. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Major Vascular Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335359</a>	Population
1268	NCT02997397	Irenbe. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Novel Tourniquet Technique for Massive PPH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997397</a>	Population
1269	NCT02323373	Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Sao Paulo. 2015 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Topical Versus Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323373</a>	Population
1270	NCT01228136	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. 2010 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid and Pediatric Adenotonsillectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228136</a>	Population
1271	NCT01653587	Irmandade Santa Casa Misericórdia Marília. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: AngioSeal Versus Radial Approach in Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653587</a>	Population
1272	NCT01124981	Isala CSL Behring. 2014 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Haemocompletan-« P During Elective Complex Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124981</a>	Population
1273	NCT02327117	Isfahan University of Medical Sciences. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Low Dose Peri- Operative Intra Venous Teranexamic Acid Reduces Blood Loss After Total Knee Arthroplasty: A Double Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327117</a>	Population
1274	NCT02756377	Islamic Azad University T. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Mouth Rinse Containing Alcohol-free Chlorhexidine With a Cetylpyridinium Chloride in Periodontal Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756377</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1275	NCT02560870	Islamic Azad University T. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Compare the Efficacy of Aloe Vera Mouthwash With Non-Alcoholic Chlorhexidine Mouthwash on Periodontal Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560870</a>	Population
1276	NCT02538224	Islamic Azad University T. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Subgingivally Delivered Doxycycline Plus Ketoprofen Gel as an Adjunct to Non-surgical Periodontal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538224</a>	Population
1277	NCT02845024	Islamic Azad University T. 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of Non-surgical Periodontal Therapy Plus Doxycycline on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845024</a>	Population
1278	NCT03178526	Islamic Azad University T. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of Lovastatin Gel in the Treatment of Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178526</a>	Population
1279	NCT03891745	Istanbul Medeniyet University. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Prone or Supine Extubation in Lomber Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891745</a>	Population
1280	NCT03528993	Istanbul Medipol University Hospital. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: The Effect of Exercise by Mechanical Hippotherapy Device on Postural Stability and Balance in Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528993</a>	Population
1281	NCT02763085	Istanbul Medipol University Hospital Ivoclar Vivadent AG. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of Basic Filling Material in Class I and II Posterior Restorations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763085</a>	Population
1282	NCT03628001	Istituto Clinico Humanitas. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Sems Placement With and and Without Biliary Sphincterectomy in Patients With Malignant Biliary Obstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628001</a>	Population
1283	NCT01399281	Istituto Giannina Gaslini Members of the PRINTO network (PRINTO at <a href="http://www.printo.it">www.printo.it</a> ). 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacovigilance in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Biologic Agents and/or Methotrexate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399281</a>	Population
1284	NCT03050203	Istituto Ortopedico Rizzoli. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Custom Pack in Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050203</a>	Population
1285	NCT03869996	Istituto Ortopedico Rizzoli. 2019 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Total Knee Arthroplasty: Fast Track Protocol is the Future?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869996</a>	Population
1286	NCT01477775	Italian Society of Invasive Cardiology Eustrategy. 2014 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Customized Choice of Oral P2Y12 Receptor Blocker. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477775</a>	Population
1287	NCT01433627	Italian Society of Invasive Cardiology Eustrategy. 2015 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433627</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1288	NCT03546088	Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Awake Nasal Intubation in Laryngopharyngeal Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546088</a>	Population
1289	NCT02654015	J.Mocco MOUNT SINAI HOSPITAL University at Buffalo Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: INVEST Feasibility - Minimally Invasive Endoscopic Surgery With Apollo in Patients With Brain Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654015</a>	Population
1290	NCT01455935	Jacobs Neurological Institute University at Buffalo Neurosurgery Genentech I. 2012 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Wake up Symptomatic Stroke - Benefit of Intravenous Clot Busters or Endovascular Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455935</a>	Population
1291	NCT03321513	Jaeb Center for Health Research. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: DRCR.Net Aflibercept vs. Bevacizumab + Deferred Aflibercept for the Treatment of CI-DME. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321513</a>	Population
1292	NCT02858076	Jaeb Center for Health Research National Institutes of Health (NIH) Regeneron Pharmaceuticals National Eye Institute (NEI). 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Anti-VEGF vs. Prompt Vitrectomy for VH From PDR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858076</a>	Population
1293	NCT02634333	Jaeb Center for Health Research Regeneron Pharmaceuticals Juvenile Diabetes Research Foundation National Eye Institute (NEI) National Institutes of Health (NIH). 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Anti-VEGF Treatment for Prevention of PDR/DME. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634333</a>	Population
1294	NCT01927367	Jafna L Cox McMaster University Population Health Research Institute St.Joseph's Healthcare Hamilton Bayer Nova Scotia Health Authority. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927367</a>	Population
1295	NCT01959711	Jagiellonian University. 2013 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Randomized Clinical Trial of Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy Versus Lateral Laparoscopic Adrenalectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959711</a>	Population
1296	NCT01474460	James A.Haley Veterans Administration Hospital. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Use of Phytonadione to Reduce International Normalized Ratio (INR) Variability in Patients on Long-term Warfarin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474460</a>	Population
1297	NCT01408030	James Gossage HHT Foundation International Augusta University. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: North American Study of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408030</a>	Population
1298	NCT02096913	Jan M.Schwab MPEKnFFCUBG. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Ibuprofen to Treat Acute Traumatic Spinal Cord Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096913</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1299	NCT01204333	Jan Stam MPDHFAMCUvAA. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204333</a>	Population
1300	NCT00903929	Jane Liesveld University of Rochester. 2016 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Eltrombopag for Promoting Thrombopoiesis After Total Body Irradiation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903929</a>	Population
1301	NCT02808780	Janssen Biotech I. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: An Observational Prospective Long-term Exposure Registry of Adult Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808780</a>	Population
1302	NCT01863771	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Safety and Effectiveness Study of Golimumab in Japanese Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863771</a>	Population
1303	NCT03251482	Janssen Research & Development L. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous JNJ-64179375 Versus Oral Apixaban in Participants Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251482</a>	Population
1304	NCT03596645	Janssen Research & Development L. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Golimumab in Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596645</a>	Population
1305	NCT02555878	Janssen Research & Development LB. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555878</a>	Intervention
1306	NCT01877915	Janssen Research & Development LB. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877915</a>	Intervention
1307	NCT03382613	Janssen Scientific Affairs L. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Quantify Use of Anticoagulation to Improve Management of Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382613</a>	Population
1308	NCT01729871	Janssen Scientific Affairs LB. 2017 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study Exploring Two Treatment Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Catheter Ablation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729871</a>	Population
1309	NCT02561923	Janssen Scientific Affairs LB. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Independent Effects of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate and Tranexamic Acid on Bleeding/Pharmacodynamics in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561923</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1310	NCT01830543	Janssen Scientific Affairs LB. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban (JNJ39039039; BAY-59-7939) and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830543</a>	Intervention
1311	NCT02584660	Janssen Scientific Affairs LB. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Rivaroxaban for Early Discharge of Low Risk Pulmonary Embolism From the Emergency Department. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584660</a>	Intervention
1312	NCT00307632	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda.. 2014 Mai 15. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study to Evaluate Contraceptive Efficacy and Safety of the Transdermal Contraceptive System of Norelgestromine and Ethinyl Estradiol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307632</a>	Population
1313	NCT02951533	Janssen-Cilag G.m.b.H. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533</a>	Population
1314	NCT03818035	Janssen-Cilag G.m.b.H. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818035</a>	Population
1315	NCT02642419	Japan Cardiovascular Research Foundation. 2015 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation and Ischemic Events With Rivaroxaban in Patients With Stable Coronary Artery Disease Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642419</a>	Intervention
1316	NCT03477006	Jason Sperry National Heart LaBINUoP. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Prehospital Group O Whole Blood Early Resuscitation Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477006</a>	Population
1317	NCT02086500	Jason Sperry University of Arizona The University of Texas at San Antonio University of Utah University of Pittsburgh. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study of Tranexamic Acid During Air and Ground Medical Prehospital Transport Trial (STAAMP Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086500</a>	Population
1318	NCT03861299	Jasper Gerritsen Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis University Medical Center Groningen Medical Center Haaglanden Clinical Trial Center Erasmus MC Erasmus Medical Center. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: The SAFE-Trial: Awake Craniotomy Versus Surgery Under General Anesthesia for Glioblastoma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861299</a>	Population
1319	NCT03571789	Javelin Medical. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Carotid Artery Implant for Trapping Upstream Emboli for Preventing Stroke in Atrial Fibrillation Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571789</a>	Population
1320	NCT02328131	Javier P.Gisbert Fundaci   n de Investigaci   n Biom  @dica - Hospital Universitario de La Princesa. 2016 Feb 11. ClinicalTrials.gov: European Registry on the Management of Helicobacter Pylori Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328131</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1321	NCT01373359	Jawaharlal Nehru Medical College Cipla Ltd.AstraZeneca. 2011 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Prevention of Postpartum Haemorrhage With Sublingual Misoprostol or Oxytocin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373359</a>	Population
1322	NCT02732691	JenaValve Technology ICRFNY. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: JenaValve Pericardial TAVR System Aortic Stenosis Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732691</a>	Population
1323	NCT02732704	JenaValve Technology ICRFNY. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: JenaValve Pericardial TAVR Aortic Regurgitation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732704</a>	Population
1324	NCT01194466	Jennifer E.Lee University of Iowa. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) and Head and Neck Cancer Pain (HNC) (TENS & HNC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194466</a>	Population
1325	NCT03474432	Jesse Brown VA Medical Center. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: SOLEMN Study - Synergy Optical Coherence Tomography in Left Main PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474432</a>	Population
1326	NCT03000283	Jesse Corry Allina Health System. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Conivaptan for the Reduction of Cerebral Edema in Intracerebral Hemorrhage- A Safety and Tolerability Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000283</a>	Population
1327	NCT03320538	Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine Jiangxi Hospital of Traditional Chinese Medicine The First Affiliated Hospital of Nanchang University Second Affiliated Hospital of Nanchang University The Third Affiliated Hospital of Nanchang University. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Hou Gu Mi Xi in Patients With Peptic Ulcer Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320538</a>	Population
1328	NCT03264352	Jiyan Chen Guangdong General Hospital. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Intervention for High-normal or Borderline-elevated Blood Pressure in Adults With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264352</a>	Population
1329	NCT02254863	Joanne Kurtzberg MTMFDU. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: UCB Transplant of Inherited Metabolic Diseases With Administration of Intrathecal UCB Derived Oligodendrocyte-Like Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254863</a>	Population
1330	NCT01169168	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2010 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Measurement of Fibrinogen in Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis or Chronicle Liver Disease on Intensive Care Units (ICU). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169168</a>	Population
1331	NCT02285348	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2014 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Oxidative Stress, Low Grade Inflammation, Tissue Breakdown and Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of A-T. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285348</a>	Population
1332	NCT03902275	Johann Wolfgang Goethe University Hospital HemoSonics LLC. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Validation of a Quantra Supported Hemotherapy Algorithm in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902275</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1333	NCT01809015	Johannes Gutenberg University Mainz Ministry of Health RGMoERGGFMoEaRBIDSEGaDS. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Oral Anticoagulation With Vitamin K Antagonists - The thrombEVAL Study Programme. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809015</a>	Population
1334	NCT02075970	John A Widness Department of Health and Human Services National Heart LaBINJSALUoI. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Optimized Erythropoietin (EPO) Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075970</a>	Population
1335	NCT02407080	John Mascarenhas Roche Pharma AG The Leukemia and Lymphoma Society Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Open Label Study of Single Agent Oral RG7388 in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407080</a>	Population
1336	NCT03893630	John O'Brien MUoK. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Role of ASpirin in Placental and Maternal Endothelial Cell Regulation IN Pre-eclampsia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893630</a>	Population
1337	NCT02494336	Johns Hopkins All Children's Hospital. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Trans-incisional vs Laparoscopic Guided Rectus Sheath Block for Pediatric Single Incision Laparoscopic Cholecystectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494336</a>	Population
1338	NCT01853241	Johns Hopkins University. 2013 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Prospective Randomized Trial of Anterograde Single Balloon Versus Spirus Enteroscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853241</a>	Population
1339	NCT01851720	Johns Hopkins University. 2017 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial for Pain Management in Low-grade Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851720</a>	Population
1340	NCT01819532	Johns Hopkins University. 2017 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Milking the Umbilical Cord Versus Immediate Clamping in Pre-term Infants < 33 Weeks. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819532</a>	Population
1341	NCT00275509	Johns Hopkins University. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy Study in Live Donor Kidney Transplant Recipients With a Positive Crossmatch. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275509</a>	Population
1342	NCT01284127	Johns Hopkins University. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Deferiprone (Ferriprox-«) in the Treatment of Superficial Siderosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284127</a>	Population
1343	NCT03008174	Johns Hopkins University. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Early Speech With One-Way Speaking Valve in Tracheostomy Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008174</a>	Population
1344	NCT03707418	Johns Hopkins University. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Bivalirudin vs Heparin in ECMO Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707418</a>	Population
1345	NCT03699618	Johns Hopkins University. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Anti-VEGF Therapy for Subfoveal Hemorrhage in Patients With	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699618</a>	
1346	NCT01942018	Johns Hopkins University. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Per Oral Endoscopic Myotomy (POEM) for Esophagogastric Junction Outflow Obstruction (EGOO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942018</a>	Population
1347	NCT02075762	Johns Hopkins University Duke University. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Comparison of Transbronchial, Cryoprobe, and VATS Biopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075762</a>	Population
1348	NCT02165124	Johns Hopkins University Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Bariatric Embolization of Arteries for the Treatment of Obesity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165124</a>	Population
1349	NCT02766166	Johns Hopkins University University of Cincinnati Brown University. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Critical Health Assessment and Outcomes Score/Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766166</a>	Population
1350	NCT01895634	Johnson & Johnson K.K.Medical Company. 2016 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Reperfuse Ischemic Vessels With Endovascular Recanalization Device in JAPAN (RIVER JAPAN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895634</a>	Population
1351	NCT00403767	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLCB. 2014 Apr 29. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403767</a>	Intervention
1352	NCT00809965	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLCB. 2014 Sep 17. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study for Rivaroxaban in Patients With Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809965</a>	Intervention
1353	NCT03433235	Jong Sung Kim Kyung Hee University Hospital Soon Chun Hyang University Asan Medical Center. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Early Administration of Edoxaban After Acute Ischemic Stroke in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433235</a>	Population
1354	NCT03735069	Jordan University of Science and Technology. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Vital Pulp Therapy in Carious Teeth With Hypomineralization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735069</a>	Population
1355	NCT03367325	Jordi Gol i Gurina Foundation Institut Català de la Salut Department of Health GdC. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Clinical Decision Support Tool for Improving the Adequacy of Anticoagulant Therapy in Non-valvular Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367325</a>	Population
1356	NCT03247049	Jordi Gol i Gurina Foundation Universidad Miguel Hernandez de Elche. 2017 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Prognosis in Intracerebral	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Hemorrhage. The ICHCat Score in Primary Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247049</a>	
1357	NCT03496883	Joseph Broderick MNNASNIoNDaSNUoC. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) for Hemorrhagic Stroke Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496883</a>	Population
1358	NCT03941535	Joseph M.Still Research Foundation I. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of Vitamin K Doses in Patients With Larger Burn Injuries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941535</a>	Population
1359	NCT01095185	Juan A.Arnaiz Hospital Clinic of Barcelona. 2015 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Statin Association With Standard Treatment in Prevention of Recurrent Hemorrhage in Patient With Cirrhosis and Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095185</a>	Population
1360	NCT03564301	Juan Blanco Carri   n Osteology Foundation University of Santiago de Compostela. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Metronidazole as an Adjunct of Non- Surgical Treatment of Peri-implantitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564301</a>	Population
1361	NCT02328118	JUNYAN ZHANG The First People's Hospital of Xuzhou. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: 25-Gauge Vitrectomy With Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on Proliferative Diabetic Retinopathy in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328118</a>	Population
1362	NCT02447185	JUNYAN ZHANG The First People's Hospital of Xuzhou. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: 25-G Vitrectomy With Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on PDR in China-Randomized Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447185</a>	Population
1363	NCT03655990	Juvora Ltd.PCG Clinical Services. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Full-Arch Implant- Supported Prosthesis in the Upper and/or Lower Jaw-USA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655990</a>	Population
1364	NCT00904709	K.Sue Robinson Canadian Hemophilia Society Nova Scotia Health Authority. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: The Assessment of Tranexamic Acid in Women With Menorrhagia Who Have Bleeding Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904709</a>	Population
1365	NCT03915730	K-  kkale University. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Smoking and Peptidoglycan Recognition Protein-1 and Initial Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915730</a>	Population
1366	NCT02590380	K2M I. 2016 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Comparing Pedicle Screw Systems for the Treatment of Adolescent Paediatric Spine Deformity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590380</a>	Population
1367	NCT01515345	Kaiser Franz Josef Hospital. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Individualizing Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention - The IDEAL-PCI Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515345</a>	Population
1368	NCT03504111	Kaiser Permanente. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: PRINT Trial (Platelet Rich Injection vs Needle Tenotomy). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504111</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1369	NCT00307138	Kaiser Permanente Kaiser Foundation Research Institute. 2006 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Hetastarch and Bleeding Complications After Off-Pump Coronary Bypass Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307138</a>	Population
1370	NCT03423641	Kaiser Permanente OneFlorida Clinical Research Consortium Patient-Centered Outcomes Research Institute. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641</a>	Population
1371	NCT01746212	Kansas Joint and Spine Institute National Center of Innovation for Biomaterials in Orthopaedic Research ISTO Technologies I. 2012 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Degenerative Disc Disease Patients Treated With an Anterior-Only Fusion Using InQu Bone Graft. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746212</a>	Population
1372	NCT03930407	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Serum Antimullerian Hormone Levels in Patients Who Underwent Hayman Suture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930407</a>	Population
1373	NCT01917435	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. 2013 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Video-styilet for Nasotracheal Intubation in Limited Mouth Opening Patient. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917435</a>	Population
1374	NCT00861640	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital Kaohsiung Medical University. 2009 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Comparison of Oral Rabeprazole vs. iv Omeprazole in Mild to Moderate Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861640</a>	Population
1375	NCT02757703	Kaohsiung Veterans General Hospital.. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Vasoactive Drugs in Real World Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757703</a>	Population
1376	NCT02504723	Kaohsiung Veterans General Hospital.. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Carvedilol as an Adjunct to Endoscopic Cyanoacrylate Injection for Secondary Prophylaxis of Gastric Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504723</a>	Population
1377	NCT02865902	Karadeniz Technical University. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Low-level Laser Therapy in Enhancing Wound Healing and Preserving Tissue Thickness. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865902</a>	Population
1378	NCT03714360	Karen Hoejmark Hansen Sygehus Lillebaelt. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid. A Randomised Study of Patients Undergoing Elective Lumbar Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714360</a>	Population
1379	NCT01537562	Karolinska Institutet. 2012 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Intrauterine Contraception (IUC) After Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537562</a>	Population
1380	NCT01920022	Karolinska Institutet. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Quickstart of Nexplanon™ at Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920022</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1381	NCT03461653	Karolinska Institutet. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Telemedicine Counselling for Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461653</a>	Population
1382	NCT02453542	Karolinska Institutet. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542</a>	Population
1383	NCT02326428	Karolinska Institutet Swedish Heart Lung Foundation Medtronic - MITG Stryker Nordic Phenox GmbH. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) Open Artery by Thrombectomy in Acute Occlusive Stroke Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326428</a>	Population
1384	NCT02669979	Karolinska Institutet The Swedish Research Council. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Domiciliary Professional Oral Care for Dependent Elderly. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669979</a>	Population
1385	NCT01593553	Karolinska University Hospital. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Systematic ECG Screening for Atrial Fibrillation Among 75 Year Old Subjects in the Region of Stockholm and Halland, Sweden. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593553</a>	Population
1386	NCT02061033	Karolinska University Hospital The Swedish Society of Medicine Karolinska Institutet. 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061033</a>	Population
1387	NCT03854812	Kasr El Aini Hospital. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Magnesium Sulphate Versus Fentanyl Sedation During Burr-hole Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854812</a>	Population
1388	NCT01659008	Kay I Waud MD PhD American College of Obstetricians and Gynecologists Eastern Virginia Medical School. 2015 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Estradiol vs Lysteda in Treatment of Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659008</a>	Population
1389	NCT03360045	Kecioren Education and Training Hospital. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Comparing Effectiveness of Meroceol and Packing With Tranexamic Acid in the Management of Anterior Epistaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360045</a>	Population
1390	NCT02475837	Ken Mahaffey Merck Sharp & Dohme Corp.Stanford University. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Vorapaxar Study for Maturation of AV Fistulae for Hemodialysis Access. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475837</a>	Population
1391	NCT03698396	Kenneth Brayman MUoV. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Islet Transplant in Patients With Type I Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698396</a>	Population
1392	NCT00755209	Khon Kaen University Thailand Research Fund Khon Kaen Hospital. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Preventing Progressive Intracranial Haemorrhage in Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755209</a>	Population
1393	NCT03855904	King Chulalongkorn Memorial Hospital McGill University Prince of Wales Hospital SHK. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov:	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Hemospray™ for Gastrointestinal Bleeding From Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855904</a>	
1394	NCT03706352	King Hussein Cancer Center. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Is Tunneling Effective in Preventing Failure of Epidural Analgesia? A Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706352</a>	Population
1395	NCT02221713	King's College Hospital NHS Trust. 2015 Sep 11. ClinicalTrials.gov: The Gut Microbiome in Diverticulitis and Diverticulosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221713</a>	Population
1396	NCT02094456	King's College Hospital NHS Trust. 2016 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Elective Clipping of Colonic Diverticula. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094456</a>	Population
1397	NCT02248610	King's College Hospital NHS Trust Bayer. 2015 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Follow-up in Rivaroxaban Patients in Setting of Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248610</a>	Intervention
1398	NCT03776955	King's College Hospital NHS Trust King's College London Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust St George's University Hospitals NHS Foundation Trust Cardiff University Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Beta-blockers for Oesophageal Varices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776955</a>	Population
1399	NCT01030770	King's College Hospital NHS Trust Novartis. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Preoperative Intravitreal Ranibizumab for Persistent Diabetic Vitreous Haemorrhage:. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030770</a>	Population
1400	NCT02862249	King's College London King's College Hospital NHS Trust. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Faecal Microbiota Transplantation in Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862249</a>	Population
1401	NCT03493646	Kirby Institute Celgene. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Evaluating in Vivo AZA Incorporation in Mononuclear Cells Following Vidaza or CC486. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493646</a>	Population
1402	NCT02394730	Kirby Institute National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute University of Melbourne Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Attenuation of D-dimer Using Vorapaxar to Target Inflammatory and Coagulation Endpoints. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394730</a>	Population
1403	NCT03559231	Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Resection of Non-ampullary Duodenal Adenomas: Endoscopic Mucosal Resection (EMR) vs. Endoscopic Full-thickness Resection With the 'Duodenal Full-thickness Resection Device' (dFTRD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559231</a>	Population
1404	NCT03331224	Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH University Hospital Freiburg University Hospital Ulm University Hospital Goettingen Evangelisches Krankenhaus D³sseldorf University Hospital EUoLUHT. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Treatment of Non-variceal Upper GI-bleeding With High Risk of Recurrency	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		- OTSC (Over-the-scope-clip) Versus Standard Therapy (STING2). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331224</a>	
1405	NCT01836900	Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH University Hospital Tuebingen Klinikum Augsburg Marienkrankenhaus Frankfurt Klinikum Stadt Hanau Klinikum Garmisch-Patenkirchen University of Zurich Universititätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2013 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Treatment of Recurrent Upper GI Bleeding: OTSC [Over the Scope Clip] Versus Standard Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836900</a>	Population
1406	NCT02789917	Klinikum der Universität München Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Technische Universität München Helmholtz Zentrum München University of Göttingen University of München University Medicine Greifswald. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Apixaban vs. Phenprocoumon in Patients With ACS and AF: APPROACH-ACS-AF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789917</a>	Intervention
1407	NCT02325570	KLOX Technologies Inc.. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the KLOX BioPhotonic OraLum Gel With a LED Curing Lamp in Moderate to Severe Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325570</a>	Population
1408	NCT02903017	Kocaeli University. 2018 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Local Administration of Tranexamic Acid in Upper Gastrointestinal Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903017</a>	Population
1409	NCT03196791	Korea University Anam Hospital. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Compare the Oncological Benefit of Deep Neuromuscular Block in Gastric Cancer Obesity Patient. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196791</a>	Population
1410	NCT01261832	Korea University Guro Hospital. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Adjunctive Cilostazol in Acute Myocardial Infarction Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261832</a>	Population
1411	NCT01075269	Korean Association of Endocrine Surgeons. 2010 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Postoperative Distress and Cosmetic Outcomes After Open Versus Robotic Thyroidectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075269</a>	Population
1412	NCT02632968	Krishnadevaraya College of Dental Sciences & Hospital. 2015 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Pinhole Surgical Technique With And Without Use Of Buttons For Treatment Of Multiple Gingival Recessions: RCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632968</a>	Population
1413	NCT03995615	Krishnadevaraya College of Dental Sciences & Hospital. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: ESTIMATION OF GINGIVAL CREVICULAR LEVEL OF YKL40. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995615</a>	Population
1414	NCT01116323	KU Leuven. 2011 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Emergency Department Crowding in Relation to In-hospital Adverse Medical Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116323</a>	Population
1415	NCT00675272	Kuopio University Hospital Tampere University Hospital. 2015 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Organ Donation and Hydrocortisone Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675272</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1416	NCT01787123	Kwong Wah Hospital. 2013 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787123</a>	Population
1417	NCT03044184	Kwong Wah Hospital. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Spontaneous Acute Cerebral Hemorrhage Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044184</a>	Population
1418	NCT02334891	Kyoto University GSoM. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Kyoto Congestive Heart Failure Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334891</a>	Population
1419	NCT02868060	Kyowa Hakko Kirin China Pharmaceutical Co. L. 2017 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Romiplostim in Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868060</a>	Population
1420	NCT03086863	Kyunghee University Wonkwang University Gwangju Medical Center National Rehabilitation Center SK. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Electroacupuncture for Poststroke Patients With Shoulder Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086863</a>	Population
1421	NCT01423214	Kyungpook National University. 2015 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Trial to Assess Robot-assisted Surgery and Laparoscopy-assisted Surgery in Patients With Mid or Low Rectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423214</a>	Population
1422	NCT01460589	Kyungpook National University. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Early Commencement of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460589</a>	Population
1423	NCT01701947	Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. 2013 Aug 23. ClinicalTrials.gov: HEMOLEVEN Expanded Access Program Prevention of Surgical/Postpartum Hemorrhage Severe Inherited Factor XI Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701947</a>	Population
1424	NCT03329261	Laboratoires Teriak Dacima Consulting. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Incidence of Major Cardiovascular Events in Diabetic Patients With ACS Undergoing Coronary Angioplasty and Treated With Clopidogrel 150 mg Versus 75 mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329261</a>	Population
1425	NCT01623206	Laboratorio Elea S.A.C.I.F.y A.. 2017 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Desmopressin (DDAVP) in Patients With Colorectal Cancer and Rectal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623206</a>	Population
1426	NCT03880331	Lahey Clinic. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Comparing Outcomes of Secondary Intention Wound Care Methods. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880331</a>	Population
1427	NCT03788460	Laniado Hospital. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Correlation Between PT and INR to Factor 7. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788460</a>	Population
1428	NCT03596060	Larissa University Hospital. 2018 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Regional vs General Anesthesia in Patients With Hip Fracture	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Under Treatment With Clopidogrel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596060</a>	
1429	NCT01949948	Lars Thomassen The Research Council of Norway Haukeland University Hospital. 2017 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Study of Tenecteplase Versus Alteplase for Thrombolysis (Clot Dissolving) in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949948</a>	Population
1430	NCT02061605	Laser Tissue Welding INIoDaDaKDN. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: First-in-Human Safety Study Of Laser Tissue Welding For Sutureless Laparoscopic Partial Nephrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061605</a>	Population
1431	NCT04002011	Laval University. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: DOAC Versus VKA After Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002011</a>	Intervention
1432	NCT03609931	Lawson Health Research Institute. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Patient Specific Mitral Valve Modeling for Surgical Planning and Training. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609931</a>	Population
1433	NCT00432796	Lawson Health Research Institute Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Pfizer. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: PERIOP 2 - A Safety and Effectiveness of LMWH vs Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin Requiring Temporary Interruption of Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432796</a>	Population
1434	NCT02056444	Lawson Health Research Institute University of Western Ontario C. 2016 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Intravenous Versus Topical Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056444</a>	Population
1435	NCT01282242	Lee Schwamm National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Genentech IMGH. 2017 Jun 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282242</a>	Population
1436	NCT02507986	Leiden University Medical Center Medical Center Haaglanden Groene Hart Ziekenhuis Herning Hospital Alrijne Hospital Reinier de Graaf Groep. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Mobile Phones in Cryptogenic Stroke Patients Bringing Single Lead ECGs to Detect Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507986</a>	Population
1437	NCT01130025	LEO Pharma. 2014 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Long-Term Innohep Treatment Versus a Vitamin K Antagonist (Warfarin) for the Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130025</a>	Population
1438	NCT02448680	LFB USA ILfadFedB. 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680</a>	Population
1439	NCT02548143	LFB USA ILfadFedB. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1440	NCT01596738	Li Lihuan Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2012 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in On-pump CABG With Premature Clopidogrel Cessation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596738</a>	Population
1441	NCT01177592	LifeBridge Health. 2014 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Thrombocyte Activity Reassessment and GEnoTyping for PCI(TARGET-PCI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177592</a>	Population
1442	NCT02276924	Lille Catholic University. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Diagnostic Relevance of Laser Confocal Microscopy for the Screening of Upper Urinary Tract Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276924</a>	Population
1443	NCT02219152	Liran Levy Hadassah Medical Organization. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Topical Instillation of Tranexamic Acid in Bronchoscopy to Decrease Bleeding During Entobronchial & Transbronchial Biopsy: a Prospective Double Blind Placebo Controlled Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219152</a>	Population
1444	NCT03616808	Lithuanian University of Health Sciences. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Thromboelastometry-identified Haemostatic Changes in Isolated Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616808</a>	Population
1445	NCT02130219	Lithuanian University of Health Sciences Kaunas University of Technology. 2014 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Value of Noninvasive Intracranial Pressure Measurement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130219</a>	Population
1446	NCT02084342	Liu Weifeng First Affiliated Hospital SYU. 2014 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Study of DDAVP Combined With TXA on the Blood Loss and Transfusion Need During and After Scoliosis Correction Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084342</a>	Population
1447	NCT03204435	liuxingju Beijing Municipal Science & Technology Commission Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Hybrid Operating Treatment of Coexistence of Intracranial Aneurysms and Cerebrovascular Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204435</a>	Population
1448	NCT03206853	liuxingju Beijing Municipal Science & Technology Commission Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Surgical Management of Complex Intracranial Aneurysms With Hybrid Operating Techniques. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206853</a>	Population
1449	NCT02679404	LivaNova. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Sorin Universal REgistry on Aortic Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679404</a>	Population
1450	NCT02673697	LivaNova. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Perceval Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673697</a>	Population
1451	NCT03200574	LivaNova. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Behavior of Valve Leaflets. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200574</a>	Population
1452	NCT01248104	Loma Linda University. 2014 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Comparison of Tranexamic to Epsilon Aminocaproic Acid: a	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prospective Analysis of Blood Conservation in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248104</a>	
1453	NCT03262701	Loma Linda University. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Adjunctive Hydrogen Peroxide for Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262701</a>	Population
1454	NCT02119273	Loma Linda University. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Systemic Corticosteroids in the Perioperative Management of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119273</a>	Population
1455	NCT03115450	Loma Linda University. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pupilometer and Ultrasound of Optic Nerve Sheath Diameter in Estimating Intracranial Pressure (ICP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115450</a>	Population
1456	NCT02671136	Loma Linda University. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Hyperbaric Oxygen Therapy as Adjunctive Therapy to Scaling and Root-planing in the Management of Periodontitis in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671136</a>	Population
1457	NCT02821325	Loma Linda University Pacira Pharmaceuticals I. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Intra-articular Volumetric Assessment After Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821325</a>	Population
1458	NCT01433003	London Health Sciences Centre. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: The Plasma Large-Volume Exchange RCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433003</a>	Population
1459	NCT00275184	London North West Healthcare NHS Trust. 2007 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Bowel Preparation and Prokinetics in Capsule Endoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275184</a>	Population
1460	NCT00418340	London North West Healthcare NHS Trust. 2007 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Manipulation of Visceral Sensitivity and Immune System in IBS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418340</a>	Population
1461	NCT03415347	London North West Healthcare NHS Trust. 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: De-roofing and Curettage vs WLE for Pilonidal Abscess. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415347</a>	Population
1462	NCT00375258	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2011 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375258</a>	Population
1463	NCT02109159	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2016 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Dissemination of Findings Fast Using Online-videos Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109159</a>	Population
1464	NCT03166839	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Management of Postpartum Haemorrhage and Effect of Geographic Region. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166839</a>	Population
1465	NCT00872469	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: World Maternal Antifibrinolytic Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872469</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1466	NCT01402882	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402882</a>	Population
1467	NCT03875937	London School of Hygiene and Tropical Medicine Barts & The London NHS Trust St George's University Hospitals NHS Foundation Trust University of Versailles JP Moulton Charitable Foundation. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: The Trauma INtramuscular Tranexamic Acid Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875937</a>	Population
1468	NCT01658124	London School of Hygiene and Tropical Medicine Rawalpindi Medical University University of Ibadan. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Haemorrhage Alleviation With Tranexamic Acid-Intestinal System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658124</a>	Population
1469	NCT03475342	London School of Hygiene and Tropical Medicine Wellcome Trust Bill and Melinda Gates Foundation. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: World Maternal Antifibrinolytic Trial_2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475342</a>	Population
1470	NCT01891240	Louise Kenny Keele University University of Liverpool Karolinska University Erasmus Medical Center Copenhagen Trial Unit CfCIRMASSMGBMDLC. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: IMproved PRegnancy Outcome by Early Detection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891240">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891240</a>	Population
1471	NCT03908255	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans University Medical Center-New Orleans. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Branched-chain Amino Acid Supplementation for Hepatocellular Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03908255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03908255</a>	Population
1472	NCT03246919	Loyola University. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Ideal Time of Oxytocin Infusion During Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246919</a>	Population
1473	NCT01124916	Loyola University National Institute for Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Abdominal Colpopexy: Comparison of Endoscopic Surgical Strategies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124916</a>	Population
1474	NCT03820375	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Registry Study for the Observation of Patients With ESUS/Cryptogenic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820375</a>	Population
1475	NCT03942965	Lumendi L. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Registry Evaluation of a Double Balloon Accessory Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942965</a>	Population
1476	NCT03915080	Lund University. 2019 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Optimizing the Use of Prophylaxis in Patients With Severe Haemophilia A Using PK Measurement (myPKFit). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915080</a>	Population
1477	NCT01664559	Lynn Ngo University of California SD. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Pain Control for Intrauterine Device Placement:	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		A Trial of Ketorolac Prior to Intrauterine Device Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664559</a>	
1478	NCT00941499	M.D.Anderson Cancer Center. 2015 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Hepatic Arterial Infusion Oxaliplatin + 5FU, Leucovorin, and Bevacizumab +/- Cetuximab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941499</a>	Population
1479	NCT00614653	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Erlotinib and Capecitabine for Advanced Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614653</a>	Population
1480	NCT03214510	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Thoracic Epidural Analgesia or Four-Quadrant Transversus Abdominus Plane Block in Reducing Pain in Patients Undergoing Liver Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03214510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03214510</a>	Population
1481	NCT03128866	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Patients With Pelvic Tumors Undergoing Hemipelvectomy Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128866</a>	Population
1482	NCT03017833	M.D.Anderson Cancer Center Takeda Pharmaceuticals International I. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Study of TAK-228 (MLN0128) in Combination With Metformin in Patients With Advanced Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017833</a>	Population
1483	NCT01399736	Maasstad Hospital Abbott Medical Devices. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399736</a>	Population
1484	NCT01370824	Maastricht University Medical Center. 2013 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Clinical Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370824</a>	Population
1485	NCT02531490	Maastricht University Medical Center. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Early Vascular Adjustments During Hypertensive Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531490</a>	Population
1486	NCT03288441	Maastricht University Medical Center. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Management and Outcomes of Anti-thrombotic Medication Use in Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288441</a>	Population
1487	NCT03835598	Maastricht University Medical Center. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Post-Operative Thrombocytopenia After Bio-prosthesis Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835598</a>	Population
1488	NCT02242929	Maastricht University Medical Center. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Surgery Versus Combined Treatment With Curettage and Imiquimod for Nodular Basal Cell Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242929</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1489	NCT02073890	Macmillan Research Group UK Center for Applied Research & Education SMS Medical College and Hospital. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Neurological Outcome in Patients of Traumatic Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073890</a>	Population
1490	NCT02636114	Maharashtra University of Health Sciences. 2015 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Scaling and Root Planing on Serum Renal Function Markers in Chronic Periodontitis Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636114</a>	Population
1491	NCT03233321	Maharishi Markandeswar University. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Dry Cold Application on Pain and Bruise at the Subcutaneous Injection Site Among Patients Admitted in ICU. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233321</a>	Population
1492	NCT01449552	Mahidol University. 2011 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Temporary Clamping of Drains Combined With Tranexamic Acid Reduce Blood Loss After TKA: A Prospective RCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449552</a>	Population
1493	NCT01762306	Mahidol University. 2013 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Diclofenac on Pain During Endometrial Sampling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762306">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762306</a>	Population
1494	NCT01850394	Mahidol University. 2013 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Low-dose Intra-articular Tranexamic Acid in Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850394</a>	Population
1495	NCT01643135	Mahidol University. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Reduction Bleeding in Laminectomy With Double Doses of Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643135</a>	Population
1496	NCT03784521	Mahidol University. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Intravenous In-line Filter in Patient Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784521</a>	Population
1497	NCT00592566	Mahidol University Thailand Research Fund. 2008 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Desmopressin and Dexamethasone Adjunctive Treatment for Leptospirosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592566</a>	Population
1498	NCT01957852	Maisonneuve-Rosemont Hospital. 2015 Feb 25. ClinicalTrials.gov: FloSeal in CRS and HIPEC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957852</a>	Population
1499	NCT01789216	Major Extremity Trauma Research Consortium. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Improving Pain Management and Long Term Outcomes Following High Energy Orthopedic Trauma (Pain Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789216</a>	Population
1500	NCT02984384	Major Extremity Trauma Research Consortium Patient-Centered Outcomes Research Institute. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: PREVENTion of Clot in Orthopaedic Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984384</a>	Population
1501	NCT03509168	Makerere University. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Preoperative Misoprostol in Blood-loss Reduction During Myomectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509168</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1502	NCT02319798	Manchester University NHS Foundation Trust National Institute for Health Research UK. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Telephone Consultation as a Substitute for Routine Out-patient Face-to-face Consultation for Children With Inflammatory Bowel Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319798</a>	Population
1503	NCT01859806	Mansoura University. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Isolated Roux Loop Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859806</a>	Population
1504	NCT03351686	Mansoura University. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Preventing Postpartum Hemorrhage in High Risk Pregnancies During Elective Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351686</a>	Population
1505	NCT03789227	Mansoura University. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: CT-guided Ablation of the Ganglion Impar for Pelvic Tumors: Compare the Addition of Ketorolac or Dexamethasone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789227</a>	Population
1506	NCT03743142	Marc van Sambeek Catharina Ziekenhuis Eindhoven. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Assessment of the GORE <sup>™</sup> EXCLUDER <sup>™</sup> Conformable AAA Endoprosthesis In the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743142</a>	Population
1507	NCT02606045	Margaret Ragni University of North Carolina Duke University University of Pittsburgh. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Minimize Menorrhagia in Women With Type 1 Von Willebrand Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606045</a>	Population
1508	NCT01688817	Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center Centre of Postgraduate Medical Education. 2012 Sep 26. ClinicalTrials.gov: The Magnitude of Effect of PCP Counseling on Participation Rate and Sedation Rate in Colonoscopy-based Screening Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688817</a>	Population
1509	NCT03188211	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: E-learning to Improve Oral Anticoagulant Use in Hospitalized Older People With AF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188211</a>	Population
1510	NCT02826720	Marmara University. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Is There a Relationship Between Hyperlipidemia and Periodontitis?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826720</a>	Population
1511	NCT03412331	Marmara University. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Effects Of Adjunctive Photodynamic Therapy To Non-Surgical Periodontal Treatment In Patients With Generalized Aggressive Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412331</a>	Population
1512	NCT00531843	Mary Knudson MDGUoCSF. 2013 Dez 24. ClinicalTrials.gov: The Use of Fondaparinux in Preventing Thromboembolism in High Risk Trauma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531843</a>	Population
1513	NCT00697385	Mary M.Gooley Hemophilia Center. 2008 Sep 19. ClinicalTrials.gov: The Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697385</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1514	NCT00455312	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplant (SCT) for Dyskeratosis Congenita or SAA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455312</a>	Population
1515	NCT02141451	Masonic Cancer Center UoM. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: ADAM17 Inhibitor/ Rituximab After Auto HCT for DLBCL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141451</a>	Population
1516	NCT01499615	Massachusetts General Hospital. 2015 Apr 9. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of a New Non-Invasive Cardiac Output Monitor in Children Undergoing General Anesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499615</a>	Population
1517	NCT01605357	Massachusetts General Hospital. 2016 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Hyponatremia for the Prevention and Treatment of Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605357</a>	Population
1518	NCT02063035	Massachusetts General Hospital. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Effectiveness Study of the Drug Tranexamic Acid to Reduce Post-surgery Blood Loss in Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063035</a>	Population
1519	NCT02234193	Massachusetts General Hospital. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Reducing Side-effects of Autologous Skin Tissue Harvesting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234193</a>	Population
1520	NCT01404910	Massachusetts General Hospital Kaneka Pharma America LLC. 2017 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Removal of Anti-Angiogenic Proteins in Preeclampsia Before Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404910</a>	Population
1521	NCT00233246	Massachusetts General Hospital National Heart LaBINTMHCNRN. 2014 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Fresh-Frozen Plasma Infusions to Reduce Risk of Bleeding Related to Invasive Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233246</a>	Population
1522	NCT03515057	Massachusetts General Hospital University of Massachusetts W. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Screening for Atrial Fibrillation Among Older Patients in Primary Care Clinics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515057</a>	Population
1523	NCT02357095	Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province. 2015 Feb 6. ClinicalTrials.gov: UACE Followed by Uterine Suction Curettage for the Treatment of Caesarean Scar Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357095</a>	Population
1524	NCT02651909	Matthew Neal MD Janssen Scientific Affairs LUoP. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Utilization of TEG to Monitor Rivaroxaban Activity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651909</a>	Population
1525	NCT02224885	Mauna Kea Technologies. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Needle-based Confocal Laser Endomicroscopy in Fluoroscopy-guided Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224885</a>	Population
1526	NCT02288104	Mauna Kea Technologies. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Needle-based Confocal Laser Endomicroscopy in CT-guided Percutaneous Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288104</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1527	NCT00588133	Mayo Clinic. 2009 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Preliminary Study of a New Tranexamic Acid Dosing Schedule for Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588133</a>	Population
1528	NCT00953901	Mayo Clinic. 2009 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Is Plasma Transfusion Beneficial Prior to Low-Risk Procedures in Hospitalized Patients With Blood Clotting Abnormalities?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953901</a>	Population
1529	NCT01304108	Mayo Clinic. 2011 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Improving Venous Thromboembolism Prophylaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304108</a>	Population
1530	NCT01033201	Mayo Clinic. 2012 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Alveoscopy, Endoscopic Confocal Microscopy and Lung Rejection, Parenchymal Lung Diseases in Vivo. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033201</a>	Population
1531	NCT01420978	Mayo Clinic. 2013 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Cerebrospinal Fluid (CSF) Drainage Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420978</a>	Population
1532	NCT01391182	Mayo Clinic. 2015 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Epsilon Aminocaproic Acid (EACA) for the Reduction of Blood Loss in Total Hip Arthroplasty (THA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391182</a>	Population
1533	NCT02330094	Mayo Clinic. 2017 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Gabapentin for Headache in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330094</a>	Population
1534	NCT01821001	Mayo Clinic. 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Vaginal Bromocriptine for Treatment of Adenomyosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821001</a>	Population
1535	NCT01500304	Mayo Clinic. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Minimally Invasive Groin Dissection for Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500304</a>	Population
1536	NCT01973829	Mayo Clinic. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: The Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness (CERTAIN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973829</a>	Population
1537	NCT01714336	Mayo Clinic. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Does Tranexamic Acid Reduce the Need for Blood Transfusions in Patients Undergoing Hip Fracture Surgery?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714336</a>	Population
1538	NCT03647644	Mayo Clinic. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Coagulation Test Changes Associated With Acute Normovolemic Hemodilution in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647644</a>	Population
1539	NCT01420991	Mayo Clinic. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Brain and Abdominal Aneurysm Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420991</a>	Population
1540	NCT03182751	Mayo Clinic. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Does Early Administration of Tranexamic Acid Reduce Blood Loss and Perioperative Transfusion Requirement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182751</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1541	NCT02546193	Mayo Clinic. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Outpatient Foley Catheter Compared to Usual Inpatient Care for Labor Induction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546193</a>	Population
1542	NCT03999086	Mayo Clinic. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Thromboelastography-Guided Fluid Management in Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999086</a>	Population
1543	NCT03590743	Mayo Clinic Bristol-Myers Squibb Pfizer. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Calf Deep Vein Thrombosis Treatment Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590743</a>	Population
1544	NCT02039297	Mayo Clinic Centers for Medicare and Medicaid Services. 2017 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Patient Centered Cloud-based Electronic System: Ambient Warning and Response Evaluation (ProCCESs AWARE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039297</a>	Population
1545	NCT02557672	Mayo Clinic CSL Behring. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: PCC vs. FFP for Post Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy and Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557672</a>	Population
1546	NCT00911508	Mayo Clinic National Heart LaBINAMDBWI. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911508</a>	Population
1547	NCT01742117	Mayo Clinic Spartan Bioscience Inc.Applied Health Research Centre National Heart LaBIN. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Tailored Antiplatelet Therapy Following PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742117</a>	Population
1548	NCT00934999	Mayo Clinic Spectrum Health Hospitals Saint Luke's Health System. 2016 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Comparison of Burch Urethropexy and Mid-urethral Sling Performed Concomitantly With a Sacral Colpopexy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934999</a>	Population
1549	NCT02398981	Mayo Clinic University of British Columbia. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Implementation of a Web Based Real Time Clinical Decision Support Tool. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398981</a>	Population
1550	NCT02370511	Mayra Guerrero Henry Ford Hospital Mayo Clinic. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Mitral Implantation of TRAns catheter vaLves. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370511</a>	Population
1551	NCT01866241	Mbarara University of Science and Technology Makerere University University Ghent. 2014 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Combating Maternal Mortality in Uganda: An Assessment of the Role of Misoprostol in Prevention of Post-Partum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866241</a>	Population
1552	NCT03049345	McGill University Health Center. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Gastric Cancer Sentinel Lymph Node Mapping. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049345</a>	Population
1553	NCT03870386	McGill University Health Center. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: EUS Biliary Drainage vs. ERCP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870386</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1554	NCT02135627	McGill University Health Center ASGE. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: TC-325 (HEMOSPRAY) VS. CURRENT STANDARD OF CARE IN MANAGING MALIGNANT GASTROINTESTINAL BLEEDING: A PILOT STUDY TO INFORM A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135627</a>	Population
1555	NCT03475966	McGill University Health Center Dr.Franco Carli. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Improving Outcomes in Cancer Patients With a Nutritional and Physical Conditioning Prehabilitation Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475966</a>	Population
1556	NCT03126942	McGill University ITI International Team for Implantology SISA. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Single-implant Overdentures Retained by the Novaloc Attachment System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126942</a>	Population
1557	NCT01348074	McMaster University. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Reinitiation of Anticoagulation After Temporary Withdrawal of Vitamin K Antagonist. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348074</a>	Population
1558	NCT03280043	McMaster University. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Risk of Hematoma After Ketorolac Use in Reduction Mammoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280043</a>	Population
1559	NCT03615053	McMaster University. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Personalized Medicine for Canadians With Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615053</a>	Population
1560	NCT03636295	McMaster University. 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Low INR to Minimize Bleeding With Mechanical Valves Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636295</a>	Population
1561	NCT03673410	McMaster University. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Robotic Versus Laparoscopic Techniques for Revisional Bariatric Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673410</a>	Population
1562	NCT02334007	McMaster University. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Extended Low-Molecular Weight Heparin VTE Prophylaxis in Thoracic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334007</a>	Population
1563	NCT03828760	McMaster University. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: The Effectiveness of Music on Pain and Anxiety in IUD Insertion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828760</a>	Population
1564	NCT02260908	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2015 Apr 10. ClinicalTrials.gov: OPTimal Timing of Thromboprophylaxis in Traumatic IntraCranial Haemorrhage - Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260908</a>	Population
1565	NCT00720915	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: D-dimer to Select Patients With First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Have Anticoagulants Stopped at 3 Months. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720915</a>	Population
1566	NCT01589393	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: OPTimal Timing of Thromboprophylaxis in Traumatic IntraCranial Haemorrhage	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(OPTTICH Feasibility Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589393</a>	
1567	NCT02483442	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: D-dimer Testing Tailored to Clinical Pretest Probability in Suspected Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483442</a>	Population
1568	NCT03374800	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Canadian Critical Care Trials Group Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group National Health and Medical Research Council A. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Re-Evaluating the Inhibition of Stress Erosions (REVISE) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374800</a>	Population
1569	NCT02228798	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Heart and Stroke Foundation of Canada. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228798</a>	Population
1570	NCT01353885	McMaster University DePuy Orthopaedics. 2014 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Outcomes Following Anterior Approach to Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353885</a>	Population
1571	NCT01401725	McMaster University Hamilton Health Sciences Corporation. 2015 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Electronic Strategies to Enhance Venous Thromboemboli (VTE) Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01401725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01401725</a>	Population
1572	NCT00157677	McMaster University Heart and Stroke Foundation of Ontario. 2011 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Selective D-Dimer Testing Compared With Uniform D-Dimer Testing in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis (SELECT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157677</a>	Population
1573	NCT02153606	McMaster University McMaster Surgical Associates Hamilton Health Sciences Corporation. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Glycerin Suppositories Used Prophylactically in Premature Infants (SUPP): a Pilot Randomized Placebo-controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153606</a>	Population
1574	NCT02546648	McMaster University Population Health Research Institute Hamilton Health Sciences Corporation. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: PeriOperative ISchemic Evaluation-3 Trial: A Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546648</a>	Population
1575	NCT02027896	McMaster University Population Health Research Institute Hamilton Health Sciences Corporation. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: HIP Fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track (HIP ATTACK) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027896</a>	Population
1576	NCT00995514	Medco Health Solutions I. 2012 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Genotype Guided Comparison of Clopidogrel and Prasugrel Outcomes Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995514</a>	Population
1577	NCT03672006	Medical College of Wisconsin. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: t-PA Prophylaxis to Prevent Catheter-associated Thrombosis and Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672006</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1578	NCT02954159	Medical College of Wisconsin Takeda. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Vedolizumab Monotherapy Vs Combination Therapy With Tacrolimus in UC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954159</a>	Population
1579	NCT00358735	Medical Compression Systems. 2014 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Deep Vein Thrombosis (DVT) Prevention in Total Hip Arthroplasty: Continuous Enhanced Circulation Therapy (CECT) Versus Low Molecular Weight Heparin (LMWH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358735</a>	Population
1580	NCT03865147	Medical Ethics UK Ltd ProTherax Ltd Welsh Wound Innovation Centre Ltd. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Single-centre Study to Investigate Safety and Efficacy of Tri-Solfen in Wound Debridement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865147</a>	Population
1581	NCT02688127	Medical Research Council. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid In Reducing Blood Loss During Cesarean Section Because Of Placenta Previa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688127</a>	Population
1582	NCT02015650	Medical University Innsbruck. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Cetuximab Compared to Mitomycin-C and 5-Fluorouracil for Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015650</a>	Population
1583	NCT01545635	Medical University Innsbruck. 2016 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: RETIC Trial: Reversal of Trauma Induced Coagulopathy Using Coagulation Factor Concentrates or Fresh Frozen Plasma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545635</a>	Population
1584	NCT03061123	Medical University of Graz. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Patient Perceptions and Physician Assessment of Benefits and Risks of Oral Anticoagulation Due to Non-valvular AF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061123</a>	Population
1585	NCT00560911	Medical University of Graz Boehringer Mannheim. 2007 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Major Outcomes in Elderly Patients With Self-Management of Oral Anticoagulation (SPOG60+). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560911</a>	Population
1586	NCT03209414	Medical University of Silesia. 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Frailty Syndrome in Daily Practice of Interventional Cardiology Ward. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209414</a>	Population
1587	NCT03528200	Medical University of South Carolina. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: DYNA EMBOLIZATION - Pilot Study of IV Dyna CT and CBV Imaging Techniques. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528200</a>	Population
1588	NCT03585504	Medical University of South Carolina American College of Obstetricians and Gynecologists Bayer. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Immediate Versus Delayed Insertion of Implanon in Postpartum Adolescents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585504</a>	Population
1589	NCT02810704	Medical University of South Carolina Patient-Centered Outcomes Research Institute University of Maryland Brigham and Women's Hospital Northwestern University Feinberg School of Medicine. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pulmonary Embolism Prevention After Hip and Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810704</a>	
1590	NCT01852201	Medical University of South Carolina Vanderbilt University. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: POSITIVE Stroke Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852201</a>	Population
1591	NCT01162772	Medical University of Vienna. 2010 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Influence of DPP-4 on Inflammatory Parameters in Diabetics: Gender Aspects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772</a>	Population
1592	NCT01171560	Medical University of Vienna. 2010 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the EZ Blocker. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171560</a>	Population
1593	NCT02033031	Medical University of Vienna. 2014 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Long-term Treatment Effect of Intravitreal Ant-VEGF in Branch Retinal Vein Occlusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033031</a>	Population
1594	NCT01852240	Medical University of Vienna. 2014 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Periodontal Disease as a Risk Indicator for Erectile Dysfunction - A Cross-sectional Study on 100 Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852240">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852240</a>	Population
1595	NCT01367145	Medical University of Vienna. 2014 Aug 26. ClinicalTrials.gov: OMEGA-3-Polyunsaturated Fatty-Acids (N3-Pufa) In Patients With Peripheral Arterial Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367145</a>	Population
1596	NCT02349490	Medical University of Vienna. 2015 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Seraseal for Endoscopic Hemostasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349490</a>	Population
1597	NCT01785212	Medical University of Vienna. 2015 Apr 7. ClinicalTrials.gov: The Influence of Two Different Hepatectomy Methods on Transection Speed and Chemokine Release From the Liver. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785212</a>	Population
1598	NCT02285153	Medical University of Vienna. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Does Acetylsalicylic Acid Reduce the Mortality of Patients Admitted to an Intensive Care Unit. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285153</a>	Population
1599	NCT02974660	Medical University of Warsaw. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Protamine Sulfate During Transcatheter Aortic Valve Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974660</a>	Population
1600	NCT01930773	Medical University of Warsaw Polish Cardiac Society University of Pecs. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Bedside Genetic or Pharmacodynamic Testing to Prevent Periprocedural Myonecrosis During PCI (ON-SIDE TEST). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930773</a>	Population
1601	NCT03004599	Medico's Hirata Inc.. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of SYM-SV/DS-002 in Patients With Severe Aortic Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004599</a>	Population
1602	NCT01245725	Medicure SCRI Development Innovations L. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Aggrastat Truncated Length Against Standard	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Therapies in Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245725</a>	
1603	NCT01222663	Meditor SAS. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Effects of Hemoperfusion With a Polymyxin B Membrane in Peritonitis With Septic Shock. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222663</a>	Population
1604	NCT00324311	MediWound Ltd. 2011 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Enzymatic Debridement in Burns Patients: A Comparison to Standard of Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324311</a>	Population
1605	NCT02148705	MediWound Ltd. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NexoBrid in Subjects With Thermal Burns. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148705</a>	Population
1606	NCT03195998	Mednax Center for Research EQaSBUMC. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Validity of Transcutaneous Bilirubin Monitoring in Preterm Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195998</a>	Population
1607	NCT00443963	Medstar Health Research Institute AstraZeneca. 2007 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Total Antioxidant Effects of Esomeprazole in Dyspeptic Patients Receiving Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443963</a>	Population
1608	NCT01841970	Medtronic - MITG. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of HET Bipolar System for Treatment of Stage I and Stage II Hemorrhoids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841970</a>	Population
1609	NCT02500537	Medtronic - MITG. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Post-market Study of the Endo GIA Reinforced Reload With Tri-Staple Technology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500537</a>	Population
1610	NCT03266094	Medtronic - MITG. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of BiZact on Children and Adolescents Undergoing Tonsillectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266094</a>	Population
1611	NCT01676727	Medtronic Bakken Research Center Medtronic Cardiovascular. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: ADVANCE Direct Aortic Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676727</a>	Population
1612	NCT02209298	Medtronic Bakken Research Center Medtronic Cardiovascular. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: CoreValve VIVA Study Evaluation of the Clinical Outcomes of CoreValve in Degenerative Surgical Aortic Bioprosthesis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02209298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02209298</a>	Population
1613	NCT02207569	Medtronic Cardiovascular. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Medtronic CoreValve Evolut R U.S. Clinical Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207569</a>	Population
1614	NCT01531374	Medtronic Cardiovascular. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Continued Access Study of the Medtronic CoreValve System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in Very High Risk Subjects and High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531374</a>	Population
1615	NCT01240902	Medtronic Cardiovascular. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve System in the	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in High Risk and Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240902</a>	
1616	NCT01092767	Medtronic Endovascular Medtronic. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Study to Determine if the Valiant Stent Graft is Safe and Effective in Treating Patients Who Have a Blunt Thoracic Aortic Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092767</a>	Population
1617	NCT01657461	Medtronic Neurovascular Clinical Affairs. 2017 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Solitaire With the Intention For Thrombectomy as PRIMARY Endovascular Treatment (SWIFT PRIME) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657461</a>	Population
1618	NCT03364023	Medtronic Neurovascular Clinical Affairs. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: PostMarket Registry Of Stroke Patients Treated With Medtronic Neuro Thrombectomy Devices to Collect Real World Data in South East Asia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364023</a>	Population
1619	NCT00986453	Medtronic Surgical Technologies. 2013 Jan 1. ClinicalTrials.gov: PEAK PlasmaBlade 4.0 in Bilateral Breast Reduction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986453</a>	Population
1620	NCT01193556	Medtronic Surgical Technologies. 2013 Jan 3. ClinicalTrials.gov: PEAK PlasmaBlade TnA Versus Traditional Electrosurgery in Subcapsular Tonsillectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193556</a>	Population
1621	NCT01404351	Medtronic Surgical Technologies. 2013 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Use of the PEAK PlasmaBlade 4.0 in Bilateral Breast Reduction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404351</a>	Population
1622	NCT01081886	Medtronic Surgical Technologies. 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: PEAK PlasmaBlade 4.0 Versus Traditional Electrosurgery in Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081886</a>	Population
1623	NCT00960154	Medtronic Surgical Technologies. 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: PEAK PlasmaBlade 4.0 Versus Traditional Electrosurgery in Lumpectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960154</a>	Population
1624	NCT01496196	Meir Medical Center. 2015 Apr 14. ClinicalTrials.gov: The Role of Inhalations of Tranexamic Acid in Patients With Hemoptysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496196</a>	Population
1625	NCT02533492	Mel Shiuann-Sheng Lee Johnson & Johnson Chang Gung Memorial Hospital. 2015 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Compare Antimicrobial to Conventional Suture in Patients Receiving Primary Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533492</a>	Population
1626	NCT03535597	Memorial Healthcare System Z-Medica. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: QuikClot Radial Pad Versus TR Band After Transradial Artery Access (TRA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535597</a>	Population
1627	NCT02190500	Memorial Hermann Health System The University of Texas Health Science Center HBCoMCSLHTCoHFDTMHSWUFDCoBF. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Benefits of Stroke Treatment Delivered Using a Mobile Stroke Unit. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190500</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1628	NCT00200148	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Acute Normovolemic Hemodilution Versus Standard Intraoperative Management in Patients Having Hepatic Resection and Pancreaticoduodenectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200148">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200148</a>	Population
1629	NCT02647190	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Jazz Pharmaceuticals. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Intravenous Erwinia Chrysanthemii Asparaginase in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia Aged 60 Years or Older. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647190</a>	Population
1630	NCT01404949	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Northwestern University New York Presbyterian Hospital University of Southern California Princess Margaret Hospital CNHLaBIN. 2019 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Combined Tretinoin and Arsenic Trioxide for Patients With Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Followed by Risk-Adapted Postremission Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404949</a>	Population
1631	NCT02140580	Menziess Institute for Medical Research Royal Hobart Hospital Royal Women's Hospital MANUHMMCMHFWAACHMHNZ. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: OPTIMIST-A Trial: Minimally-invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants 25-28 Weeks Gestation on CPAP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140580</a>	Population
1632	NCT01832506	Merck KGaA DG. 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Japanese Phase 1 Trial of c-Met Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832506</a>	Population
1633	NCT00880568	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of MK-1496 in Patients With Advanced Solid Tumor (MK-1496-002 AM 4)(COMPLETED). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880568</a>	Population
1634	NCT00511355	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355</a>	Population
1635	NCT00537316	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy & Safety of Infliximab Monotherapy Vs Combination Therapy Vs AZA Monotherapy in Ulcerative Colitis (Part 1) Maintenance Vs Intermittent Therapy for Maintaining Remission (Part 2)(Study P04807). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537316</a>	Population
1636	NCT00984568	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Conventional Step-Up Versus Infliximab Monotherapy in Patients With Ulcerative Colitis (P05553). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984568</a>	Population
1637	NCT00684203	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Trial to Assess the Safety and Effects of Vorapaxar in Japanese Subjects With Acute Coronary Syndrome (P04772; MK-5348-016). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684203</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1638	NCT01422304	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Reversal of Neuromuscular Blockade With Sugammadex or Usual Care in Hip Fracture Surgery or Joint (Hip/Knee) Replacement (P07038). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422304</a>	Population
1639	NCT00132912	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Safety of SCH 530348 in Subjects Undergoing Non-Emergent Percutaneous Coronary Intervention (Study P03573). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132912</a>	Population
1640	NCT00684515	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Trial to Assess the Safety of Vorapaxar in Japanese Subjects With Cerebral Infarction (P05005; MK-5348-017). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684515</a>	Population
1641	NCT02698176	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Dose Exploration Study With MK-8628 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (MK-8628-006). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698176</a>	Population
1642	NCT03010176	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study of MK-1454 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced/Metastatic Solid Tumors or Lymphomas (MK-1454-001). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010176</a>	Population
1643	NCT03099161	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Preladenant (MK-3814) Alone and With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3814A-062). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099161</a>	Population
1644	NCT03473925	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925</a>	Population
1645	NCT03515824	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Study of MK-1697 in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-1697-001). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515824</a>	Population
1646	NCT02318667	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Correlation of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) With Golimumab (MK-8259) Response in Participants With Ulcerative Colitis (UC) (MK-8529-022). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318667</a>	Population
1647	NCT00527943	Merck Sharp & Dohme Corp.Duke Clinical Research Institute. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Trial to Assess the Effects of Vorapaxar (SCH 530348; MK-5348) in Preventing Heart Attack and Stroke in Participants With Acute Coronary Syndrome (TRACER) (Study P04736). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527943</a>	Population
1648	NCT00526474	Merck Sharp & Dohme Corp.The Thrombolysis in Myocardial Infarction Study (TIMI) Group. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Trial to Assess the Effects of Vorapaxar (SCH 530348; MK-5348) in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis (TRA 2 <sub>T</sub> P - TIMI 50) (P04737). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526474</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1649	NCT03784690	Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Individualized Blood Pressure Management in Patients Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784690</a>	Population
1650	NCT02861963	Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Choice of Palliative Procedures for Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861963</a>	Population
1651	NCT03772990	Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation Universit Vita-Salute San Raffaele. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Calcium Administration in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772990</a>	Population
1652	NCT03417310	MGH Institute of Health Professions Shenzhen People's Hospital. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Clinical Applications of a Joystick in Femoral Shaft Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417310</a>	Population
1653	NCT01994993	Michael Cohen-Wolkowicz The Emmes Company LDU. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Antibiotic Safety (SCAMP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994993</a>	Population
1654	NCT01402739	Michael Sander Charite University BG. 2015 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Algorithm-Guided Transfusions in Cardiac Surgery Patients for Reduction of Drainage Blood Losses. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402739</a>	Population
1655	NCT01326403	Michal Roll PhD MTSMC. 2012 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Hip Fracture Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326403</a>	Population
1656	NCT02395939	Middlemore Hospital NZ. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Comparing Diagnostic Yield Between R-EBUS Guided Cryo Biopsy Vs. CT Guided Biopsy for PPL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395939</a>	Population
1657	NCT02464930	Midwest Biomedical Research Foundation Kansas City Veteran Affairs Medical Center University of Kansas. 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of MicroRNA Expression in Blood and Cytology for Detecting Barrett's Esophagus and Associated Neoplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464930</a>	Population
1658	NCT01526824	Millard Fillmore Gates Hospital Kaleida Health. 2012 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Lovaza's Effect on Clopidogrel in a Neuro Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526824</a>	Population
1659	NCT00783718	Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718</a>	Population
1660	NCT01449370	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of TAK-117 (MLN1117) in Subjects With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449370</a>	Population
1661	NCT02391038	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: MLN0264 in Previously Treated Asian Participants With Advanced Gastrointestinal Carcinoma or Metastatic or Recurrent Gastric or	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing Guanylyl Cyclase C. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391038</a>	
1662	NCT03449030	Millennium Pharmaceuticals IT. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-164 in Participants With Advanced Gastrointestinal (GI) Cancer Expressing Guanylyl Cyclase C (GCC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449030</a>	Population
1663	NCT01873768	Miller Orthopedic Specialists CHI Health Mercy Hospital Creighton University Medical Center. 2016 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Clinical Efficacy of Tranexamic Acid and 4-aminocaproic Acid in Reducing Blood Loss Following Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873768</a>	Population
1664	NCT01581905	Milton S.Hershey Medical Center. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Study of Conventional Laparoscopic Hysterectomy Versus Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy at a Teaching Institution. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581905</a>	Population
1665	NCT01581502	Ministry of Health LaWJ. 2015 Sep 2. ClinicalTrials.gov: SAMURAI-NVAF Study: Anticoagulant Therapy for Japanese Stroke Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581502</a>	Population
1666	NCT03888768	Ministry of Health MUoM. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: ProPBM : A Modified Patient Blood Management Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888768</a>	Population
1667	NCT02238639	Ministry of Health SACoCPSEodNayCaTc. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Pulmonary Embolism as a Cause of COPD Exacerbations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238639</a>	Population
1668	NCT02041117	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2014 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Resuvastatin Treatment for Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis Based on High-resolution Magnetic Resonance Imaging. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041117</a>	Population
1669	NCT02350283	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350283</a>	Population
1670	NCT03090113	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Shuxuetong for Prevention of Recurrence in Acute Cerebrovascular Events With Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090113</a>	Population
1671	NCT03539445	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Butylphthalide for Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolysis or Endovascular Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539445</a>	Population
1672	NCT03774017	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Research on Hybrid Operation Technique in the Treatment of Complex Brain Arteriovenous Malformations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774017</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1673	NCT03820882	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Stent Retriever for Thrombectomy Revascularisation of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke(Catfish). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820882</a>	Population
1674	NCT03871517	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: INdobufen Versus aSpirin in acUte Ischemic stRoke,INSURE. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871517</a>	Population
1675	NCT03844594	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Eptifibatide in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke (EPOCH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844594</a>	Population
1676	NCT02625948	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China Beijing Municipal Science & Technology Commission. 2016 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Acute ICH Growth prEdicted by Spot Sign. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625948</a>	Population
1677	NCT02506140	Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China Beijing Municipal Science & Technology Commission. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Platelet Reactivity in Acute Non-disabling Cerebrovascular Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506140</a>	Population
1678	NCT01586052	MinYoung Kim MDLLSBCH. 2014 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Erythropoietin Therapy for Children With Cerebral Palsy: Phase 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586052</a>	Population
1679	NCT03219385	Mirabilis Medica I. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Directed Ablation of Uterine Fibroids Using a Noninvasive Approach. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219385</a>	Population
1680	NCT02789423	Modern Dental College and Research Centre I. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Clinical & Radiographical Evaluation of the Effect of Dycal & Biodentine in DPC in Primary Teeth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789423</a>	Population
1681	NCT01695070	Monash University. 2014 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Melatonin to Prevent Brain Injury in Unborn Growth Restricted Babies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695070</a>	Population
1682	NCT02863250	Monash University CSL Behring Department of Health and Human Services Victoria National Blood Authority New Zealand Blood Service. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863250</a>	Population
1683	NCT02187120	Monash University National Health and Medical Research Council AHRCNZ. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Pre-hospital Anti-fibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage (The PATCH Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187120</a>	Population
1684	NCT02655653	Montefiore Medical Center. 2016 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid and Epsilon-aminocaproic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655653</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1685	NCT02553122	Montefiore Medical Center. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: The Combined Efficacy of Evicel and Tranexamic Acid on Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553122</a>	Population
1686	NCT03944473	Montefiore Medical Center. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sugammadex in High-Risk Ambulatory Surgeries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944473</a>	Population
1687	NCT02672137	Montreal General Hospital Sanofi Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Fonds de la Recherche en Santé du Québec. 2016 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Knowledge Translation for Patients With Acute Coronary Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672137</a>	Population
1688	NCT01542385	Montreal Heart Institute. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Primary Reperfusion Secondary Stenting Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542385</a>	Population
1689	NCT02387229	Montreal Heart Institute Canadian Stroke Prevention Intervention Network The Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC) Bayer Healthcare Pharmaceuticals IBSPMHIF. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387229</a>	Population
1690	NCT02938962	Mount Sinai Hospital C. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Intravenous vs. Topical Tranexamic Acid in Revision THA (VITALITY-X). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938962</a>	Population
1691	NCT03216083	Mount Sinai Hospital C. 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Does Intravenous Tranexamic Acid Reduce Blood Loss During Vaginectomy?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216083</a>	Population
1692	NCT03565276	Mount Sinai Hospital CCIoHRCShSUoTUoWUHNT. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Prevention of Postpartum Haemorrhage: a Dose-finding Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565276</a>	Population
1693	NCT03428919	Mount Sinai Hospital An Sinh Hospital. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: ICSI Versus Conventional IVF in Non-male Factor Couples. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428919</a>	Population
1694	NCT03917667	Murielle Surquin Brugmann University Hospital. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Sarcopenia in Acute Care Patients: Protocol for Sarcopenia 9+. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917667</a>	Population
1695	NCT03778775	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Beijing Tsinghua Changgung Hospital of Tsinghua University Lanzhou University The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital Xijing Hospital of Digestive Diseases Wuhan Union Hospital CZ. 2018 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Transient Elastography (FibroTouch) for Assessing Risk of Gastroesophageal Varices Bleeding in Compensated Cirrhosis (Pan-CHESS1801). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778775</a>	Population
1696	NCT01997684	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Boston Scientific Corporation. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Colonic Stenting With Elective Surgery Versus Emergency Surgery in the Management of Acute Malignant Colonic Obstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997684</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1697	NCT01379391	Nanfeng Hospital of Southern Medical University First Affiliated Hospital SYUTAHSYUGGHGN2PPHGGHoG. 2015 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of rHuTPO on Platelet Engraftment After Allo-HSCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379391</a>	Population
1698	NCT03624530	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Peking University People's Hospital Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University Guangzhou First People's Hospital Zhujiang Hospital Third Affiliated Hospital SYU. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Effect of Prophylactic TKI Therapy Post-transplants on Ph+ ALL Undergoing Allo-HSCT With MRD Positive Pre-transplants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624530</a>	Population
1699	NCT03701217	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Second Affiliated Hospital SYUGFPHSMUCWGHoGMCTAHSY. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag Used in Thrombocytopenia After Consolidation Therapy in AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701217</a>	Population
1700	NCT02515903	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Shenzhen People's Hospital. 2015 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Stereotactic Aspiration and Intra-endoscopic Surgery to Treat Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515903</a>	Population
1701	NCT03783065	Nanfeng Hospital of Southern Medical University Shunde Hospital SMUXPHTFMCoCPGHLU. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: HVPg-guided Laparoscopic Versus Endoscopic Therapy for Variceal Rebleeding in Portal Hypertension: A Multicenter Randomized Controlled Trial (CHESS1803). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783065</a>	Population
1702	NCT03971500	Nanjing First Hospital NMU. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: 1-month vs 12-month DAPT for ACS Patients Who Underwent PCI Stratified by IVUS: IVUS-ACS and ULTIMATE-DAPT Trials. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971500</a>	Population
1703	NCT00733564	Nanjing Medical University. 2009 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Different Anesthesia for Uterine Curettage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00733564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00733564</a>	Population
1704	NCT02280265	Nanjing Medical University. 2014 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265</a>	Population
1705	NCT03878173	Nantes University Hospital. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Post-operative Discomforts in Children After Extraction of Temporary Teeth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878173</a>	Population
1706	NCT03875924	Nantes University Hospital CHU de Brest University Hospital ACLMRUH. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: REAL-LIFE DATA OF CONSTITUTIONAL VON WILLEBRAND DISEASE IN WESTERN FRANCE (HOPSCOTcH-WILL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875924</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1707	NCT02712892	Nantes University Hospital l'institut du thorax - INSERM UMR 1087/CNRS UMR6291. 2016 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: I-CAN Biocollection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712892</a>	Population
1708	NCT02972684	Nantes University Hospital Ministry of Health F. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Cost-Utility Analysis of Management of Peri Operative Haemorrhage Following Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972684</a>	Population
1709	NCT02581150	Nantes University Hospital Ministry of Health F. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Cost-utility Analysis of the Outpatient Versus Conventional Hospitalization in Treatment of Occlusive Arterial Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581150</a>	Population
1710	NCT03251469	National and Kapodistrian University of Athens. 2017 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Single Dose of Tranexamic Acid and Blood Loss, in Elderly Patients With Hip Fracture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251469</a>	Population
1711	NCT00679354	National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Cilengitide in Treating Younger Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma That Has Not Responded to Standard Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679354</a>	Population
1712	NCT00273910	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Impact of Adjuvants Accompanying Peptide Immunization in High-Risk Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273910</a>	Population
1713	NCT01095523	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Prospective Randomized Trial Evaluating Mandatory Second Look Surgery With HIPEC and CRS vs. Standard of Care in Subjects at High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095523</a>	Population
1714	NCT01375569	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: TRC105 for Liver Cancer That Has Not Responded to Sorafenib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375569</a>	Population
1715	NCT01100944	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of PXD101 (Belinostat) in Combination With Cisplatin, Doxorubicin and Cyclophosphamide in the First Line Treatment of Advanced or Recurrent Thymic, Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100944</a>	Population
1716	NCT01237054	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Imaging in MGUS, SMM and MM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237054</a>	Population
1717	NCT01610570	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Mithramycin for Children and Adults With Solid Tumors or Ewing Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610570</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1718	NCT00076180	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Hu-Mik-beta1 to Treat T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076180</a>	Population
1719	NCT01306058	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Sorafenib and TRC105 in Hepatocellular Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306058</a>	Population
1720	NCT03589131	National Cancer Institute E. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Robotic-assisted Versus Conventional Laparoscopic Approach for Rectal Cancer Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589131</a>	Population
1721	NCT02002325	National Cerebral and Cardiovascular Center Charitable Trust Mihara Cerebrovascular Disorder Research Promotion Fund Japan Agency for Medical Research and Development. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: THrombolysis for Acute Wake-up and Unclear-onset Strokes With Alteplase at 0.6 mg/kg Trial (THAWS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002325</a>	Population
1722	NCT02197039	National Cheng-Kung University Hospital National Science Council T. 2014 Jul 22. ClinicalTrials.gov: The Selection Criteria for the Second-look Endoscopy Among Patients With Bleeding Peptic Ulcers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197039</a>	Population
1723	NCT01591083	National Cheng-Kung University Hospital National Science Council T. 2015 Okt 14. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Double Doses of Oral Esomeprazole in Preventing Rebleeding for Patients With Bleeding Peptic Ulcers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591083</a>	Population
1724	NCT00605943	National Eye Institute (NEI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Detection of Neutralizing Antibodies in Patients Treated With Bevacizumab or Ranibizumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605943</a>	Population
1725	NCT00320619	National Heart LaBIN. 2016 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Epsilon-Aminocaproic Acid to Reduce the Need for Blood Transfusions During and Following Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320619</a>	Population
1726	NCT00839657	National Heart LaBINBS. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Clarification of Optimal Anticoagulation Through Genetics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839657</a>	Population
1727	NCT00271089	National Heart LaBINCHMCC. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Blood Cell Collection for Future Use in Individuals With Fanconi Anemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271089</a>	Population
1728	NCT00005570	National Heart LaBINNIoHCCC. 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: An Epidemiological Study of Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura to Evaluate the Relationship Between Platelet Counts, Endogenous Thrombopoietin Levels, Endogenous Anti-Thrombopoietin Antibodies, and Selected Autoimmune Markers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005570</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1729	NCT00113997	National Heart LaBINNIoHCCC. 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Dosing Evaluation of REG1 Anticoagulation System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113997</a>	Population
1730	NCT00120653	National Heart LaBINNIoHCCC. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Metoclopramide to Treat Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120653</a>	Population
1731	NCT00001630	National Heart LaBINNIoHCCC. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Treatment of Autoimmune Thrombocytopenia (AITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001630</a>	Population
1732	NCT00217594	National Heart LaBINNIoHCCC. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Alemtuzumab (Campath[R]) in Patients With Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217594</a>	Population
1733	NCT02298933	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Complement Inhibition Using Eculizumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients With Severe Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298933</a>	Population
1734	NCT00961064	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist, Eltrombopag, in Patients With Low to Int-2 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961064</a>	Population
1735	NCT03206086	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag for People With Fanconi Anemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206086</a>	Population
1736	NCT00977691	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Haploidentical Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Severe Congenital Anemias Including Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977691</a>	Population
1737	NCT03854318	National Human Genome Research Institute (NHGRI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Longitudinal Studies of Patient With FPDMM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854318</a>	Population
1738	NCT03430180	National Institute for Health and Welfare F. 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Effects of Intranasal Naloxone on Gambling Urges and Craving in Gambling Disorder. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430180</a>	Population
1739	NCT00486863	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2016 Jan 26. ClinicalTrials.gov: S. Japonicum and Pregnancy Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486863</a>	Population
1740	NCT00239733	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Anti-D for Treating Thrombocytopenia in Adults Infected With Hepatitis C Virus With or Without HIV Co-Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239733</a>	Population
1741	NCT03644667	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Tocilizumab in Cardiac Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644667</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1742	NCT02029638	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN). 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: BMT and High Dose Post-Transplant Cyclophosphamide for Chimerism Induction and Renal Allograft Tolerance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029638</a>	Population
1743	NCT00048347	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2010 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Interferon-beta1a (AVONEX) Treatment of Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048347</a>	Population
1744	NCT00277849	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Collection of Blood From Persons With Hemoglobin and Erythrocyte Polymorphisms for Laboratory Malaria Research. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277849</a>	Population
1745	NCT00514982	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Medical Treatment of Colitis in Patients With Hermansky-Pudlak Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514982</a>	Population
1746	NCT03366142	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab (Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody) in Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD1) Who Have Inflammatory Pathology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366142</a>	Population
1747	NCT00001406	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Activation and Function of Eosinophils in Conditions With Blood or Tissue Eosinophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001406</a>	Population
1748	NCT00128973	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patients With Immune Function Abnormalities. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128973</a>	Population
1749	NCT00006164	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD) National Cancer Institute (NCI) Hoffmann-La Roche. 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006164</a>	Population
1750	NCT00120354	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Long-Term Lamivudine Therapy for Chronic Hepatitis B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120354</a>	Population
1751	NCT00524992	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Albuminuria HIV-Infected Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524992</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1752	NCT00089414	National Institute of Mental Health (NIMH) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Treatment of Menstrually Related Disorders With Continuous v. Interrupted Oral Contraceptives. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089414</a>	Population
1753	NCT00061373	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2013 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Combination Anti-Platelet and Anti-Coagulation Treatment After Lysis of Ischemic Stroke Trial (CATALIST). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061373</a>	Population
1754	NCT01021033	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Screening Protocol for Patients With Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01021033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01021033</a>	Population
1755	NCT00182858	National Institute on Aging (NIA) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Gerontology Research Center Tissue Procurement for Biomedical Research. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182858</a>	Population
1756	NCT03712618	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: The SOLID Platelet Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712618</a>	Population
1757	NCT03711903	National Neuroscience Institute Aegis CN LLC funding aScrifsm. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of CN-105 in Subject With Acute Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711903</a>	Population
1758	NCT00863837	National Science Council T. 2009 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Prevention of Esophageal Variceal Rebleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863837</a>	Population
1759	NCT01112852	National Science Council T. 2010 Apr 28. ClinicalTrials.gov: EVL (Endoscopic Variceal Ligation) Plus Vasoconstrictor vs. Ligation Plus PPI (Proton Pump Inhibitor) in the Control of Acute Esophageal Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112852</a>	Population
1760	NCT01717612	National Science Council TEH. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Randomized Trial of Histoacryl Injection Versus Thrombin in the Control of Acute Gastric Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717612</a>	Population
1761	NCT03864900	National Taipei University of Nursing and Health Sciences Taipei Medical University WanFang Hospital Taipei Medical University Shuang Ho Hospital. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy of a Health Belief Model Based Intervention for Anticoagulation Adherence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03864900</a>	Population
1762	NCT02172833	National Taiwan University Hospital. 2015 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Antibiotic-associated Coagulopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172833</a>	Population
1763	NCT03179774	National Taiwan University Hospital. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Endovascular Revascularization for Chronic Carotid Artery Occlusion Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179774</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1764	NCT03292211	National Taiwan University Hospital. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: The Effect of Early Mobilization in Mild to Moderate Hemorrhagic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292211</a>	Population
1765	NCT00635310	National Taiwan University Hospital National Science Council T. 2012 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Safety Profiles of Liver Biopsy in Hemodialysis Patients With Chronic Viral Hepatitis Pre-treated With Vasopressin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635310</a>	Population
1766	NCT03575858	National University Health System S. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: The Effect of Different Shapes of Interdental Brushes in the Management of Peri-implant Mucositis and Gingivitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575858</a>	Population
1767	NCT03394417	National University Hospital S. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: StrataXRT vs Standard Clinical Practice for the Prevention of Acute Dermatitis in Head and Neck Cancers Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394417</a>	Population
1768	NCT02673840	National University Hospital SDGMSSGH. 2016 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Ketotifen as a Treatment for Vascular Leakage During Dengue Fever. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673840</a>	Population
1769	NCT02980276	National University of Ireland GIHRBIHCRFGICUHUCHG. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of the Effectiveness of Metformin in Addition to Usual Care in the Reduction of Gestational Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980276</a>	Population
1770	NCT01846507	Nationwide Children's Hospital. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846507</a>	Population
1771	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital The Hospital for Sick Children. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974</a>	Population
1772	NCT03468595	Near East University T. 2018 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of Some Local Antimicrobial Agents' Adjunctive Effects On Periodontal Parameters and Halitosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468595</a>	Population
1773	NCT03758261	Neil Shah University of Pittsburgh. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Erector Spinae Plane vs. Paravertebral Nerve Block for Thoracic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758261</a>	Population
1774	NCT02533999	Nemours Children's Clinic Baptist Health Wolfson Children's Hospital Baptist Health Wolfson Surgery Center. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Peak(R) vs. Electrocautery in Children Undergoing Tonsillectomy With Adenoidectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533999</a>	Population
1775	NCT01780129	Neptunus Pharmaceuticals Inc.. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Polydatin Injectable (HW6) for Shock Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780129</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1776	NCT01492725	Neuroscience Trials Australia. 2015 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492725</a>	Population
1777	NCT01702636	Neuroscience Trials Australia. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: STOP-AUST: The Spot Sign and Tranexamic Acid On Preventing ICH Growth - AUStralasia Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702636</a>	Population
1778	NCT01580839	Neuroscience Trials Australia China Medical University Hospital. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: EXTEND (International): Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (International). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580839</a>	Population
1779	NCT00887328	Neuroscience Trials Australia Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation AUoMMHTFIoNaMH. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887328</a>	Population
1780	NCT03287076	Neuroscience Trials Australia Monash University National Health and Medical Research Council A. 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Trial of EXenatide in Acute Ischaemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287076</a>	Population
1781	NCT03385928	Neuroscience Trials Australia The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: STOP-MSU: Stopping Haemorrhage With Tranexamic Acid for Hyperacute Onset Presentation Including Mobile Stroke Units. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03385928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03385928</a>	Population
1782	NCT02381509	New England Research Institutes IVC Filter Study Group Foundation (IDE Sponsor) ALN Implants Chirurgicaux B.Braun Interventional Systems IBPVICGICCRM. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Predicting the Safety and Effectiveness of Inferior Vena Cava Filters. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381509</a>	Population
1783	NCT00594685	New England Research Institutes National Heart LaBIN. 2013 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Presence of Blood Clots in People With Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) (The HOT Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594685</a>	Population
1784	NCT01178333	New England Research Institutes National Heart LaBIN. 2015 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Heparin-Induced Thrombocytopenia - Retrospective Analysis of Data on Incidence and Outcomes Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178333</a>	Population
1785	NCT00799773	New England Research Institutes National Heart LaBINGI. 2013 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effectiveness of Adding Rituximab to Standard Treatment for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799773</a>	Population
1786	NCT03487406	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust AstraZeneca Newcastle University. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Anti-platelet Therapy in the Prevention of Cardiovascular Disease in Patients	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With COPD (APPLE-COPD: ICON 2). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03487406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03487406</a>	
1787	NCT01608165	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust Cancer Research UK. 2015 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Feasibility Study for a Multicentre Randomised Controlled Trial to Compare Surgery With Needle Ablation Techniques in People With Small Renal Masses (4cm). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608165</a>	Population
1788	NCT03136445	NHS Blood and Transplant National Health and Medical Research Council AMU. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: TRial to EvaluAte Tranexamic Acid Therapy in Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136445</a>	Population
1789	NCT02257294	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow National Institute for Health Research UK. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Trial of Low-dose Adjunctive alTeplase During priMary PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257294</a>	Population
1790	NCT02360670	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow University of Edinburgh King's College London. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Penumbra and Recanalisation Acute Computed Tomography in Ischaemic Stroke Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360670</a>	Population
1791	NCT01745692	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow University of Edinburgh Newcastle University. 2015 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745692</a>	Population
1792	NCT02814409	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow University of Edinburgh Oxford University Hospitals NHS Trust. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814409</a>	Population
1793	NCT03989869	NHS Lothian Karolinska Institutet University of Edinburgh. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Very Early Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989869</a>	Population
1794	NCT02303717	NHS National Waiting Times Centre Board Boston Scientific Corporation Venn Life Sciences Cardialysis B.V.Diagram B.V.. 2014 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Xience Versus Synergy in Left Main PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303717</a>	Population
1795	NCT01717573	NHS National Waiting Times Centre Board British Heart Foundation University of Glasgow Health Sciences Scotland Chief Scientist Office SG. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Deferred Stent Trial in STEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717573</a>	Population
1796	NCT02072850	NHS National Waiting Times Centre Board Siemens Healthcare Diagnostics Inc British Heart Foundation. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Detection and Significance of Heart Injury in ST Elevation Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072850</a>	Population
1797	NCT02073422	NHS National Waiting Times Centre Board University of Glasgow British Heart Foundation NHS Lanarkshire NHS Greater Glasgow and Clyde. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: FAMOUS-NSTEMI MRI Sub-Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073422</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1798	NCT00097123	NICHD Global Network for Women's and Children's Health Global Network for Women's and Children's Health Research Bill and Melinda Gates Foundation John E.Fogarty International Center (FIC) National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: RCT of Misoprostol for Postpartum Hemorrhage in India. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097123</a>	Population
1799	NCT00233324	NICHD Neonatal Research Network National Heart LaBINNCfRRNEKSNIoCHaHDN. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233324</a>	Population
1800	NCT03433144	Nick Emanuele Nova Scotia Health Authority. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: The Effects of Tranexamic Acid on Blood Loss During Orthognathic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433144</a>	Population
1801	NCT02880878	Nico Corporation Emory University. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: ENRICH: Early MiNimally-invasive Removal of IntraCerebral Hemorrhage (ICH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880878</a>	Population
1802	NCT02458157	Nordsjaellands Hospital Rigshospitalet DAUH. 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Forced Fluid Removal in High Risk Acute Kidney Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458157</a>	Population
1803	NCT03150667	North Texas Veterans Healthcare System. 2018 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Treatment Effectiveness of Guideline Indicated APT for ACS in Patients With CKD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150667</a>	Population
1804	NCT03279276	Northern Orthopaedic Division D. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Selecting the Right Hip Prosthesis for Young Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279276</a>	Population
1805	NCT01866943	Northwell Health. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Role of Topical Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866943</a>	Population
1806	NCT00423683	Northwell Health GlaxoSmithKline. 2016 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Anticoagulation and Inferior Vena Cava Filters in Cancer Patients With a Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423683</a>	Population
1807	NCT02634918	Northwell Health National Cancer Institute (NCI) University of California SD. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634918</a>	Population
1808	NCT00867386	Northwestern University. 2014 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Desensitization for Highly Sensitized Recipients of Pancreas Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867386</a>	Population
1809	NCT00462839	Northwestern University. 2014 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Accuracy of Blood Loss Estimation After Vaginal Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462839</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1810	NCT00456547	Northwestern University. 2014 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Coagulation Factor Changes Associated With Postpartum Hysterectomies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456547</a>	Population
1811	NCT00363038	Northwestern University. 2014 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Effects of Topical Vitamin K, Vitamin K and Retinol, and Arnica on Post-Laser Bruising. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363038</a>	Population
1812	NCT02911831	Northwestern University. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: IV Tranexamic Acid Prior to Hysterectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911831</a>	Population
1813	NCT01728636	Northwestern University. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: The Use of Tranexamic Acid to Reduce Perioperative Blood Loss During High Risk Spine Fusion Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728636</a>	Population
1814	NCT01529983	Northwestern University. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Fractional Laser vs. Ultrasound for Periorbital Wrinkles. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529983</a>	Population
1815	NCT00787722	Northwestern University. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Transplant in Devic's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787722</a>	Population
1816	NCT01898247	Northwestern University Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Use of Simulation-Based Mastery Learning for Thoracentesis to Improve Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898247</a>	Population
1817	NCT01407952	Northwestern University Microvention I. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407952</a>	Population
1818	NCT02256657	Northwestern University National Heart LaBIN. 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Study of a Quality Improvement Toolkit in Kerala, India, Among Hospitals Treating Acute Coronary Syndrome Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256657</a>	Population
1819	NCT01706146	Northwestern University National Heart LaBINM. 2016 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Rhythm Evaluation for AntiCoagulation With Continuous Monitoring. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706146</a>	Population
1820	NCT00961532	Northwestern University Northwestern Memorial Hospital. 2014 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Improving Platelet Activity for Cerebral Hemorrhage Treatment - DDAVP Proof of Concept. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961532</a>	Population
1821	NCT03973372	Northwestern University University of California SFShUoWMUoFUoASUCUWMCoCUBSa. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: ALTA TIPS: A 5-year Longitudinal Observational Study of Patients With Cirrhosis Undergoing TIPS Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973372</a>	Population
1822	NCT03158259	Norwegian Air Ambulance Foundation Ostfold Hospital Trust University of Oslo Oslo University Hospital. 2018 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Prehospital Advanced Diagnostics and Treatment of Acute Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158259</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1823	NCT01467206	Norwegian University of Science and Technology St.Olavs Hospital Asker & Baerum Hospital The Research Council of Norway Helse Midt-Norge. 2018 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Life After Stroke - the LAST Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467206</a>	Population
1824	NCT01623531	Nova Scotia Health Authority. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Prospective Double Blinded Randomized Control Study of the Use of Fibrinogen in High-Risk Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623531</a>	Population
1825	NCT00245375	Nova Scotia Health Authority McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals aDoMI. 2008 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing Combination Therapy of Acetaminophen Plus Ibuprofen Versus Tylenol #3 for the Treatment of Pain After Outpatient Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245375</a>	Population
1826	NCT00868179	Nova Scotia Health Authority Ross K Leighton MD FRCSC. 2015 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Cohort Study With 100 Subjects Having a Primary Total Knee Replacement, Taking Pradax Post Discharge for Ten Days. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868179</a>	Population
1827	NCT03100032	Novadip Biosciences. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Effectiveness of NVD-001 for the Treatment of Low Grade Degenerative Lumbar Spondylolisthesis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100032</a>	Population
1828	NCT01172548	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Evaluation of Two Year Imatinib Treatment in Adjuvant Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172548</a>	Population
1829	NCT01440374	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Three-part Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440374</a>	Population
1830	NCT01972789	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Comparison of Treatment Regimens Using Ranibizumab: Intensive (Resolution of Intra- and Sub-retinal Fluid) vs Relaxed (Resolution of Primarily Intra-retinal Fluid) Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972789</a>	Population
1831	NCT02474082	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Study of Secukinumab Compared to Fumaderm in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082</a>	Population
1832	NCT02158936	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Eltrombopag or Placebo in Combination With Azacitidine in Subjects With International Prognostic Scoring System (IPSS) Intermediate-1, Intermediate-2 or High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158936</a>	Population
1833	NCT01762761	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag Phase III Study In Chinese Chronic ITP Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762761</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1834	NCT02435212	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Treatment Compliance, Efficacy and Safety of an Improved Deferasirox Formulation (Granules) in Pediatric Patients (2-<18 Years Old) With Iron Overload. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435212</a>	Population
1835	NCT03372083	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Crushed Deferasirox Film Coated Tablets in Pediatric Patients With Transfusional Hemosiderosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372083</a>	Population
1836	NCT00323570	Novo Nordisk A/S. 2012 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Bleeding Due to Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323570</a>	Population
1837	NCT01285089	Novo Nordisk A/S. 2014 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Use of NovoSeven $\tau$ « for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285089</a>	Population
1838	NCT02084810	Novo Nordisk A/S. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven $\tau$ « in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084810</a>	Population
1839	NCT00184548	Novo Nordisk A/S. 2014 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184548</a>	Population
1840	NCT01312636	Novo Nordisk A/S. 2014 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study on Safety and Efficacy of NovoSeven $\tau$ « in Subjects With Congenital FVII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312636</a>	Population
1841	NCT01949792	Novo Nordisk A/S. 2014 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792</a>	Population
1842	NCT01234545	Novo Nordisk A/S. 2014 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven $\tau$ « in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545</a>	Population
1843	NCT01476423	Novo Nordisk A/S. 2014 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Observational Registry of the Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476423</a>	Population
1844	NCT01220141	Novo Nordisk A/S. 2015 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven $\tau$ « in Patients With Haemophilia A or B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141</a>	Population
1845	NCT01562457	Novo Nordisk A/S. 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562457</a>	Population
1846	NCT00951873	Novo Nordisk A/S. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951873</a>	
1847	NCT00922792	Novo Nordisk A/S. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792</a>	Population
1848	NCT00853086	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven <sup>®</sup> in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853086</a>	Population
1849	NCT00710619	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619</a>	Population
1850	NCT00266006	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Factor VIIa in Acute Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266006</a>	Population
1851	NCT01561950	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers Treated for Punch Biopsy Mediated Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561950</a>	Population
1852	NCT01561924	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924</a>	Population
1853	NCT01561937	Novo Nordisk A/S. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Use of Activated Recombinant Human Factor VII to Reduce Bleeding Caused by Warfarin Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561937</a>	Population
1854	NCT00697320	Novo Nordisk A/S. 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven <sup>®</sup> During 'Real-life' Usage in Germany. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320</a>	Population
1855	NCT00882778	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882778</a>	Population
1856	NCT01601613	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Dengue Haemorrhagic Fever. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601613</a>	Population
1857	NCT01562158	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Activated Recombinant Human Factor VII in Treatment of Bleeding in Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562158</a>	Population
1858	NCT00703911	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Observational Registry of NovoSeven <sup>®</sup> Used as On-demand Treatment of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911</a>	
1859	NCT01562574	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Activated Recombinant Human Factor VII Following Cardiac Bypass Surgery for Paediatric Congenital Heart Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562574</a>	Population
1860	NCT00104455	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Dose Response to Recombinant Factor VIIa When Administered for Bleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104455</a>	Population
1861	NCT00108758	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy of NovoSeven $\Gamma$ « in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108758</a>	Population
1862	NCT00571584	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571584</a>	Population
1863	NCT01562587	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven $\Gamma$ « in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non-Bleeding State. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587</a>	Population
1864	NCT00127283	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa in Acute Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127283</a>	Population
1865	NCT01561391	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391</a>	Population
1866	NCT01566786	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Acute Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566786</a>	Population
1867	NCT00123591	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Efficacy of Recombinant Activated Factor VII in Subjects With Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123591</a>	Population
1868	NCT01779921	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779921</a>	Population
1869	NCT00108797	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Trial of NovoSeven $\Gamma$ « in Haemophilia - Joint Bleeds. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108797</a>	Population
1870	NCT00154427	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Use of Activated Recombinant Human Factor VII in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154427</a>	Population
1871	NCT01601457	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Activated Recombinant Human Factor VII in Pelvic-acetabular Fracture Reconstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601457</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1872	NCT01563523	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Activated Recombinant Human Factor VII in Severely Injured Trauma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563523</a>	Population
1873	NCT01563458	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563458</a>	Population
1874	NCT01563445	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII for Preventing Early Hematoma Growth in Acute Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563445</a>	Population
1875	NCT01563471	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563471</a>	Population
1876	NCT00154492	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Use of NovoSeven $\gamma$ in Active Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154492</a>	Population
1877	NCT01561417	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of NovoSeven $\gamma$ and a NovoSeven $\gamma$ Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561417</a>	Population
1878	NCT00956345	Novo Nordisk A/S. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345</a>	Population
1879	NCT00184795	Novo Nordisk A/S. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Bleed Free Treatment of Menopausal Symptoms With New Ultra Low Dose Hormonal Combinations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184795</a>	Population
1880	NCT01579955	Novo Nordisk A/S. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven $\gamma$ Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955</a>	Population
1881	NCT01579968	Novo Nordisk A/S. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven $\gamma$ Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968</a>	Population
1882	NCT01564563	Novo Nordisk A/S. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Activated Recombinant Human Factor VII in Treatment of Bleeding in Patients Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564563</a>	Population
1883	NCT00486278	Novo Nordisk A/S. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486278</a>	Population
1884	NCT01392547	Novo Nordisk A/S. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Haemophilia and Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392547</a>	
1885	NCT01876745	Novo Nordisk A/S. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Efficacy of NovoSeven <sup>®</sup> in Patients With Glanzmann's Thrombasthenia in Japan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876745</a>	Population
1886	NCT01333111	Novo Nordisk A/S. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111</a>	Population
1887	NCT01395810	Novo Nordisk A/S. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810</a>	Population
1888	NCT00951405	Novo Nordisk A/S. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405</a>	Population
1889	NCT03075670	Novo Nordisk A/S. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX <sup>®</sup> in Patients With Haemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670</a>	Population
1890	NCT02541942	Novo Nordisk A/S. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept <sup>®</sup> Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541942</a>	Population
1891	NCT01493778	Novo Nordisk A/S. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778</a>	Population
1892	NCT01467427	Novo Nordisk A/S. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427</a>	Population
1893	NCT03528551	Novo Nordisk A/S. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: A Research Study Looking at How a Factor VIII Medicine Called Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) Works in People With Haemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528551</a>	Population
1894	NCT02141074	Novo Nordisk A/S. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074</a>	Population
1895	NCT03741881	Novo Nordisk A/S. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer <sup>®</sup> 6). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741881</a>	Population
1896	NCT01862367	Novo Nordisk A/S. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Use of rFXIII in Treatment of Congenital FXIII Deficiency, a Prospective Multi-	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		centre Observational Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862367</a>	
1897	NCT02269449	NPO International TRI Network European Cardiovascular Research Center Duke Clinical Research Institute. 2014 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Radial Artery Patency and Bleeding, Efficacy, Adverse event Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269449</a>	Population
1898	NCT02953392	NYU College of Dentistry. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Implant-Abutment Interface Design on Bone and Soft Tissue Levels Around Implants Placed Using Different Transcrestal Sinus Floor Elevation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953392</a>	Population
1899	NCT02410655	NYU Langone Health. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: An Evidence Based Protocol for Oxytocin Administration in Vaginal Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410655</a>	Population
1900	NCT00958581	NYU Langone Health. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid (TXA) Versus Epsilon Aminocaproic Acid (EACA) Versus Placebo for Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958581</a>	Population
1901	NCT03631355	NYU Langone Health. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Reducing Hemarthrosis in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With BTB Autograft by the Administration of Intravenous Tranexamic Acid: A Double-Blind Randomized Control Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631355</a>	Population
1902	NCT03606109	NYU Langone Health. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Reducing Hemarthrosis in High Tibial Osteotomy and Tibial Tubercle Osteotomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606109</a>	Population
1903	NCT01837069	NYU Langone Health. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Risk Factor Control Before Orthopedic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837069</a>	Population
1904	NCT02266433	NYU Langone Health. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Versus Ketorolac Injection for the Treatment of Local Inflammatory Hand and Upper Extremity Disorders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266433</a>	Population
1905	NCT02106429	NYU Langone Health National Institutes of Health (NIH) National Heart LaBIN. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Platelet Activity in Vascular Surgery and Cardiovascular Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106429</a>	Population
1906	NCT03825939	NYU Langone Health Winthrop University Hospital. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Use of Tranexamic Acid (TXA) in Total Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825939</a>	Population
1907	NCT03369262	ObsEva SA Scope International IQVIA Cytel Inc.. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: PoC Study of OBE022 in Threatened Preterm Labour. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369262</a>	Population
1908	NCT01442207	Obstetrix Medical Group Mednax Center for Research EQaS. 2014 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Cerclage for Prevention on Preterm Birth in Women With Placenta Previa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442207</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1909	NCT01602419	Octapharma. 2018 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Surveillance of Safety and Efficacy of Wilate in Patients With Von Willebrand Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602419</a>	Population
1910	NCT02037373	Octapharma. 2018 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety of Octaplas Versus Plasma in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037373</a>	Population
1911	NCT03656640	Octapharma. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Safety and Efficacy of Gammanorm $\gamma$ in Autoimmune Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656640</a>	Population
1912	NCT01938404	Octapharma. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Octaplas Adult TTP Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938404</a>	Population
1913	NCT03344003	Octapharma. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a>	Population
1914	NCT03695978	Octapharma. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety & Utilisation of Nuwiq, Octanate and Wilate in Previously Untreated & Minimally Treated Haemophilia A Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695978</a>	Population
1915	NCT03369314	Octapharma. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Observational Study of the Use of octaplasLG $\gamma$ . <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369314</a>	Population
1916	NCT02740335	Octapharma. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Study of Octaplex, a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) and Beriplex $\gamma$ P/N (Kcentra) for the Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) Induced Anticoagulation in Patients Needing Urgent Surgery With Significant Bleeding Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740335</a>	Population
1917	NCT03320603	Octapharma. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Use of Prothrombin Complex Concentrate in Patients Admitted in Emergency Care Units for Severe Bleeding While Receiving Oral Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320603</a>	Publikationstyp
1918	NCT01869933	OcuCure Therapeutics I. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Phase I Study Assessing the Ocular and Systemic Safety and Tolerability of OC-10X. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869933</a>	Population
1919	NCT01589250	Odense University Hospital. 2012 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Risk Scoring Systems in Upper GI-haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589250</a>	Population
1920	NCT02232672	Odense University Hospital. 2017 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Choline PET/CT vs. MeAIB PET/CT in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232672</a>	Population
1921	NCT03602807	Odense University Hospital. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Effect of Low-Energy Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT) on the Renal Allograft in Transplant Recipients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602807</a>	Population
1922	NCT02232724	Odense University Hospital. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Choline PET/CT vs. Dual Time Point FDG PET/CT in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232724</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1923	NCT03667885	Odense University Hospital. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Non-Invasive Diagnostics of Small Renal Masses. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03667885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03667885</a>	Population
1924	NCT03143335	Odense University Hospital Lillebaelt Hospital Vejle Sykehuset Telemark. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Direct to Implant Breast Reconstruction Based Pre- or Retropectoral. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143335</a>	Population
1925	NCT03113006	Odense University Hospital University of Southern Denmark Velux Fonden. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: The Individually-Marked Panretinal Laser photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy Study (TREAT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113006</a>	Population
1926	NCT02407379	Odontostomatologic Laser Therapy Center Fl. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Diode Laser and SRP in Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407379</a>	Population
1927	NCT00319878	Office of Rare Diseases (ORD) Rare Diseases Clinical Research Network. 2008 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Sirolimus and Cyclosporine for Treatment-Resistant Aplastic Anemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319878</a>	Population
1928	NCT02989155	Ohio State University. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Use and Blood Loss in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989155</a>	Population
1929	NCT02740374	Ohio State University. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Thromboelastometry (ROTEM) During Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740374</a>	Population
1930	NCT00713193	Ohio State University Food and Drug Administration (FDA). 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Study of Cyclosporine or Corticosteroids as an Adjunct to Plasma Exchange in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713193</a>	Population
1931	NCT03174431	Ohio State University University of North Carolina CH. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Continence Pessary Versus Disposable Intravaginal Device Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174431</a>	Population
1932	NCT03960177	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Glucarpidase After High-Dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960177</a>	Population
1933	NCT00994994	Okayama University. 2009 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Pediatric Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994994</a>	Population
1934	NCT00598130	OMRIX Biopharmaceuticals. 2009 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Hemostatic Efficacy of Fibrin Fleece in Partial Nephrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598130</a>	Population
1935	NCT02259114	Oncoethix GmbH. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Dose-Finding Study of MK-8628, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Adults With	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Selected Advanced Solid Tumors (MK-8628-003). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259114</a>	
1936	NCT01241500	Onconova Therapeutics ITLaLS. 2018 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Study of ON 01910.Na in Refractory Myelodysplastic Syndrome Patients With Excess Blasts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241500</a>	Population
1937	NCT03799822	Onze Lieve Vrouw Hospital. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Effect on Calcification of Replacing Warfarin by Rivaroxaban With or Without Vit K2 Supplements in HD; Extension Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799822</a>	Population
1938	NCT02610933	Onze Lieve Vrouw Hospital. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Effect on Vascular Calcification of Replacing Warfarin by Rivaroxaban With or Without VitK2 in Hemodialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610933</a>	Population
1939	NCT02418793	Opko Biologics. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793</a>	Population
1940	NCT01048658	Oregon Health and Science University. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Sevoflurane as an Anesthetic During Dilatation and Evacuation Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048658</a>	Population
1941	NCT01712035	Oregon Health and Science University. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Neovascular Age-related Macular Degeneration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712035</a>	Population
1942	NCT02342444	Oregon Health and Science University. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Lovenox 30 mg Twice Daily (BID) Versus 40 mg Once Daily (QD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342444</a>	Population
1943	NCT02279199	Oregon Health and Science University. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279199</a>	Population
1944	NCT02577614	Oregon Health and Science University. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614</a>	Population
1945	NCT02751645	Oregon Health and Science University The Gerber Foundation. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Acute Normovolemic Hemodilution in Pediatric Cardiac Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751645</a>	Population
1946	NCT02024373	Oriental Neurosurgery Evidence-Based-Study Team. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Effect and Safety Study of Atorvastatin to Treat Chronic Subdural Hematoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024373</a>	Population
1947	NCT01636414	OrthoCarolina Research Institute I. 2016 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Reinfusion Drains vs Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636414</a>	Population
1948	NCT01094886	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs LB. 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Switching Drug Therapy for the Prevention of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Blood Clot Formation From Enoxaparin to Rivaroxaban After Orthopedic Surgery for Either Total Hip or Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094886</a>	
1949	NCT02393963	Orthopaedic Innovation Centre. 2017 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Intra-articular Tranexamic Acid in the Reduction of Blood Transfusions in Primary Total Hip and Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393963</a>	Population
1950	NCT00257751	Oslo University Hospital. 2011 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Different Regimen of Aprotinine(Trasylol) Administration in Patients Receiving Antiplatelet Therapy With Clopidogrel (Plavix). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257751</a>	Population
1951	NCT01800435	Oslo University Hospital. 2013 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435</a>	Population
1952	NCT03353259	Oslo University Hospital. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Tocilizumab (RoActemra) and Tranexamic Acid (Cyclokapron) Used as Adjuncts to Chronic Subdural Hematoma Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353259</a>	Population
1953	NCT03627559	Oslo University Hospital. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Early Detection of Anastomotic Leakage by Microdialysis Catheters. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627559</a>	Population
1954	NCT03209830	Oslo University Hospital G   Åteberg University Sahlgrenska University Hospital S. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Pharmaceutical Treatment of Fatigue After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209830</a>	Population
1955	NCT03899961	Oslo University Hospital University Hospital A. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Carbetocin Myocardium Trial 2014 Part 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899961</a>	Population
1956	NCT03862651	Ospedale Santa Croce-Carle Cuneo. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Maintenance Of aNtiplatElet Therapy in Patients With Coronary Stenting Undergoing Surgery (MONET BRIDGE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862651</a>	Population
1957	NCT01168024	Osprey Medical I. 2016 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Contrast Media Reduction and Removal in Patients With Chronic Kidney Disease (CKD) (PRESERV). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168024</a>	Population
1958	NCT00303082	Oswaldo Cruz Foundation Ministry of Health B. 2011 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Probiotics for the Prevention of Premature Birth and Neonatal Related Morbidity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303082</a>	Population
1959	NCT00827346	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2011 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Platelet Function Monitoring in Patients Treated With Clopidogrel at the Time of Primary Percutaneous Coronary Angioplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827346</a>	Population
1960	NCT02054663	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2015 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Transition From Ticagrelor to Clopidogrel	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Following Acute Coronary Syndrome: To Bolus or Not?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054663</a>	
1961	NCT03224923	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: A Novel Strategy For Personalized Long-Term Dual Antiplatelet Therapy (RAPID EXTEND). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224923</a>	Population
1962	NCT03630055	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban Post-Transradial Access for the Prevention of Radial Artery Occlusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630055</a>	Intervention
1963	NCT03729401	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Personalization of Long-Term Antiplatelet Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729401</a>	Population
1964	NCT03331484	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy Of Rivaroxaban and Ticagrelor for Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331484</a>	Intervention
1965	NCT01398254	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Femoral Versus Radial Access for Primary PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398254</a>	Population
1966	NCT02011568	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Mild Versus Moderate Therapeutic Hypothermia in Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011568</a>	Population
1967	NCT00800137	Ottawa Heart Institute Research Corporation Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800137</a>	Population
1968	NCT02044146	Ottawa Heart Institute Research Corporation Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Pharmacodynamic Study of a Personalized Strategy for P2Y12 Inhibition Versus Ticagrelor in Reducing Ischemic and Bleeding Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044146</a>	Population
1969	NCT02668562	Ottawa Heart Institute Research Corporation Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Among Patients With Acute Coronary Syndromes Initially on Ticagrelor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668562</a>	Population
1970	NCT02168829	Ottawa Heart Institute Research Corporation Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Bayer Biotronik Canada Inc. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168829</a>	Intervention
1971	NCT00246779	Ottawa Heart Institute Research Corporation Heart and Stroke Foundation of Canada. 2007 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effect of Blinding in a Trial of Blood Filtration During Heart Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246779</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1972	NCT00228423	Ottawa Heart Institute Research Corporation Sanofi Bristol-Myers Squibb. 2016 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Trial of Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228423</a>	Population
1973	NCT01184300	Ottawa Heart Institute Research Corporation Spartan Bioscience Inc.. 2011 Nov 11. ClinicalTrials.gov: ReAssessment of Anti-Platelet Therapy Using an InDIVidualized Strategy Based on GENetic Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184300</a>	Population
1974	NCT00302965	Ottawa Hospital Research Institute. 2008 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Plasma Transfusions in Critical Care Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302965</a>	Population
1975	NCT00794755	Ottawa Hospital Research Institute. 2011 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Low Dose Supplementation to Improve Anticoagulation Control With Oral Vitamin K as an Adjuvant to Warfarin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794755</a>	Population
1976	NCT02066597	Ottawa Hospital Research Institute. 2015 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Single Session Percutaneous Mechanical Thrombectomy for the Treatment of Ilio-femoral Deep Vein Thrombosis: A Preliminary Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066597</a>	Population
1977	NCT02615366	Ottawa Hospital Research Institute. 2016 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Bleeding in Breast Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615366</a>	Population
1978	NCT01455831	Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Extended Peri-operative Tinzaparin to Improve Disease-free Survival in Patients With Resectable Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455831</a>	Population
1979	NCT03651154	Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Hypovolemic Phlebotomy to Reduce Blood Transfusions in Major Hepatic Resections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651154</a>	Population
1980	NCT02548910	Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Phlebotomy to Prevent Blood Loss in Major Hepatic Resections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548910</a>	Population
1981	NCT02650791	Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Platelet Transfusion Requirements in Hematopoietic Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650791</a>	Population
1982	NCT00967304	Ottawa Hospital Research Institute BioM@trieux Centre Hospitalier R@gional et Universitaire de Brest. 2016 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Decision Rule Validation Study to Predict Low Recurrent Risk in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967304</a>	Population
1983	NCT01187394	Ottawa Hospital Research Institute Canadian Blood Services Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Plasma Utilization Following Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187394</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1984	NCT02559856	Ottawa Hospital Research Institute Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Comparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559856</a>	Intervention
1985	NCT03266783	Ottawa Hospital Research Institute Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Comparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266783</a>	Intervention
1986	NCT01869413	Ottawa Hospital Research Institute Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Dalhousie University McGill University Health Center Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Laval University University of Western Ontario CU. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid During Cystectomy Trial (TACT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869413</a>	Population
1987	NCT01920763	Ottawa Hospital Research Institute The Ottawa Hospital. 2014 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Safety and Outcomes After Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920763</a>	Population
1988	NCT02260622	Ottawa Hospital Research Institute The Ottawa Hospital. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Examine the Use of Rivaroxaban After Angioplasty for Critical Limb Ischemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260622</a>	Intervention
1989	NCT03038425	Ottawa Hospital Research Institute The Ottawa Hospital Academic Medical Association. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Does Continuous Adductor Canal Nerve Block Improve the Quality of Recovery for Outpatient Total Knee Arthroplasty Patients?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038425</a>	Population
1990	NCT01455818	Ottawa Hospital Research Institute University Hospital B. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Withholding Anticoagulation in Patients With Subsegmental PE Who Have a Negative Serial Bilateral Lower Extremity Ultrasound. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455818</a>	Population
1991	NCT01818765	Oxford University Hospitals NHS Trust National Institute for Health Research UKHRU. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Interventricular Septal Puncture for Cardiac Resynchronization Therapy to Treat Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818765</a>	Population
1992	NCT02931409	Péterfy Sándor Hospital Szeged University. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Intraoperative PEEP Optimization: Effects on Postoperative Pulmonary Complications and Inflammatory Response. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931409</a>	Population
1993	NCT02685618	Pär Johansson Rigshospitalet D. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Endothelial Dysfunction in Resuscitated Cardiac Arrest. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685618</a>	Population
1994	NCT03988309	Pacific Edge Limited. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: The Cxbladder Hematuria Clinical Utility Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988309</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1995	NCT02922582	Pacira Pharmaceuticals I. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study of Local Administration of DepoTXA for Reduced Bleeding in Subjects Undergoing TKA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922582</a>	Population
1996	NCT00638781	PAION Deutschland GmbH. 2008 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638781</a>	Population
1997	NCT03532594	Papworth Hospital NHS Foundation Trust Austin Health. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Algorithmic Protamine Dosing for Reversal of Heparin After Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532594</a>	Population
1998	NCT03420638	Paul Hoff St.Joseph Mercy Ann Arbor Saint Joseph Mercy Health System. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: EXPAREL Post-tonsillectomy Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420638</a>	Population
1999	NCT00912119	Paul Stricker Children's Anesthesiology Associates LTBaJELMFACHoP. 2012 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Amicar Pharmacokinetics of Children Having Craniofacial Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912119</a>	Population
2000	NCT01670305	Paulista University. 2013 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Photodynamic Therapy and Periodontal Therapy. A Clinical, Microbiological and Immunoenzymatic Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670305</a>	Population
2001	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation Lund University Hospital. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119</a>	Population
2002	NCT03469856	Pedro A.Lemos Imperial College London Cardialysis B.V.InCor Heart Institute. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Acetyl Salicylic Elimination Trial: The ASET Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469856</a>	Population
2003	NCT01799070	Peking Union Medical College Hospital. 2013 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Accuracy of TCD Monitoring in Predicting Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Endarterectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799070</a>	Population
2004	NCT03011866	Peking Union Medical College Hospital. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Reducing Gross Hemorrhage and Transfusions of Spine Surgeries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011866</a>	Population
2005	NCT03230994	Peking Union Medical College Hospital. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Cooperative Adenomyosis Network. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230994</a>	Population
2006	NCT03183479	Peking Union Medical College Hospital. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: The Effects of Fibrinogen Concentrate Infusion on Blood Loss and Allogeneic Blood Conservation in Scoliosis Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183479</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2007	NCT01652625	Peking University. 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Yunnan Baiyao on Minor Recurrent Aphthous Stomatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652625</a>	Population
2008	NCT02647255	Peking University First Hospital. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Trial of Plasma Exchange for Severe Crescentic IgA Nephropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647255</a>	Population
2009	NCT01509937	Peking University First Hospital Fresenius Medical Care (Shanghai) Co. L. 2015 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Body Composition Monitor(BCM) Guided Fluid Management in Maintenance Hemodialysis (MHD) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509937</a>	Population
2010	NCT01987791	Peking University People's Hospital. 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Observation Study of Prednisone and Cyclosporine in Treatment of Thrombocytopenia in Hepatitis B Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987791</a>	Population
2011	NCT02740400	Peking University People's Hospital. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Comparison Between EBUS-GS and CT-guided Lung Biopsy in Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740400</a>	Population
2012	NCT03358654	Peking University People's Hospital. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Evaluating Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells From Umbilical Cord. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358654</a>	Population
2013	NCT03357770	Peking University People's Hospital. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: The Maximum Tolerated Dose of Mesenchymal Stem Cells From Umbilical Cord. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357770</a>	Population
2014	NCT03407131	Peking University People's Hospital. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Internal Fixation or Joint Replacement Therapy for Aged Hip Fracture Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407131</a>	Population
2015	NCT03460808	Peking University People's Hospital. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: The Combination of Atorvastatin, Acetylcysteine and Danazol as the Treatment of Steroid-resistant/Relapse Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460808</a>	Population
2016	NCT03130946	Peking University People's Hospital. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Two Types of Biopsy in Suspicious Axillary Lymph Nodes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130946</a>	Population
2017	NCT02645877	Peking University People's Hospital Beijing Emergency Center Beijing Red Cross Emergency Center. 2016 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Trends of the Pre-hospital Emergency Care Spectrum in Beijing From 2005 to 2014: A Retrospective Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645877</a>	Population
2018	NCT03304288	Peking University People's Hospital Beijing Hospital Navy General Hospital BBTH. 2017 Okt 10. ClinicalTrials.gov: The Combination of Low-dose Rituximab and ATRA as the Treatment of Steroid-	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		resistant/Relapse Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304288</a>	
2019	NCT01667263	Peking University People's Hospital Beijing Municipal Science & Technology Commission Beijing Hospital Qilu Hospital of Shandong University Navy General Hospital BBTH. 2017 Sep 7. ClinicalTrials.gov: The Combination of ATRA and Danazol as Second-line Treatment in Adult Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667263</a>	Population
2020	NCT02569268	Peking University Shougang Hospital Peking University Third Hospital Peking University Health Science Center Beijing Municipal Science & Technology Commission Chinese National Natural Science Foundation Commission Ministry of Education of the China Nation. 2016 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569268</a>	Population
2021	NCT02590081	Penang Hospital MMoHM. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Sodium Rinsing Fluid on Blood Pressure and Interdialytic Weight Change in Hemodialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590081</a>	Population
2022	NCT00963989	Penumbra Inc.. 2016 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Imaging Guided Patient Selection for Interventional Revascularization Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963989</a>	Population
2023	NCT01193569	Penumbra Inc.. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Survival and Outcome After Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193569</a>	Population
2024	NCT01465841	Penumbra Inc.. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Study of the Penumbra Coil 400 System to Treat Aneurysm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465841</a>	Population
2025	NCT01092819	Penumbra Inc.. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Assess the Acute Safety and Functional Outcome and Recovery After STROKE: The FIRST Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092819</a>	Population
2026	NCT03342664	Penumbra Inc.. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: MIND: Artemis in the Removal of Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342664</a>	Population
2027	NCT02706197	Periannan Kuppasamy National Cancer Institute (NCI) Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Oxygen Measurements in Subcutaneous Tumors by EPR Oximetry Using OxyChip. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706197</a>	Population
2028	NCT01488565	Peter MacCallum Cancer Centre AGCC. 2016 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Pilot Study of Azacitidine in Myelodysplastic Syndromes (MDS) / Acute Myeloid Leukaemia (AML), With Eltrombopag Support for Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488565</a>	Population
2029	NCT01500538	Peter MacCallum Cancer Centre AGMS&DC. 2016 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Oral Vorinostat Plus Oral Eltrombopag Support in Patients With Lymphoma (VEIL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500538</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2030	NCT01245387	Pfizer. 2011 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Observational Study Of The Long-Term Effect Of Macugen In Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245387</a>	Population
2031	NCT00824564	Pfizer. 2011 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study Of Tranexamic Acid For The Reduction Of Blood Loss In Patients Undergoing Surgery For Long Bone Fracture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824564</a>	Population
2032	NCT00364182	Pfizer. 2011 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182</a>	Population
2033	NCT00765063	Pfizer. 2012 Jan 13. ClinicalTrials.gov: The Effect Of Fragmin In The Treatment Of Neuroischaemic Foot Ulcers In Diabetic Patients (A6301086). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765063</a>	Population
2034	NCT00827931	Pfizer. 2012 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Study Of Tranexamic Acid For The Reduction Of Blood Loss In Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827931</a>	Population
2035	NCT01207583	Pfizer. 2012 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Prevenar (PCV-7) Post-Licensure Safety Study In Russia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207583</a>	Population
2036	NCT00460408	Pfizer. 2012 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Ocular Safety Of Patients Receiving Macugen For Neovascular Age Related Macular Degeneration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460408</a>	Population
2037	NCT00195260	Pfizer. 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Advanced Malignant Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195260</a>	Population
2038	NCT00787202	Pfizer. 2013 Apr 16. ClinicalTrials.gov: A Study To Investigate The Safety And Efficacy Of CP- 690,550 In Patients With Moderate And Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787202</a>	Population
2039	NCT00484185	Pfizer. 2013 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484185</a>	Population
2040	NCT00835068	Pfizer. 2014 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835068</a>	Population
2041	NCT01276639	Pfizer. 2014 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A One-Year Study To Evaluate The Effects And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276639</a>	Population
2042	NCT01309737	Pfizer. 2014 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A One-Year Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of CP-690,550 For Patients With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309737</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2043	NCT01335061	Pfizer. 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061</a>	Population
2044	NCT01458951	Pfizer. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458951</a>	Population
2045	NCT01465763	Pfizer. 2016 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465763</a>	Population
2046	NCT00868530	Pfizer. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530</a>	Population
2047	NCT02336178	Pfizer. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178</a>	Population
2048	NCT01154231	Pfizer. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: BeneFIX Drug Use Results Survey [All-Case Surveillance]. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154231</a>	Population
2049	NCT00714415	Pfizer. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Registry For Patients Treated With BeneFix In Usual Care Setting In Germany. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714415</a>	Population
2050	NCT00662831	Pfizer. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study Of The Effect Of Fragmin In The Treatment Of Neuroischaemic Foot Ulcers In Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662831</a>	Population
2051	NCT01891669	Pfizer. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of PF-06263507 In Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891669</a>	Population
2052	NCT02732938	Pfizer. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Ph1b/2 Study of PF-04136309 in Combination With Gem/Nab-P in First-line Metastatic Pancreatic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732938</a>	Population
2053	NCT02129205	Pfizer. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of PF-06650808 in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129205</a>	Population
2054	NCT02740413	Pfizer. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413</a>	Population
2055	NCT01180049	Pfizer. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Comparison Of 2 Doses Of Temezirolimus (Torisel) In Patients With Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180049</a>	Population
2056	NCT01970865	Pfizer. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2057	NCT03307980	Pfizer. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307980</a>	Population
2058	NCT01684215	Pfizer. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684215</a>	Population
2059	NCT03861273	Pfizer. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males With Moderately Severe to Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861273</a>	Population
2060	NCT01999972	Pfizer. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999972</a>	Population
2061	NCT03831880	Pfizer. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Patient Perception of Treatment Burden in Weekly Versus Daily Growth Hormone Injections in Children With GHD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831880</a>	Population
2062	NCT03938792	Pfizer. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Patients With Severe Hemophilia A or B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938792</a>	Population
2063	NCT03587116	Pfizer. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:CÖñ2%). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587116</a>	Population
2064	NCT01597193	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Incurable Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597193</a>	Population
2065	NCT01240915	Pfizer Athersys I. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study To Investigate The Safety And Possible Clinical Benefit Of Multistem(r) In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240915</a>	Population
2066	NCT00852397	Pfizer Bristol-Myers Squibb. 2013 Aug 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852397</a>	Intervention
2067	NCT02100228	Pfizer Bristol-Myers Squibb. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study Of The Blood Thinner, Apixaban, For Patients Who Have An Abnormal Heart Rhythm (Atrial Fibrillation) And Expected To Have Treatment To Put Them Back Into A Normal Heart Rhythm (Cardioversion). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100228</a>	Population
2068	NCT02464969	Pfizer Bristol-Myers Squibb. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Apixaban for the Acute Treatment of Venous Thromboembolism in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464969</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2069	NCT02444793	Pfizer Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of PF-05082566 In Combination With Mogamulizumab In Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444793</a>	Population
2070	NCT01564784	Pfizer UCB Pharma. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784</a>	Population
2071	NCT01895218	Pharmacosmos A/S BioStata. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Treatment of Women After Postpartum Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895218</a>	Population
2072	NCT03673605	PharmEvo Pvt Ltd. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Rivaroxiban Compare With Vitamin K Antagonist Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673605</a>	Intervention
2073	NCT03273478	Phenox GmbH. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: pCONUS2 Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273478</a>	Population
2074	NCT00837161	Philips Healthcare. 2012 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of MRI-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837161</a>	Population
2075	NCT02803905	Piemonti Lorenzo Ospedale San Raffaele. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Islet Transplant Alone in OMENTum. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803905</a>	Population
2076	NCT00985634	Pluromed I. 2009 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of LeGoo Internal Vessel Occluder Versus Traditional Vessel Loops. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985634</a>	Population
2077	NCT02482883	Poitiers University Hospital. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Transcutaneous Trigeminal Nerve Stimulation for Prevention of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482883</a>	Population
2078	NCT02545114	Polderman KHMPUoP. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Tolvaptan for Patients With Acute Neurological Injuries. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545114</a>	Population
2079	NCT00821106	Policlinico Casilino ASL RMB. 2010 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Left Versus Right Transradial Approach for Percutaneous Coronary Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821106</a>	Population
2080	NCT01420614	Policlinico Casilino ASL RMB. 2012 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Radial Versus Femoral Investigation in ST Elevation Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420614</a>	Population
2081	NCT02499393	Polish Mother Memorial Hospital Research Institute Poznan University of Medical Sciences. 2015 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Hypothermia Enhanced by Magnesium Sulphate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499393</a>	Population
2082	NCT02050971	Pomeranian Medical University Szczecin. 2014 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Autologous Cord Blood Infusion for the	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prevention and Treatment of Prematurity Complications In Preterm Neonates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050971</a>	
2083	NCT01974544	Pontificia Universidad Catolica de Chile. 2013 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544</a>	Population
2084	NCT01994330	Pontificia Universidad Catolica de Chile Ferring Pharmaceuticals. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Severe Aortic Stenosis and Acquired Von Willebrand-T's Disease: The Impact of Desmopressin in Valve-Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994330</a>	Population
2085	NCT02460614	Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Rhinopharyngeal Retrograde Clearance in Children With Acute Viral Bronchiolitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460614</a>	Population
2086	NCT01661101	Population Health Research Institute. 2018 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661101</a>	Population
2087	NCT02885545	Population Health Research Institute. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: The Strategy to Prevent Hemorrhage Associated With Anticoagulation in Renal Disease Management (STOP HARM) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885545</a>	Intervention
2088	NCT03376061	Population Health Research Institute. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Decreasing Postoperative Blood Loss by Topical vs. Intravenous Tranexamic Acid in Open Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376061</a>	Population
2089	NCT03505723	Population Health Research Institute. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: PeriOperative ISchemic Evaluation-3 Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505723</a>	Population
2090	NCT03950076	Population Health Research Institute. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Edoxaban foR IntraCranial Hemorrhage Survivors With Atrial Fibrillation (ENRICH-AF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950076</a>	Population
2091	NCT03954314	Population Health Research Institute. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: DEPOSITION - Decreasing Postoperative Blood Loss by Topical vs. Intravenous Tranexamic Acid in Open Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954314</a>	Population
2092	NCT02392754	Population Health Research Institute Canadian Stroke Prevention Intervention Network Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Network iRhythm Technologies IMUoLD. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Home-Based Screening for Early Detection of Atrial Fibrillation in Primary Care Patients Aged 75 Years and Older. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392754</a>	Population
2093	NCT01344343	Population Health Research Institute Hamilton Health Sciences Corporation. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: HIP Fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track (HIP ATTACK) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344343</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2094	NCT02514304	Population Health Research Institute Heart and Stroke Foundation of Ontario Bristol-Myers Squibb Daiichi Sankyo I. 2017 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Risk Factors and Outcomes After Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514304</a>	Population
2095	NCT02832544	Population Health Research Institute University of Cape Town Bayer. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: INVestigation of rheumatiC AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies, Non-Inferiority. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02832544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02832544</a>	Intervention
2096	NCT00742859	Portola Pharmaceuticals. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742859</a>	Population
2097	NCT03083704	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Second Generation Andexanet Alfa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083704</a>	Population
2098	NCT01583218	Portola Pharmaceuticals. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Acute Medically Ill VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban Study (The APEX Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583218</a>	Population
2099	NCT03661528	Portola Pharmaceuticals Population Health Research Institute. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Trial of Andexanet in ICH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661528</a>	Publikationstyp
2100	NCT02833558	Portsmouth Hospitals NHS Trust. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Purastat <sup>TM</sup> vs Standard Therapy for Haemostasis During Endoscopic Submucosal Dissection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833558</a>	Population
2101	NCT02630173	Postgraduate Institute of Dental Sciences Rohtak. 2015 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Endodontic Status on Periodontal Healing of Concomitant Endodontic Periodontal Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630173</a>	Population
2102	NCT02649335	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2016 Jan 7. ClinicalTrials.gov: To Study the Effect of Nonselective Beta Blockers in Advanced Stage Liver Disease With Ascites. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649335</a>	Population
2103	NCT02781597	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2016 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid in Hemoptysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781597</a>	Population
2104	NCT03080571	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Intraarterial Stem Cells in Subacute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080571</a>	Population
2105	NCT03415698	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: G-CSF in Decompensated Cirrhosis: an Open Label Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415698</a>	Population
2106	NCT03022253	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Platelet Transfusion for Treatment of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patent Ductus Arteriosus in Thrombocytopenic Preterm Neonates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022253</a>	
2107	NCT03717025	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Comparison of Surgical Methods on Resistant Sites in Stable Vitiligo Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717025</a>	Population
2108	NCT03911037	Postgraduate Institute of Medical Education and Research Society for the Study of Liver Diseases CI. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: GCSF Therapy in Decompensated Cirrhosis - A Double Blinded RCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911037</a>	Population
2109	NCT00740116	Preben Kjolhede University Hospital L. 2012 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Surgery of Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740116</a>	Population
2110	NCT01656252	PrECOG LGN. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Trial of Eltrombopag During Consolidation Therapy in Adults With AML in Complete Remission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656252</a>	Population
2111	NCT00755755	PregLem SA. 2012 Dez 13. ClinicalTrials.gov: PGL4001 Versus Placebo in Uterine Myomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755755</a>	Population
2112	NCT00740831	PregLem SA. 2012 Dez 17. ClinicalTrials.gov: PGL4001 Versus GnRH-agonist in Uterine Myomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740831</a>	Population
2113	NCT02422056	Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute. 2015 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Acid Tranexamic Effectiveness in Reducing the Intraoperative Bleeding in Palatoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422056</a>	Population
2114	NCT02196649	Professor Michael Bourke Western Sydney Local Health District. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Clip Placement Following Endoscopic Mucosal Resection - Randomised Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196649</a>	Population
2115	NCT00676832	Prometheus Laboratories. 2010 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Study of COLAL-PRED to Treat Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676832</a>	Population
2116	NCT02895100	Protagonist Therapeutics. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of PTG-100 in the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895100</a>	Population
2117	NCT00947193	PTC Therapeutics Genzyme aSC. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Study of Ataluren (PTC1247) in Hemophilia A and B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193</a>	Population
2118	NCT02676453	Public Dental Health VKI. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Dental Hygienist Support Promotes Good Oral Health in Nursing Homes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676453</a>	Population
2119	NCT01994304	Public Health Foundation of India UBS Optimus Foundation The Children's Investment Fund Foundation. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Assessment and Evaluation of the Safe	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Childbirth Checklist --Phase II. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994304</a>	
2120	NCT00741260	Puma Biotechnology I. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Combination Of Neratinib And Capecitabine In Solid Tumors And Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741260</a>	Population
2121	NCT02404012	Purdue University. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Iron Supplement to Improve Iron Status Following Bariatric Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404012</a>	Population
2122	NCT01149707	PurGenesis Technologies Inc.. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Efficacy Study of PUR 0110 Rectal Enema in Mild-to-Moderate Distal Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149707</a>	Population
2123	NCT03540043	PurGenesis Technologies Inc.. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Thykamine Safety and Efficacy Study in Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540043</a>	Population
2124	NCT01301222	PVS Memorial Hospital. 2015 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Role of Octreotide in Preventing Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy (PD) in Patients With Soft Pancreas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301222</a>	Population
2125	NCT03954860	Qilu Hospital of Shandong University. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Effect of no Drainage Tube on Blood Loss and Recovery After High Tibial Osteotomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954860">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954860</a>	Population
2126	NCT02825719	Queen Mary Hospital HK. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Ulipristal Use in Chinese Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825719</a>	Population
2127	NCT03736018	Queen Mary University of London. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Randomised Controlled Trial to Assess Whether Computed Tomography Cardiac Angiography Can Improve Invasive Coronary Angiography in Bypass Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736018</a>	Population
2128	NCT03715348	Queen Mary University of London British Heart Foundation. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Trial of PCC Versus FFP in Patients Undergoing Heart Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715348</a>	Population
2129	NCT02583542	Queen Mary University of London Cancer Research UK AstraZeneca. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of AZD2014 in Combination With Selumetinib in Patients With Advanced Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583542</a>	Population
2130	NCT01686126	Queensland Centre for Gynaecological Cancer The University of Queensland Queensland University of Technology. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Improving the Treatment for Women With Early Stage Cancer of the Uterus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686126</a>	Population
2131	NCT00769938	R&D Cardiologie. 2013 Jan 15. ClinicalTrials.gov: WOEST ( What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary StenTing). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769938</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2132	NCT02163330	Rabin Medical Center. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Normal Pressure Hydrocephalus Treatment by Acetazolamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163330</a>	Population
2133	NCT02908711	Rabin Medical Center. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Adductor Canal Block (ACB) Before and After Primary Total Knee Arthroplasty (TKA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908711</a>	Population
2134	NCT03779594	Rabin Medical Center. 2018 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Acetazolamide for Treating NPH in Shunt-candidates Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779594</a>	Population
2135	NCT01344096	Rabin Medical Center Genzyme aSC. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Thrombocytopenia in Gaucher Disease Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344096</a>	Population
2136	NCT01236625	Radboud University. 2012 Nov 2. ClinicalTrials.gov: The Effect of Adhesiolysis During Elective Abdominal Surgery on Per- and Postoperative Complication, Quality of Life and Socioeconomic Costs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236625</a>	Population
2137	NCT03347591	Radboud University Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) Academisch Ziekenhuis Maastricht Erasmus Medical Center Maxima Medical Center Academisch Ziekenhuis Groningen UMC Utrecht Leiden University Medical Center Haga Hospital. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Rare Bleeding Disorders in the Netherlands. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347591</a>	Population
2138	NCT02146417	Radboud University Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Comparison of Low Versus Normal Pressure Pneumoperitoneum - With Profound Low Versus Normal Pressure Pneumoperitoneum -With Profound Muscle Relaxation- During Laparoscopic Donor Nephrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146417</a>	Population
2139	NCT02384122	Radboud University St.Antonius Hospital Jeroen Bosch Ziekenhuis VU University Medical Center Catharina Ziekenhuis Eindhoven Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis Gelre Hospitals Reinier de Graaf Groep Bernhoven Hospital. 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Octreotide on Blood and Iron Requirements in Patients With Anaemia Due to Angiodysplasias. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384122</a>	Population
2140	NCT01933828	Radboud University University Medical Center Nijmegen. 2013 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Treatment of Early Stage Lung Cancer by VATS Versus OPEN Lobectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933828</a>	Population
2141	NCT01953952	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) NRG Oncology. 2015 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy and Cisplatin With or Without Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Oropharyngeal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953952</a>	Population
2142	NCT03926156	Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center National Institute for Medical research and Development (NIMAD) Abidi Pharmaceuticals. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Rivoraxaban in Mitral Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926156</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2143	NCT03474549	Rapid Medical. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Treatment With Intent to Generate Endovascular Reperfusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474549</a>	Population
2144	NCT00932100	Regado Biosciences I. 2012 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing the REG1 Anticoagulation System Compared Heparin in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932100</a>	Population
2145	NCT00715455	Regado Biosciences I. 2013 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Safety Study Comparing REG1 Anticoagulation System With Unfractionated Heparin in Elective PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715455</a>	Population
2146	NCT01848106	Regado Biosciences ITCCDCRICVCISoMaMSP. 2014 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study To Determine the Efficacy and Safety of REG1 Compared to Bivalirudin in Patients Undergoing PCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848106</a>	Population
2147	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi. 2017 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859988</a>	Population
2148	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi. 2017 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277769</a>	Population
2149	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi. 2017 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260986</a>	Population
2150	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277743</a>	Population
2151	NCT02395133	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395133</a>	Population
2152	NCT02763501	Region Jüreb County The Scandinavian Obesity Surgery Registry. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Comparing a Randomised Controlled Intervention With Observational Data. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763501</a>	Population
2153	NCT02863874	Region Skane. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Comparison of VicrylPlus™ Versus Vicryl™ for Repair of Perineal Tears. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863874</a>	Population
2154	NCT03554421	Region Skane. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Percutaneous Tibial Nerve Stimulation - an Alternative Treatment Option for Chronic Therapy Resistant Anal Fissure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554421</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2155	NCT02215577	Regionalt Cancercentrum Väst. 2014 Aug 13. ClinicalTrials.gov: ALPPS Versus PVE/PL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215577</a>	Population
2156	NCT03675477	Reistone Biopharma Company Limited. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study in Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675477</a>	Population
2157	NCT01909999	Renato Correa Viana Casarin Paulista University. 2013 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Release of Osteogenic Markers in Immediately and Non-loaded Dental Implants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909999</a>	Population
2158	NCT02754401	Renatus ARDMS. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a New Self-reported Tool for Periodontitis Screening. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754401</a>	Population
2159	NCT03544437	RenJi Hospital. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Safety of Extraperitoneal Laparoscopic Extended Retroperitoneal Lymph Node Dissection at Time of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544437</a>	Population
2160	NCT03764241	RenJi Hospital. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Treatment of Post-STEMI Left Ventricular Thrombus With Optimized Anticoagulant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764241</a>	Intervention
2161	NCT01886222	RenJi Hospital First Affiliated Hospital of Zhejiang University West China Hospital Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University The 101st Hospital of Chinese People's Liberation Army The 98 Hospital of People's Liberation Army Shenzhen Second. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Trial of Long-term Mild Hypothermia for Severe Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886222</a>	Population
2162	NCT02946528	RenJi Hospital Ruijin Hospital Xin Hua Hospital Shanghai General Hospital SJTUSoMSJTUASP'sHSNPHA'sJT. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Urgent-start Peritoneal Dialysis in ESRD Patients' Safety and Efficacy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946528</a>	Population
2163	NCT03683121	Renmin Hospital of Wuhan University. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: The Compliance and Prognosis of NSBB Secondary Prevention of Cirrhosis With Gastroesophageal Varices Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683121</a>	Population
2164	NCT00853567	Repos Therapeutics Inc.. 2014 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety and Efficacy of Proellex <sup>®</sup> in Premenopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853567</a>	Population
2165	NCT01708564	rEVO Biologics. 2013 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564</a>	Population
2166	NCT02020369	rEVO Biologics Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Phase III Study	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369</a>	
2167	NCT02453841	Richard Cartabuke Nationwide Children's Hospital. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Prospective Hemodynamic and Pharmacokinetic Analysis of Oxymetazoline Absorption. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453841</a>	Population
2168	NCT01278303	Richard E.Ringel Harvard University Johns Hopkins University. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Covered CP Stents for the Prevention or Treatment of Aortic Wall Injury Associated With Coarctation of the Aorta. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278303</a>	Population
2169	NCT01067547	Richard Fedorak University of Alberta. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: A Trial of Iron Replacement in Patients With Iron Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067547</a>	Population
2170	NCT01928589	Richard Zellars Indiana University. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Partial Irradiation and Sequential vs. Concurrent Chemo Early Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928589</a>	Population
2171	NCT00192933	Rigshospitalet D. 2006 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Quality of the NovoSeven (rFVIIa) Treatment Practice at Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192933</a>	Population
2172	NCT02673931	Rigshospitalet D. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: GLP-1 and Hyperoxia for Organ Protection in Heart Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673931</a>	Population
2173	NCT02036450	Rigshospitalet DBHZUHOUHUoSDAU. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036450</a>	Population
2174	NCT02344069	Rigshospitalet DCB. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Pilot Randomized Trial of Fibrinogen in Trauma Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344069</a>	Population
2175	NCT03980613	Rigshospitalet DEMSCRD. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Presentation of Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980613</a>	Population
2176	NCT02253082	Rigshospitalet DO. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue - OCTAplas Trial (EudraCT no. 2014-000452-28). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253082</a>	Population
2177	NCT02875236	Rigshospitalet DO. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue in Septic Shock Trial. VIPER-Sepsis (EudraCT no. 2016-000707-81). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875236</a>	Population
2178	NCT03092245	Rigshospitalet DOUoI. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue in Septic Shock (SHOCK) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092245</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2179	NCT03786068	Rigshospitalet DTDEMSCRD. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Time to Specialized Admission in Case of Severe Brain Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786068</a>	Population
2180	NCT02061891	Rigshospitalet DUHGC. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Very Early veRsus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients With Acute Coronary Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061891</a>	Population
2181	NCT03364088	Riku Antero Palanne Helsinki University Central Hospital Helsinki University Finland. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Outcome After Total Knee Arthroplasty Under General or Spinal Anesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364088</a>	Population
2182	NCT03765450	Robarts Clinical Trials Inc.. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of IFX and TNF Concentrations in Serum, Stool, and Colonic Mucosa in Acute Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765450</a>	Population
2183	NCT02501434	Robert F James MFFUoL. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Trial RandOmizing Heparin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501434</a>	Population
2184	NCT00993200	Robert Pendleton University of Louisville University of Utah. 2015 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Personalized Medicine Interface Tool (PerMIT): Warfarin: A Trial Comparing Usual Care Warfarin Initiation to PerMIT Pharmacogenetic Guided Warfarin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993200</a>	Population
2185	NCT02213003	Rodolfo Alejandro Juvenile Diabetes Research Foundation Diabetes Research Institute Foundation University of Miami. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Islet Cells Transplanted Onto the Omentum. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213003</a>	Population
2186	NCT01259817	Ronald Hoffman Myeloproliferative Disorders-Research Consortium National Cancer Institute (NCI) Roche Pharma AG Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Pegylated Interferon Alfa-2a Salvage Therapy in High Risk Polycythemia Vera (PV) or Essential Thrombocythemia (ET). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259817</a>	Population
2187	NCT01259856	Ronald Hoffman Myeloproliferative Disorders-Research Consortium National Cancer Institute (NCI) Roche Pharma AG Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259856</a>	Population
2188	NCT03546283	Rong Hu MSHC. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Neuroprotectant for Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546283</a>	Population
2189	NCT02738073	Rothman Institute Orthopaedics. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Effects of Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion Requirement Following Hip Fracture. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738073</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2190	NCT01014182	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2009 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Early Percutaneous Coronary Intervention (PCI) After Fibrinolysis Versus Standard Therapy in ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014182</a>	Population
2191	NCT02028130	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Left Atrial Appendage Electrical Isolation and Occlusion to Treat Persistent Atrial Fibrillation: A Safety and Feasibility Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028130</a>	Population
2192	NCT01879670	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Partial Left Ventricular Support in Advanced Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879670</a>	Population
2193	NCT02970604	Royal College of Surgeons I. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: PPARGC1 and CNTN4 Genotype Aspirin Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970604</a>	Population
2194	NCT00755651	Royal Free Hampstead NHS Trust. 2008 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Studies on the H Pipelle, a New Device for Endometrial Sampling at Hysteroscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755651</a>	Population
2195	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: UK - EHL Outcomes Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156</a>	Population
2196	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999</a>	Population
2197	NCT03920566	Royal Marsden NHS Foundation Trust Pharmacy Research UK University of Brighton. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving DOACs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920566</a>	Population
2198	NCT02569658	Rush University Medical Center. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Investigation of Intravenous Tranexamic Acid With Anatomic and Reverse Total Shoulder Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569658</a>	Population
2199	NCT02233101	Rush University Medical Center. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Oral vs. Intravenous TXA Study Proposal: TJA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233101</a>	Population
2200	NCT01651806	Rush University Medical Center. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Weighted Versus Uniform Dose of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Primary, Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651806</a>	Population
2201	NCT02926651	Rush University Medical Center. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Single Versus Multi-Dose Oral Tranexamic Acid in Patients at High Risk for Blood Transfusion After Total Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926651</a>	Population
2202	NCT03849443	Rush University Medical Center. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Single Versus Multi-Dose Oral and Intravenous Tranexamic Acid	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients at High Risk for Blood Transfusion After Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849443</a>	
2203	NCT02565836	Rush University Medical Center Advocate Health Care. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Fixed-dose Activated Versus Variable-dose Inactivated Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin-associated Major Bleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565836</a>	Population
2204	NCT02877381	Rush University Medical Center Mayo Clinic. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Revision Total Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877381</a>	Population
2205	NCT01742338	Rutgers TSUoNJ. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Dose of Corticosteroids in COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742338</a>	Population
2206	NCT02066649	Rutgers TSUoNJ. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Carvedilol vs Band Ligation vs Combination Therapy for Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066649</a>	Population
2207	NCT02637427	Rutgers TSUoNJUoPJHUoWNHLaBIN. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Does Plasma Reduce Bleeding in Patients Undergoing Invasive Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637427</a>	Population
2208	NCT01644019	RWTH Aachen University. 2015 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Prehospital Telemedical Support in Acute Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644019</a>	Population
2209	NCT03387488	RWTH Aachen University. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Video Assisted Pericardioscopic Surgery: Minimal-invasive Implantation of Epimyocardial Pacemaker Leads in Humans. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387488</a>	Population
2210	NCT03504033	RWTH Aachen University. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Xenon-anesthesia on Patients Undergoing Major Liver-resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504033</a>	Population
2211	NCT03004859	RWTH Aachen University Apothekerverband Aachen e.V.Pfizer. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Opportunistic Screening in Pharmacies for Atrial Fibrillation in Seniors (>65 Years). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004859</a>	Population
2212	NCT02066662	RWTH Aachen University Bayer. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban Compared to Vitamin K Antagonist Upon Development of Cardiovascular Calcification. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066662</a>	Intervention
2213	NCT02577926	RWTH Aachen University Novartis Pharmaceuticals. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: The Ruxo-BEAT Trial in Patients With High-risk Polycythemia Vera or High-risk Essential Thrombocythemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577926</a>	Population
2214	NCT01243099	S.M.Misericordia Hospital. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Prospective Study to Assess DES Re-endothelization in BMS Restenosis and De-novo Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243099</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2215	NCT01363960	Saglik Bilimleri Universitesi Gulhane Tip Fakultesi. 2011 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Retinopathy of Prematurity: Summary of a Decade. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363960</a>	Population
2216	NCT01331499	Salient Surgical Technologies. 2012 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Salient Aquamantys Spine Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331499</a>	Population
2217	NCT03830593	Samsun Liv Hospital Ondokuz Mayıs University. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenal Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830593</a>	Population
2218	NCT00518544	Samsung Medical Center. 2007 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544</a>	Population
2219	NCT02587845	Samsung Medical Center. 2015 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Use of Tranexamic Acid in Hip Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587845</a>	Population
2220	NCT02849119	Samsung Medical Center. 2016 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Transperitoneal vs Retroperitoneal Laparoscopic or Robotic Partial Nephrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849119</a>	Population
2221	NCT01701453	Samsung Medical Center. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Safety of 6-month Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes (SMART-DATE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701453</a>	Population
2222	NCT02079194	Samsung Medical Center. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Comparison Between P2Y12 Antagonist Monotherapy and Dual Antiplatelet Therapy After DES. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079194</a>	Population
2223	NCT03119012	Samsung Medical Center. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: P2Y12 Inhibitor Monotherapy Versus Extended DAPT in Patients Treated With Bioresorbable Scaffold. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119012</a>	Population
2224	NCT00440219	Samuel Lunenfeld Research Institute MSH. 2014 Jan 10. ClinicalTrials.gov: The Effect of Preoperative Oral Prednisone on the Operative Field During Nasal Polypectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440219</a>	Population
2225	NCT03168698	Samuel Lunenfeld Research Institute MSH. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Carbetocin vs. Oxytocin at Elective Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168698</a>	Population
2226	NCT02889562	Sanford Health Bristol-Myers Squibb. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Apixaban Versus Warfarin for the Management of Post-operative Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889562</a>	Intervention
2227	NCT01004198	Sangart. 2013 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of MP4OX in Traumatic Hemorrhagic Shock Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004198</a>	Population
2228	NCT01973504	Sangart. 2013 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Phase 2c Dose Comparison Study of MP4OX in Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973504</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2229	NCT03345498	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Entecavir for Decompensated HBV Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345498</a>	Population
2230	NCT00050817	Sanofi. 2012 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050817</a>	Population
2231	NCT00325390	Sanofi Daiichi Pharmaceuticals. 2009 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Acute Coronary Syndrome Without ST-Segment Elevation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325390</a>	Population
2232	NCT00151853	Sanquin Plasma Products BV. 2006 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Study Use of PPSB-SD and VP-VI in Patients With Anticoagulant Therapy and Undergoing Acute CPB Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151853</a>	Population
2233	NCT00139828	Sanquin Plasma Products BV. 2007 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonfactor (Human Coagulation Factor IX). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139828</a>	Population
2234	NCT02125890	Saskatchewan Health Authority - Regina Area. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid in Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125890</a>	Population
2235	NCT01962545	Satoshi Shizuta Research Institute for Production Development Daiichi Sankyo Co. LKUGSoM. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Optimizing Antithrombotic Care in Patients With Atrial fibrillation and Coronary stent (OAC-ALONE) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962545</a>	Population
2236	NCT02993341	Sault Area Hospital. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid (TXA) in Hip Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993341</a>	Population
2237	NCT00475553	Scott and White Hospital & Clinic Organon. 2009 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Management of Breakthrough Bleeding During Extended Therapy Use With NuvaRing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475553</a>	Population
2238	NCT03088072	Scripps Health Daiichi Sankyo I. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Edoxaban in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Left Atrial Appendage Closure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088072</a>	Population
2239	NCT01890044	Scripps Health Lancaster General Hospital University of Florida Medical University of South Carolina Portland VA Medical Center Stanford University Johns Hopkins University Massachusetts General Hospital The University of Texas Health Science Center H. 2016 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Multicenter Registry for Comparative Effectiveness Analysis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890044</a>	Population
2240	NCT00963781	Scripps Health Medtronic. 2012 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Scripps Evaluation of Antiplatelet Therapies for Intermediate Duration	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With the Endeavor Stent (Seaside). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963781</a>	
2241	NCT03448874	Sealantis Ltd.. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Seal-G MIST (Minimally Invasive Sealant/Spray Technology) System Safety Study [SEALAR Study]. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448874</a>	Population
2242	NCT01785459	Sean Fox Atrium Health. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Bupivacaine for Benign Headache in the ED. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785459</a>	Population
2243	NCT03085329	Seattle Children's Hospital Nationwide Children's Hospital. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Seattle-PAP for the Respiratory Support of Premature Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085329</a>	Population
2244	NCT01591096	Seattle Children's Hospital The Hospital for Sick Children Medical College of Wisconsin University of Texas at Austin Alberta Children's Hospital McMaster University. 2018 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591096</a>	Population
2245	NCT02484027	Second Affiliated Hospital of Soochow University Taicang No.1 People's hospital AstraZeneca National Natural Science Foundation of China. 2015 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Effect of Rosuvastatin on Prognosis of Clinical Response in Acute Ischemic Stroke Patients(REPAIRS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484027</a>	Population
2246	NCT02956200	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Combining Fingolimod With Alteplase Bridging With Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956200</a>	Population
2247	NCT03838289	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Cerebral Venous System in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Reperfusion Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838289</a>	Population
2248	NCT03909360	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Drainage or Not for Laparoscopic Cholecystectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909360</a>	Population
2249	NCT03933917	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Application of Large Volume Acute Normovolemic Hemodilution in Cardiac Valve Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933917</a>	Population
2250	NCT03934047	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Visual Field Infiltration of Tranexamic Acid Reduced the Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934047</a>	Population
2251	NCT03500432	Second Military Medical University. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study of a New Local Anesthesia Method for Transperineal Prostate Biopsy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500432</a>	Population
2252	NCT03363035	Second Xiangya Hospital of Central South University. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of LMWH Versus	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Rivaroxaban in Chinese Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363035</a>	
2253	NCT03108872	Sejong General Hospital Korea University Anam Hospital Yonsei University Gachon University Gil Medical Center Ulsan University Hospital. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Left Atrial Appendage Occlusion Versus New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108872</a>	Population
2254	NCT02224222	Semmelweis University Heart and Vascular Center. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Assessment of Frailty as a Risk Factor for Cardiac and Vascular Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224222</a>	Population
2255	NCT02146456	Seoul National University Bundang Hospital. 2015 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Rotational Thromboelastography Study in Tranexamic Acid and Colloid Infusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146456</a>	Population
2256	NCT01167764	Seoul National University Hospital. 2014 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Recurrence of Hemoptysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167764</a>	Population
2257	NCT01713101	Seoul National University Hospital. 2014 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713101</a>	Population
2258	NCT02286973	Seoul National University Hospital. 2014 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Combined Administration of Intravenous and Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286973</a>	Population
2259	NCT01315522	Seoul National University Hospital. 2015 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Covered vs. Uncovered SEMS for Occluded Biliary Metal Stents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315522</a>	Population
2260	NCT02959606	Seoul National University Hospital. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: SAFE (Sarpogrelate Anplone in Femoro-popliteal Artery Intervention Efficacy) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959606</a>	Population
2261	NCT01676025	Seoul National University Hospital. 2017 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy and Laparoscopic Adrenalectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676025</a>	Population
2262	NCT03338335	Seoul National University Hospital. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Ethnic Differences and the Ischemia/Bleeding Risk of DAPT Duration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338335</a>	Population
2263	NCT03109652	Seoul National University Hospital. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Serial Use of Intravenous and Oral Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109652</a>	Population
2264	NCT02601157	Seoul National University Hospital B.Braun Korea Co. L. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis - Coronary Intervention	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Next Generation Drug-Eluting Stent Platforms and Abbreviated Dual Antiplatelet Therapy (HOST-IDEA) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601157</a>	
2265	NCT01986192	Seoul National University Hospital Daegu Catholic University Medical Center Seoul National University Bundang Hospital SMG-SNU Boramae Medical Center The Catholic University of Korea. 2014 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Prevention of Recurrence After Thrombolysis in Acute Iliofemoral Venous Thrombosis (PRAIS) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986192</a>	Population
2266	NCT01989845	Seoul National University Hospital Korean Society of Hematology Thrombosis Working Party. 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Asian Patients With Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989845</a>	Intervention
2267	NCT03938714	Services Hospital L. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Hemorrhoidectomy in Patients With Grade III and IV Disease: Harmonic Scalpel Compared With Conventional Technique. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938714</a>	Population
2268	NCT01349777	Seung-Jung Park CardioVascular Research Foundation K. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Clopidogrel Resinate in PCI (PRIDE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349777</a>	Population
2269	NCT00725569	Shaare Zedek Medical Center. 2009 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Homeopathy for Post-operative (C. Section) Recovery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725569</a>	Population
2270	NCT02071316	Shaare Zedek Medical Center. 2014 Feb 25. ClinicalTrials.gov: The Use of Hexacapron in Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071316</a>	Population
2271	NCT02984111	Shahid Beheshti University of Medical Sciences Pooyesh Darou. 2017 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Erythropoietin Effect on Ischemic Reperfusion Injury in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984111</a>	Population
2272	NCT02203422	Shandong University. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Investigation of Recombinant Human Thrombopoietin (rhTPO) Combining Cyclosporin A Versus Cyclosporin A in Management of Steroid-Resistant/Relapsed Immune Thrombocytopenia $\text{ITP} \text{ä} \text{ä} \text{ä}$ . <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203422</a>	Population
2273	NCT02834468	Shandong University Linyi People's Hospital Liaocheng People's Hospital Qingdao University. 2016 Jul 15. ClinicalTrials.gov: DEX Combined With RTX, CSA and IVIG in the Management of Newly Diagnosed ITP Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834468</a>	Population
2274	NCT03252457	Shandong University Second Affiliated Hospital of Medical College Shandong University Shandong Provincial Hospital Qingdao Central Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Decitabine Combining Dexamethasone Versus Dexamethasone in Management of ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252457</a>	Population
2275	NCT02351622	Shandong University Shandong Provincial Hospital Qianfoshan Hospital Anhui Medical University Qingdao University. 2016 Apr	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		20. ClinicalTrials.gov: Caffeic Acid Tablets as a Second-line Therapy for ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351622</a>	
2276	NCT03443570	Shandong University The Affiliated Hospital of Qingdao University Yantai Yuhuangding Hospital. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Rituximab Combining Bortezomib Versus Rituximab in Management of ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443570</a>	Population
2277	NCT01734057	Shandong University The Affiliated Hospital of the Chinese Academy of Military Medical Sciences Anhui Medical University The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University Shandong Provincial Hospital Shenzhen Second People's Hospital China Medica. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human Thrombopoietin (rhTPO) Combining Rituximab Versus High-dose Dexamethasone for Initial Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734057</a>	Population
2278	NCT01734044	Shandong University The Affiliated Hospital of the Chinese Academy of Military Medical Sciences Anhui Medical University The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University Shandong Provincial Hospital Shenzhen Second People's Hospital China Medica. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: rhTPO Combining Dexamethasone Versus High-dose Dexamethasone for Initial Treatment of ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734044</a>	Population
2279	NCT01525836	Shandong University The Affiliated Hospital of the Chinese Academy of Military Medical Sciences The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University Shandong Provincial Hospital Shenzhen Seco. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: rhTPO Combining Rituximab Versus Low-dose Rituximab in Management of ITP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525836</a>	Population
2280	NCT02519933	Shanghai 10th People's Hospital. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Comparison of mNT-BBAVF and BCAVF in Hemodialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519933</a>	Population
2281	NCT03318133	Shanghai 6th People's Hospital. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Comparison of CLSB With Sedation Versus General Endotracheal Anesthesia on Postoperative Outcomes in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318133</a>	Population
2282	NCT02266238	Shanghai Changzheng Hospital First Affiliated Hospital of Zhejiang University Zhongda Hospital The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University Sichuan Provincial People's Hospital The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University Beijing H. 2014 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Stenosis of Arteria-Venous Fistula in Maintenance Hemodialysis Patients: Early Intervention Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266238</a>	Population
2283	NCT02272374	Shanghai Changzheng Hospital First Affiliated Hospital of Zhejiang University Zhongda Hospital The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University Sichuan Provincial People's Hospital The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University Beijing H. 2014 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Vascular Access Choice and	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Outcomes in the Elderly and Very Elderly With End Stage Renal Disease in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272374</a>	
2284	NCT02936661	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage After Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936661</a>	Population
2285	NCT03452657	Shanghai General Hospital SJTUSoMRHXHSJTUSoME&EHoFUSJTUASPsH. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Multicenter Clinical Study of Anti-VEGF Treatment on High Risk Diabetic Retinopathy (DR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452657</a>	Population
2286	NCT02312440	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312440</a>	Population
2287	NCT02393300	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Comparison of Topical Versus Intravenous Tranexamic Acid in TKA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393300</a>	Population
2288	NCT02972190	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Bilateral Decompression With Interbody Fusion for Spondylolisthesis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972190</a>	Population
2289	NCT02985138	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of Unilateral or Bilateral Fixation in the Treatment of LDD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985138</a>	Population
2290	NCT03594019	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Immediate Implant Placement With Connective Tissue Graft or Socket Shield. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594019</a>	Population
2291	NCT01619956	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University ITI International Team for Implantology SSMSaTCNNSFoC. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Osteotome Sinus Floor Elevation With or Without Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619956</a>	Population
2292	NCT02945930	Shanghai Zhongshan Hospital Renmin Hospital of Wuhan University The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Lanzhou Second People's Hospital. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Study the Safety and Efficacy of 'Compont Medical Glue' in the Treatment of Esophagogastric Varices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945930</a>	Population
2293	NCT03317795	Shannon K.Laughlin-Tommaso Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Mayo Clinic. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Women With Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317795</a>	Population
2294	NCT03801265	Sharad Khetarpal University of Pittsburgh. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Lumbar Plexus vs Quadratus Lumborum Block	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		in Post-operative Pain Following Total Hip Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801265</a>	
2295	NCT01538160	Sheba Medical Center. 2012 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538160</a>	Population
2296	NCT00284193	Sheba Medical Center. 2012 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193</a>	Population
2297	NCT02395276	Sheba Medical Center. 2015 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Hypothermia Therapy in Pediatric Cardiac Intensive Care Unit for Suspected for Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395276</a>	Population
2298	NCT03085394	Sheba Medical Center. 2017 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Preoperative Hexakapron Reduces Bleeding in Bariatric Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085394</a>	Population
2299	NCT03571906	Sheba Medical Center. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Prehabilitation of Patients Scheduled for Cardiac Valve Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571906</a>	Population
2300	NCT00449306	Sheba Medical Center University Hospital Goettingen Carmel Medical Center CVpath Institute I. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Physical,Histological,and Genetic Analyses of Lipid-rich Atherosclerotic Plaques. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449306">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449306</a>	Population
2301	NCT03568838	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Prolonged Enoxaparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568838</a>	Population
2302	NCT02207751	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust Baxter Healthcare Corporation. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Improving Outcomes in Peritoneal Dialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207751</a>	Population
2303	NCT02690376	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust IntroMedic USA Inc.. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: An Observer Blinded Comparison of MACE and Conventional Upper Gastrointestinal Endoscopy in Upper GI Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690376</a>	Population
2304	NCT00404781	Shenyang Northern Hospital. 2009 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Effects of Optimized Antiplatelet Treatment After Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404781</a>	Population
2305	NCT01735305	Shenyang Northern Hospital Guangdong General Hospital. 2015 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Optimal Antiplatelet Therapy for Chinese Patients With Coronary Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735305</a>	Population
2306	NCT03515096	Shenzhen Second People's Hospital. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag vs. rhTPO to Increase Platelet Level After HSCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515096</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2307	NCT03838328	SHI Jia Chinese Academy of Medical Sciences FH. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Dose Effect of Tranexamic Acid on the Incidence of Deep Venous Thrombus in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838328</a>	Population
2308	NCT02787278	Shin Poong Pharmaceutical Co.Ltd.. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Two Doses of SP-8203 in Patients With Ischemic Stroke Requiring rtPA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787278</a>	Population
2309	NCT01965652	Shionogi Shionogi Inc.. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Long Term Safety of Naldemedine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965652</a>	Population
2310	NCT01054443	Shionogi Shionogi Inc.. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of S-888711 Tablets Administered to Adult Subjects With Immune Thrombocytopenia (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054443</a>	Population
2311	NCT02638337	Shionogi Shionogi Inc.. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Ospemifene in Patients With Moderate to Severe Vaginal Dryness Due to Menopause. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638337</a>	Population
2312	NCT01620255	Shire. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Study Of PF-00547659 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620255</a>	Population
2313	NCT03253263	Shire. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: A Clinical Efficacy and Safety Study of SHP607 in Preventing Chronic Lung Disease in Extremely Premature Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253263</a>	Population
2314	NCT03922308	Shire. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Study of rADAMTS-13 (SHP655) in the Treatment of Participants With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922308</a>	Population
2315	NCT03290781	Shire. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of SHP647 as Maintenance Therapy in Participants With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290781</a>	Population
2316	NCT03559517	Shire. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SHP647 as Induction Therapy in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CARMEN CD 305). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559517</a>	Population
2317	NCT03566823	Shire. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SHP647 as Induction Therapy in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CARMEN CD 306). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566823</a>	Population
2318	NCT03627091	Shire. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SHP647 as Maintenance Treatment in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CARMEN CD 307). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627091</a>	Population
2319	NCT02173522	Shivank Bhatia Merit Medical Systems ISOIRFUoM. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Investigation of Prostate Artery	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Embolization (PAE) Before Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173522</a>	
2320	NCT01563510	Shuguo Zheng MSHC. 2012 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Research of the Key Technology and Standardization of Minimal Invasive Treatment for Hepatolithiasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563510</a>	Population
2321	NCT02009176	Shuguo Zheng MSHC. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Laparoscope Anatomical and Aon-anatomical Hepatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009176</a>	Population
2322	NCT01567631	Shuguo Zheng MSHC. 2016 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Classical Procedure Versus Intrahepatic Glisson's Approach. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567631</a>	Population
2323	NCT03820544	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: SEMS Placement Before Surgery in Unblocking Bile Duct in Patients With Periapillary Pancreatic Cancer With Severe Obstructive Jaundice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820544</a>	Population
2324	NCT03523299	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Define the Immune Response Following Cryoablation of Invasive Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523299</a>	Population
2325	NCT01732640	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Comprehensive Cancer Network. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732640</a>	Population
2326	NCT01538251	sigma-tau i.f.r.S.p.A.. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of Propionyl-L-Carnitine Hydrochloride in Patients With Mild Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538251</a>	Population
2327	NCT01567956	sigma-tau i.f.r.S.p.A.PRA Health Sciences. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Propionyl-L-Carnitine Hydrochloride in Patients With Mild Ulcerative Colitis; Efficacy, Safety and Tolerability Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567956</a>	Population
2328	NCT01854476	Sion Microtec Ltd.. 2015 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study Comparing Pad-gauze With Anti-fibrinolytic Agent Hemostopan(Öö) to a Regular Pad-gauze. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854476</a>	Population
2329	NCT02855632	Sir Run Run Shaw Hospital Wenzhou people's hospital' 浙江省温州市人民医院. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of G-CSF Against Adhesion Reformation After Hysteroscopic Adhesiolysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855632</a>	Population
2330	NCT02204852	Sisse R.Ostrowski MPDRD. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Co-administration of Iloprost and Eptifibatid in Septic Shock Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204852</a>	Population
2331	NCT03795649	Sisters of Mercy University Hospital Clinical Hospital Centre Zagreb. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: The Immunomodulatory	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Effect of Antrifibrinolytic (Tranexamic Acid) in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795649</a>	
2332	NCT00166309	Skane University Hospital. 2007 Apr 19. ClinicalTrials.gov: The FEIBA NovoSeven Comparative Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166309</a>	Population
2333	NCT02502409	Skane University Hospital Indiana Hemophilia &Thrombosis Center IBTISOB. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502409</a>	Population
2334	NCT03022188	Société Française d'Endoscopie Digestive. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Nonfunctioning Small (>2 cm) Neuroendocrine Pancreatic Incidentaloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022188</a>	Population
2335	NCT03723382	Society of Minimally Invasive Neurological Therapeutic Procedures Egyptian Stroke Society Egyptian Society of Neurological Surgeons Egyptian Radiology Society Middle East North Africa Stroke and Interventional Neurotherapies Organization. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Stroke in Egyptian Clinical REgisTry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723382</a>	Population
2336	NCT00911872	Solish N. 2009 Jun 2. ClinicalTrials.gov: EVOLENCE� Assessment of Recovery Time and Impact of Dermal Filler Selection: The E-ART�o Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911872</a>	Population
2337	NCT01970189	South Eastern Sydney Local Health District GlaxoSmithKline. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: The International ITP Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970189</a>	Population
2338	NCT03663062	South Tyneside NHS Foundation Trust Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust City Hospitals Sunderland NHS Foundation Trust County Durham and Darlington NHS Foundation Trust. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: ObeSity Related Colorectal Adenoma Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663062</a>	Population
2339	NCT02976012	Southeast Retina Center G. 2016 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Endolaserless Vitrectomy With Intravitreal IAI for PDR-Related VH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976012</a>	Population
2340	NCT02135783	Southwest Hospital C. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Decompressive Craniectomy Combined With Hematoma Removal to Treat ICH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135783</a>	Population
2341	NCT02860221	Southwest Hospital C. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Intravenous Versus Topical Administration of Low Dose Epinephrine Plus Combined Administration of Intravenous and Topical Tranexamic Acid (TXA)for Primary Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860221</a>	Population
2342	NCT02864095	Southwest Hospital C. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: The Effects of Low-dose Epinephrine Plus Tranexamic Acid on Perioperative Haemostasis and Inflammatory Reaction in Major Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864095</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2343	NCT03500471	Southwest Hospital C. 2018 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Robotic and Laparoscopic Total Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy for Locally Advanced Gastric Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500471</a>	Population
2344	NCT03297099	Southwest Hospital C. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Robotic-Assisted Laparoscopic Versus Open Surgery for Complicated Hepatolithiasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297099</a>	Population
2345	NCT03167424	Spanish Society of Cardiology Fundaci3n de Investigaci3n Biom3dica - Hospital Universitario de La Princesa Instituto de Investigaci3n Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa Abbott Medical Devices. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Restenosis Intrastent: Treatment of Bioresorbable Vascular Scaffolds Restenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167424</a>	Population
2346	NCT02672878	Spanish Society of Cardiology Fundaci3n de Investigaci3n Biom3dica - Hospital Universitario de La Princesa Instituto de Investigaci3n Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa Abbott Medical Devices Terumo Medical Corporation. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Restenosis Intrastent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment (RIBS VI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672878</a>	Population
2347	NCT03069066	Spanish Society of Cardiology Fundaci3n de Investigaci3n Biom3dica - Hospital Universitario de La Princesa Instituto de Investigaci3n Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa Abbott Medical Devices Terumo Medical Corporation. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Restenosis Intrastent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment With Scoring Balloon Pre-dilatation (RIBS VI Scoring). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069066</a>	Population
2348	NCT03734588	Spark Therapeutics. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Dose-finding Study of SPK-8016 Gene Therapy in Patients With Hemophilia A to Support Evaluation in Individuals With FVIII Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734588</a>	Population
2349	NCT03876301	Spark Therapeutics. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Lead-in Study to Collect Prospective Efficacy and Safety Data of Current FVIII Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia A Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876301</a>	Population
2350	NCT01620801	Spark Therapeutics Children's Hospital of Philadelphia University of Pittsburgh Royal Prince Alfred Hospital SASJHI. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620801</a>	Population
2351	NCT02736383	Spectrum Health Hospitals. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Hip Fracture Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736383</a>	Population
2352	NCT01980355	Spectrum Health Hospitals. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: TXA Study in Major Oncologic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980355</a>	Population
2353	NCT02753816	Spectrum Health Hospitals. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: TXA Study in Major Burn Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753816</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2354	NCT03974711	Spineology I. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Rampart Duo Clinical (RaDical) Post-Market Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974711</a>	Population
2355	NCT01273350	SPSI d.b.a Capital Cardiovascular Associates. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Non-Randomized, Evaluation of Low-Risk Patients Undergoing Carotid Stenting With ANgiomax (Bivalirudin). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273350</a>	Population
2356	NCT02229968	Srijaya K.Reddy MMCRI. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Amicar for Children Having Craniofacial Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229968</a>	Population
2357	NCT03240783	St George Hospital ASG&SMRF. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Comparative Effectiveness Randomised Placebo Controlled Pilot Trial of the Management of Acute Lumbar Radicular Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240783</a>	Population
2358	NCT03818867	St George's UoL. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Emergency Cerclage in Twin Pregnancies at Imminent Risk of Preterm Birth: an Open-Label Randomised Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818867</a>	Population
2359	NCT03714048	St Vincent's Hospital S. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Blood Management During ECMO for Cardiac Support. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714048</a>	Population
2360	NCT03334383	St.Antonius Hospital. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Trial for Retractor Sponge Evaluation in Laparoscopic Colorectal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334383</a>	Population
2361	NCT03167320	St.James's Hospital I. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Low Von Willebrand in Ireland Cohort Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167320</a>	Population
2362	NCT03953144	St.Joseph's Healthcare Hamilton. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Visible Patient With Intravascular Indocyanine Green. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953144</a>	Population
2363	NCT01413464	St.Joseph's Healthcare Hamilton Astellas Pharma Canada I. 2013 Jul 19. ClinicalTrials.gov: The Risk of Venous Clotting in Patients After Renal Transplant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413464</a>	Population
2364	NCT02116036	St.Joseph's Healthcare Hamilton Heart and Stroke Foundation of Canada Bayer Hamilton Health Sciences Corporation Jewish General Hospital University of Alberta The Ottawa Hospital Queen Elizabeth II Health Sciences Centre. 2017 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for Antiphospholipid Antibody Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116036</a>	Intervention
2365	NCT00143715	St.Joseph's Healthcare Hamilton McMaster University. 2011 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Oral Vitamin K for Warfarin Associated Coagulopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143715</a>	Population
2366	NCT00990158	St.Joseph's Healthcare Hamilton McMaster University University of Western Ontario C. 2015 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Does Low Dose Oral Vitamin K Improve International Normalized Ratio (INR) Stability?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990158</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2367	NCT02618382	St.Joseph's Hospital and Medical Center PBNF. 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study on the Safety of Tranexamic Acid for the Chronic Subdural Hematoma Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618382</a>	Population
2368	NCT00979238	St.Jude Children's Research Hospital National Heart LaBINHoGICHoPUCL. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979238</a>	Population
2369	NCT01572922	St.Jude Children's Research Hospital National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Regional One Health. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Massive Iron Deposit Assessment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572922</a>	Population
2370	NCT02372682	St.Louis University. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Shear Wave Sonoelastography in Pediatric Liver Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372682</a>	Population
2371	NCT02865083	St.Louis University. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of a Self-Retaining Pannus Retractor in Obese Patients Undergoing Cesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865083</a>	Population
2372	NCT02627521	St.Michael's Hospital T. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Optimizing Timing of CABG in Patients Presenting With ACS and Treated With Ticagrelor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627521</a>	Population
2373	NCT03280212	St.Michael's Hospital T. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in the Treatment of Residual Chronic Subdural Hematoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280212</a>	Population
2374	NCT01865630	St.Michael's Hospital T. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Etanercept for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865630</a>	Population
2375	NCT01916343	St.Michael's Hospital T. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Gynecology Curriculum for Residents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916343</a>	Population
2376	NCT03397004	St.Michael's Hospital TBNIDUFiMRUoPSHSC. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Doxycycline for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397004</a>	Population
2377	NCT03987711	St.Michael's Hospital TCioHRC. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in patiEnts Receiving HemoDialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987711</a>	Population
2378	NCT02078635	St.Michael's Hospital TCioHRCUoTLUUoMUoBC. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Magnetic Resonance Imaging-Portfolio Diet Study #7. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078635</a>	Population
2379	NCT02481466	St.Michael's Hospital TCioHRCUoTLUUoMUoBC. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: The Combined Portfolio Diet and Exercise Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481466</a>	Population
2380	NCT03520049	St.Michael's Hospital TLKSKIUoT. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Proof-of-Concept: A Pilot, Randomized,	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Double-Blind Study of Oseltamivir Versus Placebo for Immune Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520049</a>	
2381	NCT02638012	St.Michael's Hospital TTOH. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Prospective Pilot Study of Floseal for the Treatment of Anterior Epistaxis in Patients With (HHT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638012</a>	Population
2382	NCT00375466	St.Olavs Hospital. 2012 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid, Hemorrhage and Transfusions After Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375466</a>	Population
2383	NCT00885924	St.Olavs Hospital. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Desmopressin as Treatment for Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885924</a>	Population
2384	NCT01964781	St.Olavs Hospital. 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: The Effect of Topical Administration of Common Drugs on Postoperative Bleeding and Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964781</a>	Population
2385	NCT03101124	St.Olavs Hospital Aleris Helse. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Serum Concentration of Tranexamic Acid After Topical Administration in Massive Weight Loss Skin Reducing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101124</a>	Population
2386	NCT02627560	St.Olavs Hospital Alesund Hospital. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: The Effect of Topical Tranexamic Acid on Bleeding and Seroma Formation in After Undergoing Mastectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627560</a>	Population
2387	NCT02918201	St.Olavs Hospital Haukeland University Hospital. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: The Effect of Topical Tranexamic Acid on Postoperative Bleeding and Effusions From Superficial Wounds. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918201</a>	Population
2388	NCT02006901	St.Olavs Hospital Norwegian University of Science and Technology. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of Microdecompression and Laminectomy for Central Lumbar Spinal Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006901</a>	Population
2389	NCT02996851	St.Olavs Hospital Norwegian University of Science and Technology. 2017 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Traumatic Intracranial Hemorrhage in Users of Oral Antithrombotic Drugs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996851</a>	Population
2390	NCT00264277	St.Orsola Hospital. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: D-dimer to Establish Duration of Anticoagulation After Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00264277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00264277</a>	Population
2391	NCT00362947	St.Orsola Hospital. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Different Doses and Duration of Low Molecular Weight Heparin (Parnaparin)in Superficial Vein Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362947</a>	Population
2392	NCT00954395	St.Orsola Hospital University of Bologna. 2012 Sep 5. ClinicalTrials.gov: DULCIS (D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954395</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2393	NCT01442740	St.Paul's Hospital C. 2013 Aug 30. ClinicalTrials.gov: 15-Degree Tilt, Head Up, Feet Down Body Position for Sinus Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442740</a>	Population
2394	NCT01350193	St.Paul's Hospital C. 2013 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Manuka Honey Irrigation After Sinus Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350193</a>	Population
2395	NCT01717274	St.Paul's Hospital C. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Hot Saline Irrigation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717274</a>	Population
2396	NCT03575689	St.Paul's Hospital C. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Nasal Splint and Endoscopic Nasal Septal Repair Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575689</a>	Population
2397	NCT02509208	St.Teresa Medical. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Performance of SurgiClot™ in the Treatment of Cancellous Bone Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509208</a>	Population
2398	NCT02389959	Stanford University. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Intranasal Bevacizumab for HHT-Related Epistaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389959</a>	Population
2399	NCT03867383	Stanford University. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Calcium Chloride for Prevention of Uterine Atony During Cesarean. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867383</a>	Population
2400	NCT03014700	Stanford University Emory University. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014700</a>	Population
2401	NCT02344225	State University of New York - Downstate Medical Center Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Food and Drug Administration (FDA). 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Synergistic Pharmacologic Intervention for Prevention of ROP (SPIPROP Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344225</a>	Population
2402	NCT00632801	State University of New York - Upstate Medical University. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Does Chewing Gum After Elective Laparoscopic Colectomy Surgery Decrease Ileus?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632801</a>	Population
2403	NCT03979781	State University of New York - Upstate Medical University. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Personalized Antiplatelet Secondary Stroke PRevenTion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979781</a>	Population
2404	NCT00372216	Stiftung Institut fuer Herzinfarktforschung Bristol-Myers Squibb Sanofi. 2010 Nov 19. ClinicalTrials.gov: CIPAMI-Study: Clopidogrel Administered Prehospital to Improve Primary PCI in Patients With Acute Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372216</a>	Population
2405	NCT01986699	Stony Brook University. 2015 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Assisted Colonoscopic Polypectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986699</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2406	NCT03770182	Storz Medical AG Medical University of Vienna. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Brain Stimulation for Neurological Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770182</a>	Population
2407	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepic—Ö i Skazy Krwotoczne Thrombus. 2015 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751</a>	Population
2408	NCT02812199	STS Medical. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Post-FESS Implantation of Composite Removable Sinus Stent to Prevent Post-Operative Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812199</a>	Population
2409	NCT03929445	Suez Canal University. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Bougie Assisted Endotracheal Intubation in Air-Q Intubating Laryngeal Mask And Fastrach Intubating Laryngeal Mask. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03929445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03929445</a>	Population
2410	NCT02618694	Suez Canal University Alexandria University. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy: A Comparative Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618694</a>	Population
2411	NCT01351194	Sun Yat-sen University. 2011 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Radiofrequency Ablation Versus Hepatic Resection for the Treatment of Hepatocellular Carcinomas Smaller Than 2 cm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351194</a>	Population
2412	NCT02956759	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYUQUB. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Early Laser Treatment for Diabetic Eye Disease in China : A Pilot Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956759</a>	Population
2413	NCT02785380	Sun Yat-sen University Second Military Medical University. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Surgery VS RFA for Recurrent HCC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785380</a>	Population
2414	NCT02203968	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Fibrinogen in the Initial Resuscitation of Severe Trauma (FiiRST). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203968</a>	Population
2415	NCT03069859	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Use of TXA to Prevent Postpartum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069859</a>	Population
2416	NCT03671694	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Laser Vaginal Treatment for SUI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671694</a>	Population
2417	NCT00846924	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: 30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846924</a>	Population
2418	NCT03410914	Sunnybrook Health Sciences Centre Baxter Healthcare Corporation Hamilton Health Sciences Corporation The Ottawa Hospital St.Joseph's Health Centre Toronto Jewish General Hospital Kingston Health Sciences Centre Royal University Hospital Foundation London. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Intra-operative Application of HEMOPATCH to the Pancreatic Stump to	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prevent Post-operative Pancreatic Fistula Following Distal Pancreatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410914</a>	
2419	NCT00945542	Sunnybrook Health Sciences Centre Canadian Department of National Defense Canadian Blood Services National Blood Foundation. 2011 Dez 2. ClinicalTrials.gov: The Trauma- Formula-Driven Versus Lab-Guided Study (TRFL Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945542</a>	Population
2420	NCT00607464	Sunnybrook Health Sciences Centre Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Vermont Oxford Network University of Alberta. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Multicentre Randomised Controlled Trial of HELP (Heat Loss Prevention) in the Delivery Room. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607464</a>	Population
2421	NCT02261415	Sunnybrook Health Sciences Centre HepatoPancreaticoBiliary (HPB) Concept Team. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: The HeLiX (Hemorrhage During Liver Resection: tranexamic Acid) Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02261415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02261415</a>	Population
2422	NCT03979196	Sunnybrook Health Sciences Centre Sunnybrook Alternative Funding Plan Innovation Fund North York General Hospital. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Inpatient vs Outpatient Management of Short Cervix. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979196</a>	Population
2423	NCT01651182	Sunnybrook Health Sciences Centre University of Toronto University Health Network T. 2015 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Versus Placebo for Blood to Reduce Perioperative Bleeding Post-liver Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651182</a>	Population
2424	NCT02276222	Sunovion Respiratory Development Inc.. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Long-Term Safety Trial of Treatment With Nebulized SUN-101 in Patients With COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276222</a>	Population
2425	NCT02347774	Sunovion Respiratory Development Inc.. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Trial of 12 Weeks of Treatment With Nebulized SUN-101 in Patients With COPD (GOLDEN-4). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347774</a>	Population
2426	NCT02347761	Sunovion Respiratory Development Inc.. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Trial of 12 Weeks of Treatment With Nebulized SUN-101 in Patients With COPD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347761</a>	Population
2427	NCT02883244	Sunstar Americas. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Curved Soft-Picks on Plaque Accumulation on Patients With Gingivitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883244</a>	Population
2428	NCT03503604	SuZhou Stainwei Biotech Inc.. 2018 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Anti-VEGF Monoclonal Antibody hPV19 in Patients With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503604</a>	Population
2429	NCT03901755	Swedish Orphan Biovitrum. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: An International Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901755</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2430	NCT02970773	Swiss Paraplegic Centre Nottwil. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Absorption of Rivaroxaban in Patients With Cervical Spinal Cord Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970773</a>	Population
2431	NCT03454360	Symetis SA Boston Scientific Corporation. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: CHANGE Neo TA Registry With ACURATE Neo Aortic Bioprosthesis and ACURATE Neo TA Transapical Delivery System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454360</a>	Population
2432	NCT00308880	Taichung Veterans General Hospital. 2006 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid and Head and Neck Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308880</a>	Population
2433	NCT02101437	Taipei City Hospital. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: The Relationship of Platelet Micro-RNA Expression and Platelet Reactivity in Patients Under Clopidogrel or Ticagrelor Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101437</a>	Population
2434	NCT02101411	Taipei City Hospital. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Platelet Reactivity (High On-Treatment Platelet Reactivity) as Guidance for APT (Antiplatelet Therapy) Adjustment After PCI (Percutaneous Coronary Intervention). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101411</a>	Population
2435	NCT01320423	Taipei Medical University WanFang Hospital. 2011 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320423</a>	Population
2436	NCT00860002	Taipei Veterans General Hospital T. 2010 Jun 8. ClinicalTrials.gov: The Benefits and Limits of Laparoscopic Surgery for Uterine Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860002</a>	Population
2437	NCT03580018	Taipei Veterans General Hospital T. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Intraarticular Injection of Tranexamic Acid Reduced Postoperative Hemarthrosis in Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580018</a>	Population
2438	NCT02959359	Taipei Veterans General Hospital TKMUCMHCMUHCMMHCCHNTUHC GMHT. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359</a>	Population
2439	NCT00567216	Taipei Veterans General Hospital TNSCT. 2010 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Endoscopic Cyanoacrylate Obliteration vs. Nadolol Treatment in the Prevention of Gastric Variceal Rebleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567216</a>	Population
2440	NCT02009228	Taipei Veterans General Hospital TNYMU. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Single-port LC Might be Preferable for Managing Ovarian Dermoid Cyst. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009228</a>	Population
2441	NCT03195764	Taivex Therapeutics Corporation. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study for T-1101 (Tosylate) to Treat Advanced Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195764</a>	Population
2442	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis Changhua Christian Hospital Taipei Medical University Hospital Taipei Veterans	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		General Hospital TTMUSHHTVGHCMUH. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243</a>	
2443	NCT02870764	Taizhou Fourth People's Hospital Shanghai 10th People's Hospital. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dan-shen Extract On Lipoprotein Associated PHospholipase A2 Levels IN Patients With Stable Angina Pectoris. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870764</a>	Population
2444	NCT01135368	Takeda. 2012 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Lansoprazole in Patients With Reflux Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135368</a>	Population
2445	NCT03090139	Takeda. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Sub-optimal Response to Anti-Tumor Necrosis Factor's in Inflammatory Bowel Disease in Emerging Markets. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090139</a>	Population
2446	NCT02611830	Takeda. 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneously (SC) as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611830</a>	Population
2447	NCT03824561	Takeda. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Specified Drug-Use Survey on Vedolizumab for IV Infusion 300 mg [Ulcerative Colitis]. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824561</a>	Population
2448	NCT03378388	Takeda. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Treatment With Vedolizumab in Adult Participants With Ulcerative Colitis (UC) or Crohn's Disease (CD) in Real Life. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378388</a>	Population
2449	NCT03219723	Takeda. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Drug Use Surveillance of Takecab for 'Supplement to Helicobacter Pylori Eradication'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219723</a>	Population
2450	NCT03710486	Takeda. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Observe Vedolizumab Outcomes in Real-world Biologic Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD) Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710486</a>	Population
2451	NCT02620046	Takeda. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Vedolizumab Subcutaneous Long-Term Open-Label Extension Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620046</a>	Population
2452	NCT02986724	Takeda. 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Observe the Safety and Efficacy of Vedolizumab in Biologically Naive Participants With Ulcerative Colitis (UC) or Crohn's Disease (CD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986724</a>	Population
2453	NCT01069302	Takeshi Morimoto Kyoto University GSoM. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Clopidogrel High Dose Evaluation for the Patient With Coronary Artery Disease in Japan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069302">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069302</a>	Population
2454	NCT02780245	Talkha Central Hospital. 2016 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Role of Tranexamic Acid Versus Uterine Cooling at Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780245</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2455	NCT02739815	Talkha Central Hospital Al-Azhar University. 2016 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Role Of Different Prophylactic Doses Of Intravenous Tranexamic Acid In Reducing Blood Loss At Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739815</a>	Population
2456	NCT02026596	Tampere University Hospital. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: SpareBrain - Mechanisms and Prevention of Secondary Brain Injury in Subarachnoid Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02026596</a>	Population
2457	NCT02815605	Tampere University Hospital. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Risk Factors, Management and Complications of Severe Post-partum Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815605</a>	Population
2458	NCT02461251	Tampere University Hospital. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Thromboelastometry-guided Treatment Protocol Versus Standard Care of Major Haemorrhage in Obstetric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461251</a>	Population
2459	NCT03757455	Tampere University Hospital. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: ERAS Protocol in Pancreaticoduodenectomy and Total Pancreatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757455</a>	Population
2460	NCT03993977	Tampere University Hospital. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: ROTEM-guided Transfusion Protocol in Attempt to Reduce Blood Transfusions in Major Oncological Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993977</a>	Population
2461	NCT02125188	Tao Zhang First Affiliated Hospital SYU. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Effects of Desmopressin on Blood Loss and the Quality of the Surgical Field During Endoscopic Sinus Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125188</a>	Population
2462	NCT02815891	Target PharmaSolutions I. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A 5-year Longitudinal Observational Study of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL) or Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815891</a>	Population
2463	NCT03541668	Tasly Pharmaceuticals I. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Study of rhPro-UK in Patients With Acute Ischaemic Stroke in 4.5 Hours After Stroke Onset(PROST). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541668</a>	Population
2464	NCT03578822	Tasly Pharmaceuticals I. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Thrombolysis With rhPro-UK in 4.5-6 Hours After Acute Ischemic Stroke in a Double-blinded,Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578822</a>	Population
2465	NCT00147862	Tata Memorial Hospital. 2007 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Does Tranexamic Acid Administration Reduce Blood Loss During Head and Neck Surgery?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147862</a>	Population
2466	NCT03997110	Tata Memorial Hospital Tata Memorial Centre and National Cancer Grid Participating sites. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Palliative Radiation for Advanced Cervical Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997110</a>	Population
2467	NCT02583841	Tatyasaheb Kore Dental College. 2015 Okt 22. ClinicalTrials.gov: 'Effect of Scaling and Root Planing on Liver Function Test (Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase) in Systemically	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Healthy - Chronic Periodontitis Subjects: a Clinical Trial'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583841</a>	
2468	NCT02094066	TC Erciyes University. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid for Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094066</a>	Population
2469	NCT03088358	TeaRx LLC. 2017 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of TeaRx Xa Factor Direct Inhibitor Versus Enoxaparin as a Venous Thromboembolic Events (VTE) Prevention Following Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088358</a>	Population
2470	NCT02785120	Techfields Inc. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TF0023 Spray on Subjects With Ischemic Strokes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785120</a>	Population
2471	NCT02446145	Technische Universität Dresden Novartis. 2016 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Randomized Placebo-controlled Phase 2 Study of Decitabine With or Without Eltrombopag in AML Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446145</a>	Population
2472	NCT01085006	Tehran University of Medical Sciences. 2011 Jan 25. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Postpartum Hemorrhage During and After Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085006</a>	Population
2473	NCT01012518	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2009 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Video-guided Percutaneous Tracheostomy (PCT) Versus Conventional PCT: Comparing Safety and Efficacy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012518</a>	Population
2474	NCT01491308	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2011 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Restrictive Versus Liberal Red Cell Transfusion Strategy in Orthopedic-Oncology Patients Undergoing Surgery - a Randomized Controlled Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491308</a>	Population
2475	NCT02987712	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Management of Coagulopathy in Cirrhotic Patients Undergoing Invasive Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987712</a>	Population
2476	NCT02339974	Temple University. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Heterotopic Implantation Of the Edwards-Sapien Transcatheter Aortic Valve in the Inferior Vena Cava for the Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation (HOVER). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339974</a>	Population
2477	NCT03157401	Tengzhou Central People's Hospital. 2018 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Two Different Administration Methods of Tranexamic Acid on Perioperative Blood Loss During Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157401</a>	Population
2478	NCT00375440	Texas Tech University Health Sciences Center. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375440</a>	Population
2479	NCT02829346	Thammasat University. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Peri-articular Tranexamic Acid Injection in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02829346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02829346</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2480	NCT03044041	Thammasat University. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Low Dose and High Dose Intra-articular Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044041</a>	Population
2481	NCT03074994	Thammasat University Krit Boontanapibul. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: The Comparative Efficacy of Peri-articular and Intraarticular Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074994</a>	Population
2482	NCT02387385	Thayyil SMMCMHIIGMCLTMMCaHICLMAMCBSMMUDB. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Hypothermia for Encephalopathy in Low and Middle-Income Countries Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387385</a>	Population
2483	NCT01808443	The 306 Hospital of People's Liberation Army Peking University. 2013 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Laser Versus Cryotherapy in the Treatment of Warts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808443</a>	Population
2484	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2014 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410</a>	Population
2485	NCT02042625	The Cleveland Clinic. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Optimal Positioning of Nasopharyngeal Temperature Probes: A Prospective Cohort Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042625</a>	Population
2486	NCT00840996	The Cleveland Clinic. 2016 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Perioperative Intravenous Lidocaine or Epidural Anesthesia on Outcomes in Complex Spine Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840996</a>	Population
2487	NCT02078037	The Cleveland Clinic. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Systemic Normothermia in Intracerebral Hemorrhage (ICH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078037</a>	Population
2488	NCT02287558	The Cleveland Clinic. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Transfusion-Dependent Vascular Ectasia: a Phase I Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287558</a>	Population
2489	NCT03731351	The Cleveland Clinic. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Mild Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion (MISTWAVE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731351</a>	Population
2490	NCT02453828	The Cleveland Clinic. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Anesthesia Care Transition Checklist. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453828</a>	Population
2491	NCT03243708	The Cleveland Clinic. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Title: Randomized Trial of an EHR Embedded Risk Calculator vs. Standard VTE Prophylaxis for Medical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243708</a>	Population
2492	NCT00787436	The Cleveland Clinic Celgene Corporation. 2013 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Secondary Prophylaxis of Gastrointestinal	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Bleeding in Cirrhotic Patients Using THALIDOMIDE. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787436</a>	
2493	NCT01027286	The Cleveland Clinic Orthovita d/b/a Stryker. 2012 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Prospective Evaluation of Vitagel for Reduction in Blood Loss and Pain Following Unilateral Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027286</a>	Population
2494	NCT01285024	The Cleveland Clinic Orthovita d/b/a Stryker Stryker Instruments. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study to Evaluate the Effectiveness of a Haemostatic Agent in Primary Unilateral Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285024</a>	Population
2495	NCT01923805	The Cleveland Clinic Stryker Nordic. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Vitagel Revision Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923805</a>	Population
2496	NCT01260818	The First Affiliated Hospital GUoTCM. 2011 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Topical Application of Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Total Hip Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260818</a>	Population
2497	NCT03997058	The First Affiliated Hospital GUoTCM. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Observation on the Effect of Auricular Acupoint Pressing on Insomnia and Adverse Events in MHD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997058</a>	Population
2498	NCT02635048	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University Baoshan No.2 People's Hospital The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University First Affiliated Hospital of Fujian Medical University People's Hospital of Nanhai District Yichan. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Mini-PCNL Versus Standard-PCNL For The Management of 20-40 mm Size Kidney Stones. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635048</a>	Population
2499	NCT03771365	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University Military Medical Academy Massachusetts General Hospital Hospital de Clinicas Jos de San Mart in Goldstadt Private Clinic University College London Hospitals Hospital de Base do Distrito Feder. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Standard-PCNL vs Mini-PCNL vs Super-mini PCNL for the Treatment of 2 cm Renal Stone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771365</a>	Population
2500	NCT03406819	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University Anyang Regional Hospital Huaihe Hospital of Henan University The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology Yellow River Sanmenxia hospital The Peoples' Hospital of Jiaozuo. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Prevention of Coronary Slow Flow or No-Reflow During PPCI in Patients With Acute STEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406819</a>	Population
2501	NCT03406832	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University Anyang Regional Hospital Huaihe Hospital of Henan University The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology Yellow River Sanmenxia hospital The Peoples' Hospital of Jiaozuo. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Prevention of Coronary Slow Flow or No-Reflow During EPCI in Patients With Acute STEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406832</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2502	NCT03278444	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Jiaozuo third people's hospital Luoyang Central Hospital Nanyang Central Hospital Anyang Tumor Hospital Pingmei Shenma Medical Group General Hos. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278444</a>	Population
2503	NCT03274427	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Luoyang Central Hospital Nanyang Central Hospital Anyang Tumor Hospital Shenma Medical Group General Hospital First People's Hospital of Shangqi. 2017 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Treatment of Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274427</a>	Population
2504	NCT03443921	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Divestment for Artery-involved Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443921</a>	Population
2505	NCT02447809	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University National Natural Science Foundation of China. 2016 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Plasma and Platelet microRNAs in Clopidogrel Low Response Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447809</a>	Population
2506	NCT02999048	The First People's Hospital of Jingzhou. 2016 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on the Treatment of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage With Panax Notoginseng Saponin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999048</a>	Population
2507	NCT02607072	The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Anhui Provincial Hospital. 2015 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Aspirin for Prevention of Postsurgical Recurrence and Metastasis in Asian Colorectal Cancer Patients: a Multi-center Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607072</a>	Population
2508	NCT03734640	The George Institute for Global Health C. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Optimal Post Tpa-Iv Monitoring in Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734640</a>	Population
2509	NCT03209258	The George Institute for Global Health CWCHSCPCLT. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: The Third, Intensive Care Bundle With Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209258</a>	Population
2510	NCT01448109	The George Institute National Health and Medical Research Council AAaNZICSTG. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: ADjunctive coRticosteroid trEatment iN criticAlly iLL Patients With Septic Shock. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448109</a>	Population
2511	NCT02699645	The George Institute University of Sydney. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy Prevention of Recurrent Intracerebral Disease EveNts Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699645</a>	Population
2512	NCT03783754	The George Institute University of Sydney. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy Prevention of Recurrent	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Intracerebral Disease EveNts Trial Magnetic Resonance Imaging Sub-study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783754</a>	
2513	NCT03785067	The George Institute University of Sydney. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy Prevention of Recurrent Intracerebral Disease EveNts Trial (TRIDENT) Cognitive Sub-Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785067</a>	Population
2514	NCT01376778	The George Washington University Biostatistics Center Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2019 Feb 20. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376778</a>	Population
2515	NCT03364491	The George Washington University Biostatistics Center Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for the Prevention of Obstetrical Hemorrhage After Cesarean. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364491</a>	Population
2516	NCT00388297	The George Washington University Biostatistics Center National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Thyroid Therapy for Mild Thyroid Deficiency in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388297</a>	Population
2517	NCT01937559	The Hawkins Foundation. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid (TXA) in Joint Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937559</a>	Population
2518	NCT02352636	The Hong Kong Polytechnic University. 2016 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Auriculotherapy for Osteoarthritis Knee. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352636</a>	Population
2519	NCT01094977	The Hospital for Sick Children. 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Blood Loss and Transfusion Requirement in Infants Treated With Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094977</a>	Population
2520	NCT01089140	The Hospital for Sick Children. 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Non-Idiopathic Scoliosis Treated With Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089140</a>	Population
2521	NCT01530737	The Hospital for Sick Children. 2015 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Antithrombin Enhancement May Improve Anticoagulation Efficiency in Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass for Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530737</a>	Population
2522	NCT03889535	The Hospital for Sick Children. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Anterior Zirconia vs. Resin Strip Crowns. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889535</a>	Population
2523	NCT03136003	The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society St.Michael's Hospital TNCH. 2017 Dez 4. ClinicalTrials.gov: DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003</a>	Population
2524	NCT00775515	The Krongrad Institute. 2011 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Prostatectomy for Chronic Prostatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775515</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2525	NCT02290314	The London Spine Centre. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Midline Lumbar Fusion Versus Posterior Lumbar Interbody Fusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290314</a>	Population
2526	NCT01156571	The Medicines Company. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention (PCI) (CHAMPION PHOENIX). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156571</a>	Population
2527	NCT00767507	The Medicines Company. 2014 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Maintenance of Platelet Inhibition With Cangrelor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767507</a>	Population
2528	NCT00385138	The Medicines Company. 2014 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385138</a>	Population
2529	NCT01530399	The Medicines Company. 2015 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Phase II Study to Compare MDCO-2010 vs Placebo and Tranexamic Acid in Patients Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530399</a>	Population
2530	NCT01087723	The Medicines Company. 2016 Feb 12. ClinicalTrials.gov: European Ambulance Acute Coronary Syndrome (ACS) Angiography Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087723</a>	Population
2531	NCT01913483	The Medicines Company. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: ENDOvascular Interventions With AngioMAX: The ENDOMAX Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913483</a>	Population
2532	NCT02565147	The Medicines Company. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Bivalirudin Infusion for Ventricular Infarction Limitation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565147</a>	Population
2533	NCT03815773	The Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies Medical University of Vienna University of Maryland University of Milan University of Milano Bicocca Piti Salpêre Hospital Hospital Vall d'Hebron St Vincent's Hospi. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: PRospective Multicenter Observational Study on Transfusion Practice in Vv-ECMO Patients: The PROTECMO Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815773</a>	Population
2534	NCT02229656	The Netherlands Cancer Institute AstraZeneca. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Olaparib and Radiotherapy in Head and Neck Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229656</a>	Population
2535	NCT02438566	The New England Baptist Hospital. 2016 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Non-inferiority Trial of Oral Tranexamic Acid vs. Intravenous Tranexamic Acid in Joint Replacement Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438566</a>	Population
2536	NCT02069262	The Second People's Hospital of Guangdong Province. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Angiography Combination Laparoscopy in Patients With Obscure Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069262</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2537	NCT00902057	The University of Hong Kong. 2009 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Desmopressin for Bleeding Related to Low Body Temperature. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902057</a>	Population
2538	NCT01382134	The University of Hong Kong. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Effect of Aspirin, Hemodilution and Desmopressin on Platelet Dysfunction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382134</a>	Population
2539	NCT01265043	The University of Hong Kong. 2015 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Randomized Clinical Trial of Oral Health Promotion Interventions Among Patients After Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265043</a>	Population
2540	NCT01994941	The University of Hong Kong. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Genotype Guided Versus Conventional Approach in Selection of Oral P2Y12 Receptor Blocker in Chinese Patients Suffering From Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994941</a>	Population
2541	NCT01873079	The University of Hong Kong. 2016 Jul 18. ClinicalTrials.gov: PPI for Prevention of Post-sphincterotomy Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873079</a>	Population
2542	NCT03694496	The University of Hong Kong. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: The Effectiveness of an Oral Health Education Programme of Adolescents in Hong Kong. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694496</a>	Population
2543	NCT03329820	The University of Hong Kong Hospital Authority HK. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Quality of Life and Health Utility of Patients With CHB Infections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329820</a>	Population
2544	NCT03003871	The University of Hong Kong Tung Wah Hospital. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Oral Health Promotion Interventions Amongst Stroke Survivors During Rehabilitation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003871</a>	Population
2545	NCT02912988	The University of Hong Kong University of Southampton Peking University Third Hospital Chinese PLA General Hospital. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Letrozole in Stimulated IVF Cycles. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912988</a>	Population
2546	NCT01942356	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2015 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Closed-loop TIVA Propofol, Sufentanil and Ketamine Guided by BIS Monitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942356</a>	Population
2547	NCT02639819	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Management of Intracerebral Hemorrhage With Aminocaproic Acid - Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639819</a>	Population
2548	NCT03302143	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2017 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Radiographic and the Esthetic Outcome of Two Different Bone Grafting Techniques in Early Implant Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302143</a>	Population
2549	NCT02154581	The University of Texas Health Science Center at San Antonio ITI International Team for Implantology S. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Case Selection and Treatment Protocol for	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Immediate Dental Implants in the Esthetic Zone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154581</a>	
2550	NCT00178620	The University of Texas Health Science Center H. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Pre-hospital Administration of Thrombolytic Therapy With Urgent Culprit Artery Revascularization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178620</a>	Population
2551	NCT02448069	The University of Texas Health Science Center H. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Safety and Feasibility of Argatroban, Tissue Plasminogen Activator and Intra-arterial Therapy in Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448069</a>	Population
2552	NCT03045068	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Platelet Transfusion During Neonatal Open Heart Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045068</a>	Population
2553	NCT03679481	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion Requirements Following Open Femur Fracture Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679481</a>	Population
2554	NCT01230931	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Hemostasis in Kocher-Langenbeck Approaches for Acetabular Surgery Using a Topical Surgical Hemostat (Vitigel). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230931</a>	Population
2555	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center HRIBHC. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027</a>	Population
2556	NCT03263117	The University of Texas Health Science Center HSN. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SEdation Versus General Anesthesia for Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263117</a>	Population
2557	NCT03876457	The University of Texas Health Science Center HSN. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: SELECT 2: A Randomized Controlled Trial to Optimize Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876457</a>	Population
2558	NCT02446587	The University of Texas Health Science Center HSNWHSFHEURMHVBMCSLUUoKSU. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446587</a>	Population
2559	NCT01240356	The University of Texas Health Science Center HUoAaB. 2016 Mai 23. ClinicalTrials.gov: CLOTBUST Hands-Free: A Phase I/II Pilot Safety Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240356</a>	Population
2560	NCT02451228	The University of Texas Medical Branch GEKSNIoCHaHDN. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Indomethacin PK and PD Therapy in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451228</a>	Population
2561	NCT01783899	Theodor Bilharz Research Institute Universit <sup>é</sup> Libre de Bruxelles. 2014 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of Hemospray in Hemostasis of Active Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783899</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2562	NCT03061604	Theodor Bilharz Research Institute Universit <sup>®</sup> Libre de Bruxelles. 2017 Nov 14. ClinicalTrials.gov: RCT to Determine the Efficacy of Combining Hemospray With Medical Treatment in Acute Variceal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061604</a>	Population
2563	NCT02253173	TherapeuticsMD. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Estradiol Vaginal Softgel Capsules in Treating Symptoms of Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253173</a>	Population
2564	NCT03725319	Theresienkrankenhaus und St.Hedwig-Klinik GmbH. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Treatment of Post Sphincterotomy-bleeding by Epinephrine-injection Versus Insertion of an Plastic Stent. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725319</a>	Population
2565	NCT02636257	Third Affiliated Hospital SYU. 2017 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Comparative Study of Two Endoscopic Operations for Lacrimal Duct Obstruction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636257</a>	Population
2566	NCT01866384	Thomas Jefferson University. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Targeted Temperature Management After Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866384</a>	Population
2567	NCT03897621	Thomas Jefferson University. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Total Hip Arthroplasty Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897621</a>	Population
2568	NCT02270918	Thomas Jefferson University Bristol-Myers Squibb CSL Behring. 2016 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Reversibility of Apixaban Anticoagulation With the Four Factor Prothrombin Complex Concentrate Kcentra. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270918</a>	Population
2569	NCT03606941	Tianjin Nankai Hospital. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Effect of Electroacupuncture on the Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing the Major Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606941</a>	Population
2570	NCT03863002	Tianjin Weikai Bioeng. LTNH. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863002</a>	Population
2571	NCT01903252	Tillotts Pharma AG. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: TP05 for the Treatment of Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis (UC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903252</a>	Population
2572	NCT03613584	Tirol Kiniken GmbH LFB BIOMEDICAMENTS. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Von Willebrand Factor Concentrate During ECMO Support. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613584</a>	Population
2573	NCT02729298	Tolero Pharmaceuticals I. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: First-in-human Study of Oral TP-0903 (a Novel Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729298</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2574	NCT03215290	Tongji Hospital. 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Transparenchymal Compressing Suture in Major Liver Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215290</a>	Population
2575	NCT03649594	Torben Pottgiesser University Hospital Freiburg. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Risk Stratification Post TAVI Using TEG. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649594</a>	Population
2576	NCT01655641	Tribhuvan University Teaching Hospital IOMP. 2012 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of Tranexamic Acid for Reducing Blood Requirement in Patients Undergoing Major Gastro-intestinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655641</a>	Population
2577	NCT00259493	Trillium Health Centre Toshiba America Medical Systems I. 2006 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Graft Patency in Beating Heart Vs. Conventional CABG Using Cardiac CT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259493</a>	Population
2578	NCT02053740	Tri-Service General Hospital. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Use of Traditional Chinese Medicine (Ren Shen Yang Rong Tang) Against Microinflammation in Hemodialysis Patients: A Quasi-randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053740</a>	Population
2579	NCT02601170	Tri-Service General Hospital. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601170</a>	Population
2580	NCT03806556	Triulzi DMUoP. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Pediatric Trial Using Tranexamic Acid in Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806556</a>	Population
2581	NCT02451566	TriVascular I. 2015 Nov 26. ClinicalTrials.gov: TriVascular Canadian LIFE Study: Least Invasive Fast-Track EVAR (Endovascular Aneurysm Repair). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451566</a>	Population
2582	NCT02224794	TriVascular I. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: LIFE Study: Least Invasive Fast-Track EVAR. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224794</a>	Population
2583	NCT03131713	Tufts Medical Center. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Preoperative Acetaminophen and Carbohydrate Loading. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131713</a>	Population
2584	NCT02561000	Tufts Medical Center National Heart LaBINRIIFHUoMW. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Safety of PZ-128 in Subjects Undergoing Non-Emergent Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561000</a>	Population
2585	NCT01832025	Tufts University. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Comparison of Incidence Between Two Techniques. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832025</a>	Population
2586	NCT03003689	Tufts University School of Dental Medicine. 2018 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Effects of Scaling and Root Planing With and Without Er:YAG Laser in Chronic Periodontitis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003689</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2587	NCT03468933	Tulane University. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Fibrinolysis Compared to Thoracoscopy for Pleural Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468933</a>	Population
2588	NCT00221195	Tulane University School of Medicine Tulane University. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195</a>	Population
2589	NCT01403740	Turkish Society of Hematology. 2011 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Turkish Acquired Haemophilia Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740</a>	Population
2590	NCT00844285	UCB Pharma. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: SECURE, the Cimzia T« Crohn's Disease Post-Marketing Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844285</a>	Population
2591	NCT02971969	Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971969</a>	Population
2592	NCT02618915	Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618915</a>	Population
2593	NCT02270151	UMC Utrecht Boehringer Ingelheim. 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Improving DEtection of Atrial fibrillation in Primary Care With the MyDiagnostick. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270151</a>	Population
2594	NCT00880113	UMC Utrecht Dutch Heart Foundation. 2012 Jun 5. ClinicalTrials.gov: The Dutch Acute Stroke Trial (DUST): Prediction of Outcome With Computed Tomography (CT) - Perfusion and CT-angiography. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880113</a>	Population
2595	NCT02223806	UMC Utrecht Korle-Bu Teaching Hospital AGUoG. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Active Management of the Third Stage of Labour: Uterine Tonus Assessment by Midwife vs. Patient Self-administration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223806</a>	Population
2596	NCT02660814	Umut BALLI Bulent Ecevit University. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Chemerin and Interleukin-6 Levels of Gingival Crevicular Fluid in Obese Individuals Following Periodontal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660814</a>	Population
2597	NCT01442935	UNICANCER. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Chemotherapies Associated With Targeted Therapies on the Resection Rate of Hepatic Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442935</a>	Population
2598	NCT03489291	UniQure Biopharma B.V.. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291</a>	Population
2599	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V.. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396342</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2600	NCT03569891	UniQure Biopharma B.V.. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891</a>	Population
2601	NCT00351741	United States Army Institute of Surgical Research. 2015 Sep 21. ClinicalTrials.gov: BEST (Burn Center Evaluation of Standard Therapies) Ventilator Mode Study-. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351741</a>	Population
2602	NCT00243243	United States Army Institute of Surgical Research. 2016 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Effect of rFVIIa on Peri-operative Blood Loss in Patients Undergoing Major Burn. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243243</a>	Population
2603	NCT03326596	United States Naval Medical Center SD. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Prevention of Postpartum Hemorrhage With TXA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326596</a>	Population
2604	NCT02650856	Universidad Autonoma de Nuevo Leon. 2016 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Blood Loss Reduction After Total Knee Arthroplasty. A Comparison Between Topical Tranexamic Acid and Platelet Rich Plasma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650856</a>	Population
2605	NCT03365999	Universidad Autonoma de Nuevo Leon. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Oral Tranexamic Acid vs. Oral Aminocaproic Acid to Reduce Blood Loss and Transfusion After Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365999</a>	Population
2606	NCT03960216	Universidad Complutense de Madrid Colgate Palmolive. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Effects of Periodontal Therapy in Patients With Metabolic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960216</a>	Population
2607	NCT03533166	Universidad Complutense de Madrid Dentaïd. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Effects of a 0.03% CHX Mouth Rinse in Peri-implant Mucositis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533166</a>	Population
2608	NCT02197611	Universidad de Murcia. 2015 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197611</a>	Population
2609	NCT01906450	Universidad del Valle C. 2013 Jul 24. ClinicalTrials.gov: STUDY ON THE EFFECTS OF PERIODONTAL TREATMENT ALONG WITH THE USE OF ANTIBIOTICS OVER HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN. RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906450</a>	Population
2610	NCT01931826	Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. 2013 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Treatment Schistosomal Portal Hypertension: Efficacy of Endoscopy or Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931826</a>	Population
2611	NCT03660566	Universidade Estadual Paulista João de Mesquita Filho. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Use of Leucocyte- and Platelet-rich Fibrin Membranes in Single Implant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660566</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2612	NCT02433912	Universidade Federal Fluminense. 2015 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of Single-stage Advanced Versus Rotated Flaps in the Treatment of Gingival Recessions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433912</a>	Population
2613	NCT02879903	Universidade Federal Fluminense. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Prevalence of Porphyromonas Gingivalis Fimbrial Subunit Genotype in Smokers and Nonsmokers After Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879903</a>	Population
2614	NCT03939078	Universidade Federal Fluminense Alma Lasers. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: CO2 Laser in the Treatment of the GSM - (Genitourinary Syndrome of Menopause) Genitourinary Syndrome of Menopause. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939078</a>	Population
2615	NCT02511977	Universidade Metropolitana de Santos. 2015 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Evaluation Clinical and Radiographic Images in Dental Implants Rehabilitated With Overdentures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511977</a>	Population
2616	NCT00428441	Università degli Studi dell'Insubria. 2011 Sep 26. ClinicalTrials.gov: D-dimer to Predict Recurrence in Patients With Multiple Episodes of Venous Thromboembolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428441</a>	Population
2617	NCT02123420	Università degli Studi di Sassari. 2014 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Platform Switching vs Regular Platform Implants. One Year Results From a RCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123420</a>	Population
2618	NCT02170129	Università degli Studi di Sassari. 2014 Jun 23. ClinicalTrials.gov: SINUS LIFT 100% Anorganic Bovine Bone vs. 50% Anorganic Bovine Bone + 50% Autologous Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170129</a>	Population
2619	NCT03724864	Università degli Studi di Sassari. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Edulcorants Effect in Caries Risk Schoolchildren. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724864</a>	Population
2620	NCT01258621	Università Vita-Salute San Raffaele. 2010 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Learning Curve for Laparoscopic Distal Pancreatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258621</a>	Population
2621	NCT00670345	Università Vita-Salute San Raffaele. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Urologic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670345</a>	Population
2622	NCT00337766	Università Vita-Salute San Raffaele. 2015 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Desmopressin in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337766</a>	Population
2623	NCT03913481	Università Vita-Salute San Raffaele. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Acute Normovolemic Hemodilution in High Risk Cardiac Surgery Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913481</a>	Population
2624	NCT03795948	Universitätshospital Hamburg-Eppendorf. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Patient Reported Outcomes in Stroke Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795948</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2625	NCT02834377	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Personalized Hemodynamic Therapy in Patients Undergoing High-risk Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834377</a>	Population
2626	NCT03060174	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of Prevention of Postoperative Delirium to Reduce Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060174</a>	Population
2627	NCT02238938	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Piecemeal Versus En Bloc Resection of Large Rectal Adenomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238938</a>	Population
2628	NCT03356392	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf Charite University BGUoGtUHBWUHFUWUHRAUTUtMAK. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: German Stroke Registry - Endovascular Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356392</a>	Population
2629	NCT03112980	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of TAVI vs. SAVR in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis at Intermediate Risk of Mortality. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112980</a>	Population
2630	NCT03909022	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf GermanVasc MDEpiNet Chapter Germany. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Assessing Best Medical Treatment Patterns of Patients With Symptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909022</a>	Population
2631	NCT03098290	Universitätshklinikum Hamburg-Eppendorf GermanVasc University Heart Center Hamburg BARMER GEK Germany University of Hamburg. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: IDOMENEO - Is Treatment Reality in Vascular Medicine Evidence-based and Follows Guideline Recommendations? A Project for Quality Development Exemplified by Peripheral Arterial Disease (PAD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098290</a>	Population
2632	NCT03360591	Università di Verona. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Functional Assessment In TAVI: FAITAVI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360591</a>	Population
2633	NCT02270541	Universitair Ziekenhuis Brussel Research Foundation Flanders Vrije Universiteit Brussel Brussels Institute for Research and Innovation (INNOVIRIS) King Baudouin Foundation. 2016 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Prehospital Study at the Universitair Ziekenhuis Brussel II. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270541</a>	Population
2634	NCT01622946	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2012 Jun 19. ClinicalTrials.gov: The Effect of Topical Application of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty Through the Direct Anterior Approach. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622946</a>	Population
2635	NCT01840215	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study on the Impact of Ocular Anesthetic Procedures in Ocular Blood Flow. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840215</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2636	NCT02602210	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Supplemental Corticosteroids in Cirrhotic Hypotensive Patients With Suspicion of Sepsis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602210</a>	Population
2637	NCT03080116	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix With or Without Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116</a>	Population
2638	NCT02634060	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Belgian IBD Research Group. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Home basEd faecal calProtectin Measurements Predicting Adalimumab Induction Destiny. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634060</a>	Population
2639	NCT03142113	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Belgian IBD Research Group Imelda Hospital BUoLCuSUCdLADAZMMUHGG. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Clinical Outcome After Escalation and De-escalation of Adalimumab in Real Life in Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142113</a>	Population
2640	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain. 2014 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331</a>	Population
2641	NCT03110289	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Fund for Scientific Research FB. 2018 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Restoration of the Microbiome Through Superdonor Selection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110289</a>	Population
2642	NCT03413891	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Research Foundation Flanders. 2018 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid To Reduce Bleeding in Patients Treated With New Oral Anticoagulants Undergoing Dental Extraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413891</a>	Publikationstyp
2643	NCT01719952	Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre. 2015 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Haemodynamic and Cardiovascular Effects of Carbetocin and Oxytocin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719952</a>	Population
2644	NCT02648815	University Clinical Center Tuzla. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Management of Pancreatitis: the Role of Supportive and Drainage Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648815</a>	Population
2645	NCT02687724	University College Dublin. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Golimumab (GLM) Dose Optimisation to Adequate Levels to Achieve Response in Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687724</a>	Population
2646	NCT00937131	University College L. 2009 Jul 10. ClinicalTrials.gov: The Use of Rituximab in Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937131</a>	Population
2647	NCT02804815	University College L. 2017 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Add-Aspirin: A Trial Assessing the Effects of Aspirin on Disease	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Recurrence and Survival After Primary Therapy in Common Non Metastatic Solid Tumours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804815</a>	
2648	NCT03369444	University College L. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369444</a>	Population
2649	NCT03759938	University College L. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: OPTIMAS: OPTimal TIMing of Anticoagulation After Acute Ischaemic Stroke : a Randomised Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759938</a>	Intervention
2650	NCT03863665	University College L. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Prevention of Hypertensive Injury to the Brain by Intensive Treatment in IntraCerebral Haemorrhage (PROHIBIT-ICH). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863665</a>	Population
2651	NCT03684564	University College LARUKCLUCLHHHNTGaSTNFTB&TLNTKCHNT. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban for Stroke Patients With AntiPhospholipid Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684564</a>	Intervention
2652	NCT01851564	University College LRFHNTB&TLNTUHNFT. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: RCT of Stent Versus Standard Therapy in Oesophageal Variceal Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851564</a>	Population
2653	NCT00444470	University Health Network T. 2007 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Safety of Tranexamic Acid in Reducing Bleeding in Adults Undergoing Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444470</a>	Population
2654	NCT00861822	University Health Network T. 2013 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Advance Targeted Transfusion in Anemic Cardiac Surgical Patients for Kidney Protection: A Proof of Concept Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861822</a>	Population
2655	NCT02200419	University Health Network T. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: POC - Transfusion Algorithm Cardiac Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200419</a>	Population
2656	NCT01609686	University Health Network T. 2017 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Tranexamic Acid in Patients With Varying Renal Function Undergoing Cardiac Surgery With the Use of Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609686</a>	Population
2657	NCT02324686	University Health Network T. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Vitamin K Supplementation in Patients on Hemodialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324686</a>	Population
2658	NCT03476499	University Health Network T. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Near Infrared Imaging and Flap Necrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476499</a>	Population
2659	NCT03042156	University Health Network T. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy And Palliative Radiotherapy Combined In Patients With Advanced Malignancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042156</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2660	NCT03998631	University Health Network T. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Comparison of Carbon Dioxide Flush and Saline Flush to Saline Flush Alone in TEVAR and TAVI Procedures to Reduce Cerebral Ischemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998631</a>	Population
2661	NCT00150969	University Health Network TCIOHRC. 2012 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Vitamin K Supplementation in Post-Menopausal Osteopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150969</a>	Population
2662	NCT00985920	University Health Network TTPSIF. 2011 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid for Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985920</a>	Population
2663	NCT03281395	University Hospital A. 2017 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Rapid Ventricular Pacing During Cerebral Aneurysm Surgery: a Retrospective Study Concerning the Safety for Heart and Brain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281395</a>	Population
2664	NCT01961804	University Hospital A. 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: PREVACT : Preventive REversal of Vitamine K Antagonist in Minor Craniocerebral Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961804</a>	Population
2665	NCT02972294	University Hospital A. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: HiFIT Study : Hip Fracture: Iron and Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972294</a>	Population
2666	NCT03184233	University Hospital A. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Rapid Ventricular Pacing During Cerebral Aneurysm Surgery: a Study Concerning the Safety for Heart and Brain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184233</a>	Population
2667	NCT02302456	University Hospital AINDISEDIRMdF. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Haemorrhage Following a Vaginal Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302456</a>	Population
2668	NCT03813550	University Hospital AMUBMrN. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Intestinal Microbiota and Vitamin K Levels in PXE Patients (IMPROVE Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813550</a>	Population
2669	NCT02085707	University Hospital AUUHHUHVHTLUH. 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Complications and Functional Outcome of Displaced Femoral Neck Fractures in Patients Younger Than 70 Years. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085707</a>	Population
2670	NCT00221741	University Hospital B. 2015 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Fresh Frozen Plasma in Cardiac Surgery: Descriptive and Prognostic Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221741</a>	Population
2671	NCT02817789	University Hospital B. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Safety Profile Evaluation of TICagrelor Alone Compared to a Combination of Lysine Acetylsalicylate-Clopidogrel in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817789</a>	Population
2672	NCT03379285	University Hospital B. 2017 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Management of Digestive Haemorrhaging In CHRU of Brest	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		During 2009 and 2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379285</a>	
2673	NCT01237574	University Hospital B. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Multicentre Prospective Cohort Study of Patients With Chronic Alcoholic and/or Metabolic Liver Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237574</a>	Population
2674	NCT02379806	University Hospital B. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: The SYMPTOMS - SYstematic Elderly Medical Patients Thromboprophylaxis: Efficacy on Symptomatic OutcoMeS - Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379806</a>	Population
2675	NCT02403596	University Hospital BB. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Blood-sparing During Hip Prosthesis Surgery With Exacyl <sup>TM</sup> in Patients Treated With Rivaroxaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403596</a>	Population
2676	NCT03742947	University Hospital BBAfTaRiOGAoAaIoVSaT. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Haemostasis and Tranexamic Acid in Caesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742947</a>	Population
2677	NCT00895505	University Hospital BGRFGFMoEaR. 2009 Mai 8. ClinicalTrials.gov: D-Dimer Guided Oral Anticoagulant Treatment (OAT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895505</a>	Population
2678	NCT01996930	University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Steroid Impregnated Tape in the Treatment of Over-granulating Peritoneal Dialysis Exit Sites. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996930</a>	Population
2679	NCT03431805	University Hospital BMoHF. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: TRANexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage Following a Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431805</a>	Population
2680	NCT00516126	University Hospital BS. 2013 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Goal-orientated Therapy of Perioperative Disturbance in Hemostasis in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516126</a>	Population
2681	NCT02782156	University Hospital BS. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Process Evaluation Standardised Nurse-led Approach for Risk Screening and Decrease of Alcohol Withdrawal in ENT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782156</a>	Population
2682	NCT01408693	University Hospital BS. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Minimal Invasive Anterior Approach Versus Trans-gluteal Approach for Hemi-arthroplasty in Femoral Neck Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408693</a>	Population
2683	NCT03826927	University Hospital BS. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: New Oral Anticoagulants (NOAC) in Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826927</a>	Population
2684	NCT02353585	University Hospital BSSHF. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353585</a>	Intervention
2685	NCT02866838	University Hospital BSSNSF. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Treatment of Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-vitamin K Antagonist. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866838</a>	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2686	NCT02046460	University Hospital BSUHIBUoLH. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Biomarkers and Antithrombotic Treatment in Cervical Artery Dissection - TREAT-CAD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046460</a>	Population
2687	NCT03285438	University Hospital BUHoS. 2018 Aug 23. ClinicalTrials.gov: REduced Dose Versus Full-dose of Direct Oral Anticoagulant After uNprOvoked Venous thromboEmbolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285438</a>	Intervention
2688	NCT00362492	University Hospital C. 2010 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Stopping Thromboprophylaxis Based on Ultrasound Results After Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362492</a>	Population
2689	NCT01742871	University Hospital C. 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Nutritional Status of Patients Victims of Haemorrhagic Accidents With Antivitamins K. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742871</a>	Population
2690	NCT01930916	University Hospital C. 2014 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Accuracy of a Portable International Normalized Ratio Monitor in Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930916</a>	Population
2691	NCT02911233	University Hospital C. 2016 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233</a>	Population
2692	NCT02706080	University Hospital C. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Registry of Patient With Antithrombotic Agents Admitted to an Emergency Department. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706080</a>	Intervention
2693	NCT01146821	University Hospital Carl Gustav Carus University of Giessen Clinical Evaluation Research Unit at Kingston General Hospital GWT-TUD GmbH. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Fish OIL Optimal dose Determination Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146821</a>	Population
2694	NCT03229148	University Hospital CDGnrldS. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Anesthesia Management in Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229148">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229148</a>	Population
2695	NCT02149043	University Hospital Dubrava. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Thermography in Surveillance of Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149043</a>	Population
2696	NCT03212378	University Hospital E. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of 'Standardized' CHIP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212378</a>	Population
2697	NCT01269112	University Hospital G. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Citrate-based Regional Anticoagulation Versus Heparin for Continuous Renal Replacement Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269112</a>	Population
2698	NCT03112525	University Hospital G. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: DAPHNE Study: Direct Anticoagulant PHarmacogeNETic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112525</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2699	NCT01537822	University Hospital G. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: The Hysteroscopic Morcellator (HM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537822</a>	Population
2700	NCT03402737	University Hospital G. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: SBRT + Immunomodulating Systemic Therapy for Inoperable, Recurrent H&N. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402737</a>	Population
2701	NCT02563392	University Hospital G. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Does Preventive Uterine Artery Occlusion During Laparoscopic Myomectomy Impact on Ovarian Reserve Markers?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563392</a>	Population
2702	NCT03218722	University Hospital G. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Early Administration of Prothrombin Concentrate Complex in Patients With Acute Hemorrhage Following Severe Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218722</a>	Population
2703	NCT02816203	University Hospital GCICfITNH. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Vacuum Device for Hemostasis in Obstetrics and Gynecology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816203</a>	Population
2704	NCT02185027	University Hospital GF. 2015 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Observatory of Invasive Procedures and Bleeding in Patients Treated With New Oral Anticoagulants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185027</a>	Intervention
2705	NCT01532661	University Hospital GNNASStFadsedRa. 2014 Nov 18. ClinicalTrials.gov: National Registry of rFVIIa (Novoseven) in Haemorrhagic Traumatology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532661</a>	Population
2706	NCT01421849	University Hospital GSISA. 2014 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Mandibular Single Implant Overdenture: a Prospective Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421849</a>	Population
2707	NCT03820401	University Hospital GUG. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Dialysis Performance of Different Dialyzer Membranes Using Different Coagulation Strategies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820401</a>	Population
2708	NCT03245866	University Hospital GUoBUHBSKAORdLUHZCHoSGUoLH. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245866</a>	Population
2709	NCT03323242	University Hospital Heidelberg. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: The Use of Technical Vessel Sealing Devices for Recipient Hepatectomy in Liver Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323242</a>	Population
2710	NCT02135926	University Hospital Heidelberg University Hospital AKAVKBNIRUoBKDWuUoEMSAKK. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Thrombectomy in Patients Ineligible for iv tPA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135926</a>	Population
2711	NCT02678871	University Hospital Inselspital B. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Combined Transcatheter Aortic Valve Implantation and Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678871</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2712	NCT03844841	University Hospital Inselspital B. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: The Deep Sedation for Ablation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844841</a>	Population
2713	NCT01257269	University Hospital Inselspital BSNSFMGFBIGWA. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Genotype and Phenotype Correlation in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257269</a>	Population
2714	NCT01195025	University Hospital L. 2014 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Volume Kinetics for Starch Solution and Acetated Ringers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195025</a>	Population
2715	NCT02750150	University Hospital L. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Freeze-dried Plasma in the Initial Management of Coagulopathy in Trauma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750150</a>	Population
2716	NCT02779920	University Hospital L. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Feasibility of Endoscopic Pylorotomy in the Treatment of Refractory Gastroparesis, Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779920</a>	Population
2717	NCT02227576	University Hospital L. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Prevention of Thrombocytopenia in Glioblastoma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227576</a>	Population
2718	NCT02702128	University Hospital L. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Preventive EXACYL <sup>®</sup> on Perioperative Bleeding During Orthognathism of Maxillary Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702128</a>	Population
2719	NCT02488525	University Hospital LLfadFedBMoHF. 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Prevention of Hemorrhage After Implantation of Mechanical Circulatory Support. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488525</a>	Population
2720	NCT02924636	University Hospital LMoHF. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Electronic-personalized Program for Obesity in Pregnancy to Improve Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924636</a>	Population
2721	NCT02797119	University Hospital LMoHFFHPSA. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Hemorrhagic Caesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797119</a>	Population
2722	NCT03598907	University Hospital M. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Point-of-care Management of Coagulopathy in Lung Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598907</a>	Population
2723	NCT03699813	University Hospital M. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: ROTEM Versus aPTT/PT in Pediatric Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699813</a>	Population
2724	NCT03796468	University Hospital M. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Minor Stroke Therapy Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796468</a>	Population
2725	NCT03811769	University Hospital M. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Large Stroke Therapy Evaluation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811769</a>	Population
2726	NCT02797158	University Hospital M. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Post TAVI Coronary REVAScularisation Guided by Myocardial Perfusion	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Imaging: a Prospective Open Label Pilot Study: The REVASC-TAVI Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797158</a>	
2727	NCT02697539	University Hospital Muenster Wuerzburg University Hospital. 2016 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Plaque Formation Rate and Toothpaste. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697539</a>	Population
2728	NCT01380028	University Hospital MUHMCHUdNHCdLChdP. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Interest of Oral Corticosteroids in the Treatment of Chronic Subdural Hematomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380028</a>	Population
2729	NCT02519608	University Hospital of Ferrara. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: ComparisoN of ticAgrelor vs. Clopidogrel in endoTHEliAl Function of COPD patieNts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519608</a>	Population
2730	NCT02554006	University Hospital of Ferrara. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Predischarge Bundle to Minimize Negative Impact on Quality of Life of Nuisance Bleedings. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554006</a>	Population
2731	NCT02438085	University Hospital of Ferrara. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Ferrara. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438085</a>	Population
2732	NCT03087552	University Hospital of Ferrara. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Mini-invasive Balloon Aortic Valvuloplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087552</a>	Population
2733	NCT01965548	University Hospital of North Norway. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Treatment of Splenic Trauma: a Retrospective Cohort Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965548</a>	Population
2734	NCT01381185	University Hospital Ostrava. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: REsistance to Aspirin and Clopidogrel in acuTe Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381185</a>	Population
2735	NCT01837342	University Hospital SF. 2013 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study Comparing Morbidity and Quality of Life Associated in the Treatment by Surgical Resection and the Conservative Treatment, After Favorable Evolution of Purulent Peritonitis That Originates From Diverticulitis Treated by Mini-invasive Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837342</a>	Population
2736	NCT00657384	University Hospital SF. 2013 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Versus Placebo to Reduce Perioperative Bleeding After Major Hepatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657384</a>	Population
2737	NCT02886962	University Hospital SF. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886962</a>	Population
2738	NCT02841917	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Reactive Oxygen Species Following Aortic Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841917</a>	Population
2739	NCT03661463	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Unruptured Intracranial Aneurysm Aspirin Trial (UIAAT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661463</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2740	NCT03346213	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust University College LUoB. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: CARdio PulmOnary Exercise Testing and IntRAvenous Iron- 'CAPOEIRA-I STUDY'. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346213</a>	Population
2741	NCT00966290	University Hospital T. 2009 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Anticoagulant Clinics and Vitamin K Antagonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966290</a>	Population
2742	NCT03477656	University Hospital T. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 2 Techniques of Apheresis to Desensitize ABO Incompatible Kidney Transplant Candidates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477656</a>	Population
2743	NCT03486951	University Hospital T. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Outpatient Orthognathic Surgery: 'AMBOST' a One Year Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486951</a>	Population
2744	NCT02509468	University Hospital T. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: suPERficial Slow-flow Vascular malFORMations Treated With sirolimUS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509468</a>	Population
2745	NCT03045146	University Hospital T. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: FRENch Acute Cerebral Multimodal Imaging to Select Patient for MEchanical Thrombectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045146</a>	Population
2746	NCT02517489	University Hospital T. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Community-Acquired Pneumonia : Evaluation of Corticosteroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517489</a>	Population
2747	NCT01619709	University Hospital TARINDiSEdIRMdF. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Amyloid Imaging and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619709</a>	Population
2748	NCT03638817	University Hospital TFnfhdNRCfPP. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Perioperative Eltrombopag in Patients With Inherited Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638817</a>	Population
2749	NCT02460770	University Hospital TTC. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells (MSC) Administration in Weaning From Left Ventricular Assist Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460770</a>	Population
2750	NCT03500939	University Hospital Tuebingen. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Penumbra Rescue by Normobaric O2 Administration in Patients With Ischemic Stroke and Target Mismatch Profile. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500939</a>	Population
2751	NCT03156452	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust Cardiff University. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia Testing the Standard Steroid Treatment Against Combined Steroid & Mycophenolate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156452</a>	Population
2752	NCT01982760	University Hospitals Cleveland Medical Center. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: DDAVP in the Reduction of Post-operative	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Ecchymosis in Rhinoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982760</a>	
2753	NCT00693459	University Hospitals Cleveland Medical Center Ethicon I. 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Study of a New Circular Anal Dilator. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693459</a>	Population
2754	NCT01845441	University Hospitals Cleveland Medical Center Hospira nawosoP. 2013 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Use of Dexmedetomidine in Acute Stroke and Cerebral Vasospasm Interventions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845441</a>	Population
2755	NCT03707314	University Hospitals LBHFUoEAUoL. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Very Early Versus Delayed Angiography +/- Intervention on Outcomes in Patients With NSTEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707314</a>	Population
2756	NCT01733719	University Hospitals LNifHRUKUoL. 2016 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Barrett&Apos;s Intervention for Dysplasia by Endoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733719</a>	Population
2757	NCT01164046	University Medical Center Groningen. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Long-term Treatment for Cancer Patients With Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164046</a>	Population
2758	NCT02398305	University Medical Center Groningen. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Shortening Compression Time After Radial Access for Cardiac Catheterisation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398305</a>	Population
2759	NCT02463591	University Medical Center Groningen Boehringer Ingelheim CSL Behring. 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Reversal of Dabigatran With Prothrombin Complex Concentrate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463591</a>	Population
2760	NCT02197780	University Medical Center Groningen Cisbio Bioassays. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Head-to-head Comparison of Two Fecal Biomarkers to Screen Children for IBD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197780</a>	Population
2761	NCT00541372	University Medical Center Groningen Martini Hospital Groningen. 2009 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Needle Length In Obese Insulin-Using Diabetic Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541372</a>	Population
2762	NCT01379898	University Medical Center Groningen Radboud University UMC Utrecht VU University of Amsterdam Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) Leiden University Medical Center Erasmus Medical Center Maastricht University Medical Center St. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Phenoxybenzamine Versus Doxazosin in PCC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379898</a>	Population
2763	NCT02183935	University Medical Centre Ljubljana. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Treatment of Morbidly Obese Adolescent With a Duodena-jejunal Liner. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183935</a>	Population
2764	NCT03801135	University Medical Centre Ljubljana. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Changes in Haemostasis After Therapeutic	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Plasmapheresis With Citrate Anticoagulation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801135</a>	
2765	NCT03697057	University Medicine Greifswald. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: 4-choice Reaction Time Test for the Measurement of Psychomotor Recovery After General Anaesthesia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697057</a>	Population
2766	NCT01992991	University of Aarhus. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Transcranial Stimulation for Upper Limb Training of Individuals With Sequelae From Intracranial Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992991</a>	Population
2767	NCT02770066	University of Aarhus. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Prospective Danish National Registry of PTRAs in Patients With Renovascular Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770066</a>	Population
2768	NCT03182855	University of Aarhus. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Cangrelor vs. Ticagrelor for Early Platelet Inhibition in STEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182855</a>	Population
2769	NCT03642509	University of Aarhus Aarhus University Hospital Aalborg University Hospital Odense University Hospital Sahlgrenska University Hospital SKUHTUH. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Left Atrial Appendage Occlusion Versus Novel Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642509</a>	Population
2770	NCT00261755	University of Aarhus Aarhus University Hospital Skejby Snedkermester Sophus Jacobsen and hustru Astrid Jacobsens Foundation Direktør E.Danielsen og Hustrus Fond Kong Christian den Tiendes Fond Lundbeck Foundation Manufacturer Mads Clausen Foundation Els. 2008 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Acupuncture as Pain Relief and Relaxation During Childbirth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261755</a>	Population
2771	NCT02867137	University of Aarhus Central Denmark Region Aarhus University Hospital. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Prehospital Rule-out of Intracranial Lesions in TBI Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867137</a>	Population
2772	NCT02553226	University of Aarhus Randers Regional Hospital Aarhus University Hospital Kolding Sygehus Aalborg University Hospital Hospitalsenhed Vest HRDUoANIHDdOUH. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Continued Versus Discontinued Oxytocin Stimulation of Labour. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553226</a>	Population
2773	NCT02185625	University of Aarhus University of Copenhagen University of Ghana Maternity Foundation Augustinus Fonden Lundbeck Foundation Edith and Godtfred Kirk Christiansen Foundation Aase and Ejnar Danielsens Foundation. 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Reduction of Adverse Pregnancy Outcomes With a Smartphone Application in Ghana. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185625</a>	Population
2774	NCT01403623	University of Alabama at Birmingham. 2013 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Use of Plastic Bags in Preventing	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		and Treating Hypothermia in Neonates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403623</a>	
2775	NCT01888003	University of Alabama at Birmingham. 2015 Mai 28. ClinicalTrials.gov: The Benefits of a Preoperative Anemia Management Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888003</a>	Population
2776	NCT02119689	University of Alabama at Birmingham. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Vascular Reparative Mechanism in Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119689</a>	Population
2777	NCT03504670	University of Alabama at Birmingham. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Preterm Induction of Labor Timing of Amniotomy: A Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504670</a>	Population
2778	NCT03910413	University of Alabama at Birmingham. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Dual Energy CT as a Noninvasive Method to Screen for Gastroesophageal Varices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910413</a>	Population
2779	NCT03472937	University of Alabama at Birmingham. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Outpatient Foley For Starting Induction of Labor at Term in Nulliparous Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472937</a>	Population
2780	NCT01110187	University of Alabama at Birmingham UCB Pharma. 2014 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of NSICU Assessment of Seizure Prophylaxis With Lacosamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110187</a>	Population
2781	NCT00735189	University of Alberta. 2010 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Does Anticoagulant Control Change Following Referral Back to the Primary Care Physician?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735189</a>	Population
2782	NCT00773006	University of Alberta. 2011 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Canadian Anticoagulant Percutaneous Coronary Intervention Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773006</a>	Population
2783	NCT01111669	University of Alberta. 2012 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Intravenous Tranexamic Acid and Intraoperative Visualization During Functional Endoscopic Sinus Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111669</a>	Population
2784	NCT02150785	University of Alberta. 2014 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Asia Africa Streptokinase Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150785</a>	Population
2785	NCT02101606	University of Alberta. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101606</a>	Population
2786	NCT02953145	University of Alberta. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: The Use of Fibrin Sealant to Reduce Post Operative Pain in Cleft Palate Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953145</a>	Population
2787	NCT02295826	University of Alberta. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Dabigatran Following Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02295826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02295826</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2788	NCT03841929	University of Alberta. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Multimodal Monitoring of Hemodynamics in Extremely Low Birth Weight Preterm Infant in a Canadian Tertiary Level Unit. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841929</a>	Population
2789	NCT02711644	University of Alberta Danone Institute International. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Promoting Healthy Weights, Lifestyles and Nutrition in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711644</a>	Population
2790	NCT02972385	University of Arizona. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Warfarin in Hispanics and Latinos. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972385</a>	Population
2791	NCT02387398	University of Arizona Maine Medical Center University Medical Centre Ljubljana Mayo Clinic The Alfred. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Early Coronary Angiography Versus Delayed Coronary Angiography. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387398</a>	Population
2792	NCT01415986	University of Arkansas Erasmus Medical Center The Netherlands Cancer Institute Biolitec Pharma Ltd.. 2012 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Interstitial Photodynamic Therapy (PDT) With Temoporfin for Advanced Head and Neck Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415986</a>	Population
2793	NCT03405571	University of Athens Pierre and Marie Curie University. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Validation of the 4TS RAM in the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Plasma Cell Dyscrasias. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405571</a>	Population
2794	NCT02408939	University of Athens University of Thessaly. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Steroids and Post-resuscitation Infectious (Septic) Complications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408939</a>	Population
2795	NCT03964935	University of Baghdad. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Lycopene vs Minocycline Hydrochloride as Adjunctive to Periodontal Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964935</a>	Population
2796	NCT01201070	University of Bari. 2010 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study of Administration Of Antithrombin in Patients With Low Plasmatic Levels of Antithrombin After Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201070</a>	Population
2797	NCT00748072	University of Bari. 2015 Jan 13. ClinicalTrials.gov: 1-deamino 8-d-arginine Vasopressin (DDAVP) in Percutaneous Ultrasound-guided Renal Biopsy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748072</a>	Population
2798	NCT00656396	University of Bern. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Point of Care Coagulation Testing in Patients Undergoing Major Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656396</a>	Population
2799	NCT03931083	University of Bern Centre for Infectious Disease Research in Zambia Cervical Cancer Prevention Program in Zambia International Agency for Research on Cancer. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Diagnostic Test Accuracy of Mobile Colposcope, HR-HPV Testing, VIA for Detection of Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With HIV. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931083</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2800	NCT01112969	University of Bern Swiss National Science Foundation University Hospital Inselspital B. 2015 Jul 23. ClinicalTrials.gov: OSCAR - An Internet-based Supportive Coaching for Informal Caregivers of Adult Individuals With an Acquired Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112969</a>	Population
2801	NCT02997878	University of Birmingham European Union NHS Blood and Transplant. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Single-arm,Phase IIa,Safety and Efficacy Trial of Selected MSCs in the Treatment of Patients With PSC & AiH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997878</a>	Population
2802	NCT00383136	University of Bologna. 2008 Jan 16. ClinicalTrials.gov: FATA: Randomized Study on Facilitated Angioplasty With Tirofiban or Abciximab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383136</a>	Population
2803	NCT00925028	University of British Columbia. 2010 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Warfarin Patient Self-Monitoring. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925028</a>	Population
2804	NCT00323232	University of British Columbia. 2011 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Comparison of Treatment Outcomes in Hip Fractures Surgically Fixed With Either a Two or Four Hole Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323232</a>	Population
2805	NCT01399021	University of British Columbia. 2011 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Timing of Postoperative Drain Removal Following Parotidectomy - a Prospective Randomized Controlled Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399021</a>	Population
2806	NCT02093988	University of British Columbia. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Topical Tranexamic Acid in Major Paediatric Spine Deformity Surgery: A Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093988</a>	Population
2807	NCT02826109	University of British Columbia. 2016 Jul 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Cyanoacrylate Adhesive (PeriAcryl-90 HV) in Periodontal Wound Healing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826109</a>	Population
2808	NCT02967627	University of British Columbia. 2016 Nov 18. ClinicalTrials.gov: VAC Dressings for Colorectal Resections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967627</a>	Population
2809	NCT03549988	University of British Columbia. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Pro-active Fecal Calprotectin Monitoring PROMOTE-UC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549988</a>	Population
2810	NCT03178864	University of British Columbia. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Rivaroxaban for CeREbral Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178864</a>	Intervention
2811	NCT02796222	University of British Columbia Biogen. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222</a>	Population
2812	NCT01783002	University of British Columbia British Columbia Cancer Agency. 2015 Sep 18. ClinicalTrials.gov: 11C Methionine PET for the	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Detection of Hyperfunctional Parathyroid Tissues. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783002</a>	
2813	NCT03512483	University of British Columbia Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Interior Health. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Improving Atrial Fibrillation Specialty Care Delivery in Rural Communities. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512483</a>	Population
2814	NCT00474162	University of British Columbia Children's & Women's Health Centre of British Columbia. 2008 Feb 21. ClinicalTrials.gov: The Clotting Effects of Pentastarch and Normal Saline in Obstetric Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474162</a>	Population
2815	NCT00671281	University of Calgary. 2010 Sep 3. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Intraoperative and Post-Operative Bleeding in Functional Endoscopic Sinus Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671281</a>	Population
2816	NCT01098890	University of Calgary. 2010 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Intraventricular Tissue Plasminogen Activator (tPA) in the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098890</a>	Population
2817	NCT00875953	University of Calgary. 2010 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Use of the Harmonic Scalpel in Neck Dissection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875953</a>	Population
2818	NCT01466959	University of Calgary. 2013 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: The Effect of Citrasate Dialysate on Heparin Dose in Hemodialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466959</a>	Population
2819	NCT01364610	University of Calgary. 2015 Jun 22. ClinicalTrials.gov: An Assessment of pH Testing Methods. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364610</a>	Population
2820	NCT02938468	University of Calgary. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Mgt of Chronic Subdural Hematoma Using Dexamethasone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938468</a>	Population
2821	NCT01997658	University of Calgary. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Preoperative Glucocorticoid Use in Major Hepatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997658</a>	Population
2822	NCT02398656	University of Calgary. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Randomized Controlled Trial of TNK-tPA Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398656</a>	Population
2823	NCT00203619	University of Calgary Alberta Heritage Foundation for Medical Research Calgary Health Region. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Capsule Endoscopy in Obscure GI Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203619</a>	Population
2824	NCT00694954	University of Calgary Alberta Heritage Foundation for Medical Research Calgary Health Region. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Capsule Endoscopy vs Standard of Care for Obscure Intestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694954</a>	Population
2825	NCT03362970	University of Calgary BioM  @rieux. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Improvements Through the Use of a Rapid	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Multiplex PCR Enteric Pathogen Detection Kit in Children With Hematochezia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362970</a>	
2826	NCT00530725	University of Calgary CHU de Quebec-Universite Laval Sunnybrook Health Sciences Centre Canadian Intensive Care Foundation London Health Sciences Centre. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Management of Occult Pneumothoraces in Mechanically Ventilated Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530725</a>	Population
2827	NCT01778335	University of Calgary Medtronic - MITG Heart and Stroke Foundation of Canada Hotchkiss Brain Institute UoC. 2015 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778335</a>	Population
2828	NCT02930941	University of California D. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Topical Intranasal Tranexamic Acid for Epistaxis in the Emergency Department. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930941</a>	Population
2829	NCT03204539	University of California D. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539</a>	Population
2830	NCT02852265	University of California DMS&DC. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Nexplanon and Combined Oral Contraceptive (COC) Combined Use Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852265</a>	Population
2831	NCT02986204	University of California LA. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Identification and Removal of the Non Palpable Etonogestrel Contraceptive Implant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986204</a>	Population
2832	NCT00653536	University of California LAC. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of the Neuroflo Device in People Who Have Had a Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653536</a>	Population
2833	NCT02227316	University of California LASNP. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of IV Acetaminophen and IV Ibuprofen in Reducing Post Procedural Pain in the UFE Procedure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227316</a>	Population
2834	NCT03737786	University of California LAUoSC. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: SEACOAST 1- SEdAtion With COllateral Support in Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737786</a>	Population
2835	NCT00369720	University of California SD. 2007 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Use of Blended Oxygen for Delivery Room Resuscitation of Very Low Birth Weight Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369720</a>	Population
2836	NCT00283088	University of California SDNIoNDaSN. 2011 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283088</a>	Population
2837	NCT01123161	University of California SDNIoNDaSNToTHSCH. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: The Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123161</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2838	NCT00235534	University of California SF. 2012 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Trial of Immediate Versus Delayed Initiation of Oral Contraceptive Pills After Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235534</a>	Population
2839	NCT02120560	University of California SF. 2014 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Anticoagulation in AF Ablation and Effects on Neurocognitive Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120560</a>	Intervention
2840	NCT01929850	University of California SF. 2015 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Plus Weight Watchers vs. Weight Watchers Alone in Underserved Minority Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929850</a>	Population
2841	NCT01958320	University of California SF. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Early Treatment Versus Delayed Conservative Treatment of the Patent Ductus Arteriosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958320</a>	Population
2842	NCT03496545	University of California SF. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Bromocriptine For Fever Reduction in Acute Neurologic Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496545</a>	Population
2843	NCT00662545	University of California SFBS. 2013 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Entecavir Intensification for Persistent HBV Viremia in HIV-HBV Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662545</a>	Population
2844	NCT02806024	University of California SFCCFMGUoCSFF. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Perioperative Administration of Tranexamic Acid for Placenta Previa and Accreta Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806024</a>	Population
2845	NCT03418870	University of California SFUoCLAUoCSDKP. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Improving Preterm Infant Outcomes With Family Integrated Care and Mobile Technology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418870</a>	Population
2846	NCT02634619	University of California SFUoMCAoTSIBCoMUoIUoKCOUGLUCLCU. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Dorsal Versus Ventral Buccal Mucosa Graft Onlay for Bulbar Urethroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634619</a>	Population
2847	NCT00328133	University of California SFWTANNASAAftSoT. 2012 Mai 10. ClinicalTrials.gov: The Use of rFVIIa in Trauma Patients: A Multi-Center Case Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328133</a>	Population
2848	NCT03439592	University of Campania 'Luigi Vanvitelli'. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Analysis of the Microbiota and STEMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439592</a>	Population
2849	NCT03972917	University of Campania 'Luigi Vanvitelli'. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Observation of Long-term Effects on Endometrium and Uterine Fibroids in Women With Ulipristal Acetate Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972917</a>	Population
2850	NCT02069132	University of Campania 'Luigi Vanvitelli' Federico II University University of Salerno. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Validation of International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) Algorithm in Elderly Patients With Comorbidity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069132</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2851	NCT03642353	University of Campinas B. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Triclosan as Adjunctive Therapy in the Plaque Control in Children From Generalized Aggressive Periodontitis Families. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642353</a>	Population
2852	NCT03713567	University of Campinas B. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Clinical, Immunological and Microbiological Evaluation of Experimental Gingivitis and Peri-implant Mucositis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713567</a>	Population
2853	NCT03933514	University of Campinas B. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Metagenomic and Immune-inflammatory Analysis of Individuals With Generalized Aggressive Periodontitis and Their Descendants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933514</a>	Population
2854	NCT02726646	University of Campinas BPUCdSP. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Local Doxycycline in Smokers With Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726646</a>	Population
2855	NCT02014077	University of Cape Town. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: VATS ( Video-Assisted Thoracoscopy) Compared to Reinsertion of a Thoracostomy Tube for Persistent Haemothorax. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014077</a>	Population
2856	NCT03927313	University of Cape Town. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Linezolid, Aspirin and Enhanced Dose Rifampicin in HIV-TBM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313</a>	Population
2857	NCT01278043	University of Chicago. 2016 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Antiplatelet Response, Interval Variability & Events in Percutaneous Coronary Intervention (ARIVE-PCI) Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278043</a>	Population
2858	NCT03784963	University of Chicago. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Therapy in Preventing Gastrointestinal Bleeding in Patients With CF-LVAD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784963</a>	Population
2859	NCT00964353	University of Chicago Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Clinical and Economic Implications of Genetic Testing for Warfarin Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964353</a>	Population
2860	NCT03141255	University of Chicago ZOLL Circulation IU. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Cardiogenic Shock Intravascular Cooling Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141255</a>	Population
2861	NCT03564275	University of Cincinnati. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Proton Boost in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564275</a>	Population
2862	NCT00618436	University of Cincinnati Mayfield Clinic & Spine Institute. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Assess Safety and Efficacy of Levetiracetam(LEV;Keppra)for Seizure Prevention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618436</a>	Population
2863	NCT02524977	University of Cincinnati National Center for Advancing Translational Science (NCATS) Pfizer Bristol-Myers Squibb. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Impact of an Atrial Fibrillation Decision	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Support Tool (AFDST) on Thromboprophylaxis for Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524977</a>	
2864	NCT00894803	University of Cincinnati National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2014 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination Therapy of Rt-PA and Eptifibatid to Treat Acute Ischemic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894803</a>	Population
2865	NCT00810888	University of Cincinnati National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2018 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: The Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00810888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00810888</a>	Population
2866	NCT02366845	University of Colorado D. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Prospective Validation of a Plasma Transfusion Dosing Algorithm in Patients With Chronic Liver Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366845</a>	Population
2867	NCT01461889	University of Colorado D. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: INR-Triggered Transfusion In GI Bleeders From ER. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461889</a>	Population
2868	NCT02540915	University of Colorado D. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: The Children's Spine Foundation and Study Group. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540915</a>	Population
2869	NCT03204357	University of Colorado D. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Fresh Autologous Whole Blood Transfusion After Cardiopulmonary Bypass. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204357</a>	Population
2870	NCT02221830	University of Colorado D. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Postpartum Hemorrhage Prevention in Patients With Preeclampsia (PHP3 Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221830</a>	Population
2871	NCT02781324	University of Colorado D. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Use of Ultrasonic Bone Scalpel in Adolescent Idiopathic Scoliosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781324</a>	Population
2872	NCT02366871	University of Colorado DBS. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Oral Apixaban (Eliquis) Versus Enoxaparin (Lovenox) for Thromboprophylaxis in Women With Suspected Pelvic Malignancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366871</a>	Population
2873	NCT02344576	University of Colorado DPORI. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: PCORI-1310-06998 Trial of a Decision Support Intervention for Patients and Caregivers Offered Destination Therapy Heart Assist Device. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344576</a>	Population
2874	NCT03092037	University of Colorado DSoFP. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Contraception: Genetic Variants and Etonogestrel Pharmacokinetics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092037</a>	Population
2875	NCT02633345	University of Copenhagen. 2016 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Effects on Tablets Containing Probiotic Candidate Strains. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633345</a>	Population
2876	NCT03493087	University of Copenhagen Herlev Hospital. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Underlying Causes of Low Vitamin K Status in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Hemodialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493087</a>	
2877	NCT03747107	University of Dundee NHS Tayside. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Pharmacist and Data Driven Quality Improvement in Primary Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747107</a>	Population
2878	NCT02745496	University of Dundee NHS Tayside Prostate Cancer UK Tayside Clinical Trials Unit Health Informatics Centre Chief Scientist Office of the Scottish Government. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Men With Suspected Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745496</a>	Population
2879	NCT02214758	University of Eastern Finland. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Optimising Nutrition, Oral Health and Medication for Older Home Care Clients (NutOrMed). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214758</a>	Population
2880	NCT03451591	University of Edinburgh British Heart Foundation University of Nottingham. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: LACunar Intervention (LACI-2) Trial-2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451591</a>	Population
2881	NCT00789542	University of Edinburgh Chief Scientist Office of the Scottish Government National Institute for Health Research UKMM. 2014 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A RCT to Establish the Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression to Prevent Post Stroke DVT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789542</a>	Population
2882	NCT02804789	University of Edinburgh Innovative Medicines Initiative. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) Longitudinal Cohort Study (LCS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804789</a>	Population
2883	NCT02800343	University of Edinburgh NHS Lothian. 2016 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Cell Salvage and Postoperative Acidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800343</a>	Population
2884	NCT03153150	University of Edinburgh NHS Lothian. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Start or STop Anticoagulants Randomised Trial (SoSTART). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153150</a>	Intervention
2885	NCT03647566	University of Edinburgh NHS Lothian British Heart Foundation. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: 18F Sodium Fluoride PET/CT in Acute Aortic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647566</a>	Population
2886	NCT00994045	University of Edinburgh NHS Lothian CSL Behring. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Fibrinogen as an Alternative to FFP in Aortic Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994045</a>	Population
2887	NCT02357212	University of Florida. 2015 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Early Invasive Versus Conservative Therapy in Women With an Acute Coronary Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357212</a>	Population
2888	NCT02165644	University of Florida. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Carbonic Anhydrase Antagonism in Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165644</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2889	NCT02691312	University of Florida. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Pediatric Type 1 Diabetes and Retinopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691312</a>	Population
2890	NCT03103022	University of Florida. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Acetaminophen and Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103022</a>	Population
2891	NCT02784821	University of Florida Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Society for Pediatric Dermatology. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Antibiotic 'Dysbiosis' in Preterm Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784821</a>	Population
2892	NCT02545933	University of Florida Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Vorapaxar in Patients With Prior Myocardial Infarction Treated With Prasugrel and Ticagrelor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545933</a>	Population
2893	NCT03417388	University of Florida United States Department of Defense. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Women's Ischemic ATRial to Reduce Events In Non-Obstructive CAD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417388</a>	Population
2894	NCT01938768	University of Göttingen Tem International GmbH MG. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Effects of an Early Prehospital Administration of Tranexamic Acid on Hyperfibrinolysis in Multiple Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938768</a>	Population
2895	NCT03231527	University of Glasgow Campus Bio-Medico University Universitaire Ziekenhuizen Leuven Thorax Centrum Twente Golden Jubilee National Hospital. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Total Arterial Coronary Artery Bypass Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231527</a>	Population
2896	NCT02735395	University of Guarulhos. 2017 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Dose and Duration of Metronidazole and Amoxicillin for Treatment of Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735395</a>	Population
2897	NCT03191721	University of Guarulhos Universidade Estadual de Maringá. 2017 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Triclosan Toothpaste in the Maintenance Phase of Peri-implantitis Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191721</a>	Population
2898	NCT01023191	University of Hull. 2011 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Open Versus Percutaneous Insertion of CAPD Catheters. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023191</a>	Population
2899	NCT02010437	University of Hull. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: RCT Comparing Standard Cannula Delivered FS, UGFS and ClariVein <sup>™</sup> in the Management of SVI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010437</a>	Population
2900	NCT03999905	University of Ibadan. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Impact of Pharmacists' Training on Oral Anticoagulant Counseling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999905</a>	Population
2901	NCT01175395	University of Illinois at Chicago ICON Bioscience Inc. 2014 Okt 20. ClinicalTrials.gov: 20089 TA+Lucentis Combo Intravitreal	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Injections for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175395</a>	
2902	NCT02687919	University of Iowa. 2016 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Modified Paleolithic Dietary Intervention in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687919</a>	Population
2903	NCT00814333	University of Kansas Medical Center King Pharmaceuticals is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2016 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Trial Comparing Outcomes With Merocel Packing or Thrombin-JMI for Anterior Epistaxis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814333</a>	Population
2904	NCT01888666	University of L'Aquila. 2013 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Rapid and Slow Palatal Expansion: Evaluation of Periodontal Indices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888666</a>	Population
2905	NCT01269138	University of L'Aquila TRIB s.r.l.. 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Treatment of Inherited Factor VII Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269138</a>	Population
2906	NCT01473979	University of Lausanne Hospitals University Hospital Olomouc. 2012 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Delayed Primary Versus Late Secondary Wound Closure in Sternum Infections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473979</a>	Population
2907	NCT03825250	University of Leicester. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: The Val-CARD Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825250</a>	Population
2908	NCT03813134	University of Leicester European Commission University of Glasgow KU Leuven University of East Anglia Deutsches Herzzentrum Muenchen A.O.Ospedale Papa Giovanni XXIII Chalice Medical Ltd Ludwig-Maximilians - University of Munich University of Tromso Insti. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Testing the Value of Novel Strategy and Its Cost Efficacy in Order to Improve the Poor Outcomes in Cardiogenic Shock. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813134</a>	Population
2909	NCT03167788	University of Leicester National Health Service UKZBBHF. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Red Cell Rejuvenation for the Attenuation of Transfusion Associated Organ Injury in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167788">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167788</a>	Population
2910	NCT02669680	University of Leipzig. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) to Treat Acute-on-chronic Liver Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669680</a>	Population
2911	NCT03444077	University of Liege. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Impact of a Prehospital Identification of Trauma Patients in Need for Damage Control Resuscitation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444077</a>	Population
2912	NCT03655938	University of Liege. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Piezocision-assisted Orthodontic Treatment Combined With Alveolar Bone Regeneration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655938</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2913	NCT02725983	University of Lisbon Faculdade de Psicologia. 2016 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Intra-oral Camera in Gingival Health. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725983</a>	Population
2914	NCT01771055	University of Louisville. 2016 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Direct Peritoneal Resuscitation Effects in the Damage Control Patient. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771055</a>	Population
2915	NCT01137773	University of Louisville. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Normoglycemia and Neurological Outcome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137773</a>	Population
2916	NCT02039167	University of Magdeburg. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Left Atrial Appendage Occlusion vs. Usual Care in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039167</a>	Population
2917	NCT01418820	University of Magdeburg EBS Technologies GmbH. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Paraorbital-Occipital Alternating Current Stimulation Therapy of Patients With Post-Chiasmatic Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418820</a>	Population
2918	NCT01600599	University of Malaya. 2012 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Reducing Post Operative Bleeding Following Cabg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600599</a>	Population
2919	NCT03778502	University of Malta Universit  degli Studi dell'Insubria. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: DOAC in Unusual Site Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778502</a>	Intervention
2920	NCT03249207	University of Manchester National Institute for Health Research UKMAHSCSRNFT. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: SC IL-1Ra in SAH - Phase III Trial (SCIL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249207</a>	Population
2921	NCT00354471	University of Manitoba. 2009 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354471</a>	Population
2922	NCT01648036	University of Manitoba. 2014 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Heparin Anticoagulation to Improve Outcomes in Septic Shock: The HALO Pilot. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648036</a>	Population
2923	NCT02100384	University of Manitoba. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Long Term Comparison of Ultrasonic and Hand Instrumentation in the Maintenance of Peri-implant Tissues: A Randomized Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100384</a>	Population
2924	NCT02975726	University of Manitoba. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Peritoneal Dialysis Catheters for the Treatment of Refractory Ascites. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975726</a>	Population
2925	NCT01731444	University of Manitoba. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Phenylephrine Tumescence for Hemostasis in Surgery for Burn Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731444</a>	Population
2926	NCT03715517	University of Manitoba. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Spinal Anesthesia For Enhanced Recovery After Liver Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715517</a>	Population
2927	NCT03757260	University of Manitoba. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Adjunctive Antimicrobial Photodynamic Therapy for Residual	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pockets in Previously Surgically Treated Teeth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757260</a>	
2928	NCT01639183	University of Manitoba Canadian Foundation for Dental Hygiene Research and Education. 2013 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Power Toothbrush Use in Nursing Homes to Eliminate Mouth and Body Inflammation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639183</a>	Population
2929	NCT03378466	University of Manitoba Canadian Institutes of Health Research (CIHR) CancerCare Manitoba. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Heparin Anticoagulation in Septic Shock. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378466</a>	Population
2930	NCT02774265	University of Maryland. 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Different Approach to Preventing Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774265</a>	Population
2931	NCT03201094	University of Maryland. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Impact of NMES and HPRO on Recovery After SAH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201094</a>	Population
2932	NCT03755362	University of Maryland Baltimore VA Medical Center University of Maryland Baltimore Dental School. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Dental Carotid Cognitive Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755362</a>	Population
2933	NCT01452152	University of Maryland National Heart LaBIN. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Anti-platelet Intervention-2 (PAPI-2) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452152</a>	Population
2934	NCT01407367	University of Maryland National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Safe Kidney Care Cohort Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407367</a>	Population
2935	NCT01925573	University of Maryland NovoCure Ltd.. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Optune(NOVOTTF-100A)+ Bevacizumab+ Hypofractionated Stereotactic Irradiation Bevacizumab-Naive Recurrent Glioblastoma (GCC 1344). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925573</a>	Population
2936	NCT00946296	University of Massachusetts W. 2015 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Impact of SSKI Pre-Treatment on Blood Loss in Thyroidectomy for Graves Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946296</a>	Population
2937	NCT02442830	University of Massachusetts WOC. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Comparing Early Capsule Deployment to Current Standard of Care for Management of Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442830</a>	Population
2938	NCT03833375	University of Massachusetts WYUoFEKSNIoCHaHDN. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Shared Decision Making to Improve Goals-of-Care Decisions for Families of Severe Acute Brain Injury Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833375</a>	Population
2939	NCT02834988	University of Miami. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) in Patients With Apparent Early Stage Endometrial Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834988</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2940	NCT03267823	University of Miami. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: INR Comparison Testing in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267823</a>	Population
2941	NCT01557387	University of Miami Olympus America I. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Real-time Diagnosis of Pseudopolyps During Colonoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557387</a>	Population
2942	NCT03127228	University of Michigan Morita J USA. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Laser-Assisted Regenerative Surgical Therapy for Peri-implantitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127228</a>	Population
2943	NCT03065647	University of Michigan National Heart LaBINFaDAFP. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: ECPR for Refractory Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065647</a>	Population
2944	NCT00600522	University of Milan. 2008 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Alternative Surgical Policy for Central Liver Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600522</a>	Population
2945	NCT01683357	University of Milan. 2012 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Prognosis of One-stage Hepatectomy for Bilobar Colorectal Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683357</a>	Population
2946	NCT02870452	University of Minho Hospital Sao Joao. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870452</a>	Population
2947	NCT01233037	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute. 2016 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Markers of Endothelial Function and Exercise Capacity in Patients With Left Ventricular Assist Devices (EFFECT LVAD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233037</a>	Population
2948	NCT03571958	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Brief Motivational Interviewing (BMI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571958</a>	Population
2949	NCT01792609	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute Alfred I.duPont Hospital for Children Texas Scottish Rite Hospital for Children Johns Hopkins University University of Rochester Washington University School of Medicine Children's Ho. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Min Implants Max Outcomes Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792609</a>	Population
2950	NCT01408732	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute American Rhinologic Society. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Office-sclerotherapy for Epistaxis Due to Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408732</a>	Population
2951	NCT00415610	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415610</a>	Population
2952	NCT01176565	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Medical University of South Carolina Johns Hopkins	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		University of Michigan Neurocritical Care Research Network. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage-II. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176565</a>	
2953	NCT03028298	University of Mississippi Medical Center. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Sildenafil for DCI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028298</a>	Population
2954	NCT02046902	University of Missouri KCPORI. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Developing and Testing a Personalized Evidence-based Shared Decision-making Tool for Stent Selection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046902</a>	Population
2955	NCT01239680	University of Missouri KCUSDoD. 2014 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Biological Response of Trauma Patients to Standard Trauma Resuscitation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239680</a>	Population
2956	NCT02051686	University of Missouri-Columbia. 2018 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Hemostasis in Open Acetabulum and Pelvic Ring Surgery Using Tranexamic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051686</a>	Population
2957	NCT02362178	University of Modena and Reggio Emilia. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Thromboelastographic Guide for Blood Products in Cirrhotics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362178">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362178</a>	Population
2958	NCT00287313	University of North Carolina CH. 2010 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Daily Vitamin K in Patients on Warfarin With Unstable INRs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287313</a>	Population
2959	NCT01588327	University of North Carolina CH. 2012 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Prospective Pharmacodynamic Study of Dabigatran. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588327</a>	Population
2960	NCT01743898	University of North Carolina CH. 2014 Aug 4. ClinicalTrials.gov: A Prospective Pharmacodynamic Study of Rivaroxaban. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743898</a>	Intervention
2961	NCT03817450	University of North Carolina CH. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Daily Mouth Care to Prevent Pneumonia in Nursing Homes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817450</a>	Population
2962	NCT01694784	University of North Carolina CHAfHRaQADU. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Understanding and Discouraging Overuse of Potentially Harmful Screening Tests. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694784</a>	Population
2963	NCT01245686	University of North Carolina CHCfDCaP. 2013 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Heart to Health: A Combined Lifestyle and Medication Intervention to Reduce Cardiovascular Disease (CVD) Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245686</a>	Population
2964	NCT03892200	University of North Carolina CHNioAN. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Oral Hygiene in Assisted Living. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892200</a>	Population
2965	NCT01393405	University of North Carolina CHNioDaDaKDN. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Methotrexate in Induction and Maintenance of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Steroid Free Remission in Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393405</a>	
2966	NCT00835861	University of North Carolina CHWHaH. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835861</a>	Population
2967	NCT03114813	University of Nottingham Derby Hospitals NHS Foundation Trust Nottingham University Hospitals NHS Trust University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Can MRI Evaluate Beta-blocker Response in Portal Hypertension?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114813</a>	Population
2968	NCT03696121	University of Nottingham National Institute for Health Research UK. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Desmopressin for Reversal of Antiplatelet Drugs in Stroke Due to Haemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696121</a>	Population
2969	NCT01506986	University of Nottingham Nottingham University Hospitals NHS Trust University of Southampton University of Durham University of Birmingham University of Oxford Queen's University B. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Helicobacter Eradication Aspirin Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506986</a>	Population
2970	NCT03753958	University of Nove de Julho. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by Papain Gel on Peri-Implantitis Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753958</a>	Population
2971	NCT03814525	University of Nove de Julho. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Photobiomodulation Effects on Pain, Edema, Paresthesia and Bone Regeneration After Maxillar Surgical Disjunction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814525</a>	Population
2972	NCT03855345	University of Nove de Julho. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by PapaMBlue™ on Chronic Periodontal Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855345</a>	Population
2973	NCT01005147	University of Oklahoma. 2012 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid in Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005147</a>	Population
2974	NCT00229931	University of Oklahoma. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Triamcinolone vs. Laser for Diabetic Macular Edema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229931</a>	Population
2975	NCT01805297	University of Oklahoma. 2017 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Aflibercept Injection for Proliferative Diabetic Retinopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805297</a>	Population
2976	NCT02629887	University of Oklahoma. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Non-inflatable Supraglottic Airway (NI-SGA) vs. Face Mask (FM) as a Primary Interface Device for Neonatal Resuscitation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629887</a>	Population
2977	NCT00869375	University of Oklahoma Atrium Medical Corporation. 2014 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Use of Clearway™ Balloon vs. Mechanical	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Thrombectomy as Initial Treatment for Acute Limb Ischemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869375</a>	
2978	NCT03421717	University of Oslo. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: The Effect of Peri-implant Surgery and Chair-side Supportive Post Surgical Peri-implant Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421717</a>	Population
2979	NCT03648437	University of Oulu. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Paracetamol And Ibuprofen in Closing Patent Ductus Arteriosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648437</a>	Population
2980	NCT02319083	University of Oulu Università di Verona Ospedali Riuniti Trieste University of Catania University of Leicester Centre Hospitalier Universitaire de Besancon Karolinska Institutet San Camillo Hospital RRUHSAHP. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319083</a>	Population
2981	NCT02980367	University of Oxford. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: ACL SNNAP Trial: ACL Surgery Necessity in Non Acute Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980367</a>	Population
2982	NCT03052881	University of Oxford. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Robotic Retinal Dissection Device Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052881</a>	Population
2983	NCT00135226	University of Oxford British Heart Foundation Bayer EPD Research Ltd. Medical Research Council. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135226</a>	Population
2984	NCT00125593	University of Oxford Merck Sharp & Dohme Corp. Schering-Plough National Health and Medical Research Council ABHFMRC. 2012 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Study of Heart and Renal Protection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125593</a>	Population
2985	NCT01285661	University of Padova. 2016 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Optimal Duration of Anticoagulation in Deep Venous Thrombosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285661</a>	Population
2986	NCT02618837	University of Padova Azienda Ospedaliera di Padova. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y12 Receptor Blockers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618837</a>	Population
2987	NCT03143361	University of Parma Università di Verona University of Genova University Hospitals LUoHSCHRUoTICHUdBUHUIH. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Prospective European Multicenter Study on Aortic Valve Replacement: (E-AVR Registry). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143361</a>	Population
2988	NCT01965730	University of Pennsylvania. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Dosing of Amicar and Measure of Fibrinolysis by TEG During Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965730</a>	Population
2989	NCT03969186	University of Pennsylvania. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Telehealth Intervention in Cirrhotics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969186</a>	Population
2990	NCT02139800	University of Pennsylvania Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2018	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Sep 17. ClinicalTrials.gov: Sustained Aeration of Infant Lungs Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139800</a>	
2991	NCT02939573	University of Pennsylvania National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) National Center for Advancing Translational Science (NCATS) Office of Rare Diseases (ORD). 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Randomized Multicenter Study for Isolated Skin Vasculitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939573</a>	Population
2992	NCT02967068	University of Pennsylvania National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) National Center for Advancing Translational Science (NCATS) Office of Rare Diseases (ORD). 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: VCRC Tissue Repository. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967068</a>	Population
2993	NCT00222625	University Of Perugia. 2006 Sep 20. ClinicalTrials.gov: rFVIIa in ICH in Patients Treated With Anticoagulants or Anti-Platelets. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222625</a>	Population
2994	NCT01392040	University Of Perugia. 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Clinical Validation of a New Algorithm for Computerized Dosing of Vitamin K Antagonist Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392040</a>	Population
2995	NCT01573169	University Of Perugia. 2017 Okt 11. ClinicalTrials.gov: PREvention of VENous Thromboembolism In Hemorrhagic Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573169</a>	Population
2996	NCT01540396	University of Pittsburgh. 2016 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Gestational Diabetes Diagnostic Methods. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540396</a>	Population
2997	NCT00722436	University of Pittsburgh. 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Craniofacial Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722436</a>	Population
2998	NCT03402035	University of Pittsburgh United States Department of Defense. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Shock, Whole Blood, and Assessment of TBI S.W.A.T. (LITES TO 2). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402035</a>	Population
2999	NCT00151125	University of Pittsburgh Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer University of North Carolina. 2016 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of IL-11 (Neumega) in Von Willebrand Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151125</a>	Population
3000	NCT02046499	University of Pretoria. 2014 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial Comparing Oxytocin and Oxytocin + Ergometrine for Prevention of Postpartum Haemorrhage at Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046499</a>	Population
3001	NCT01318057	University of Puerto Rico National Heart LaBINHHVCHS. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetics of Warfarin in Puerto Ricans. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318057</a>	Population
3002	NCT02345356	University of Puerto Rico National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD) Genomas I. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Genomic Approach to Warfarin Dose	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prescription in Admixed Caribbean Hispanics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345356</a>	
3003	NCT03419325	University of Puerto Rico National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD) Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Genomic Approach for Clopidogrel in Caribbean Hispanics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419325</a>	Population
3004	NCT00156520	University of Rochester. 2010 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520</a>	Population
3005	NCT01211366	University of Rochester. 2012 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Use of Cell Salvage Post-operatively in Infants to Decrease Use of Allogeneic Blood Product Transfusions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211366</a>	Population
3006	NCT01698567	University of Rochester. 2016 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Antithrombin III in Infants With Cardiopulmonary Bypass (CPB). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698567</a>	Population
3007	NCT00876915	University of Rochester National Heart LaBINEI. 2015 Nov 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Dalteparin Prophylaxis in High-Risk Ambulatory Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876915</a>	Population
3008	NCT03526614	University of Roma La Sapienza. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: REpetitive Assesment of SCOREs in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526614</a>	Population
3009	NCT03569930	University of Roma La Sapienza. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Irritation and Anal Bleeding in Patients Affected by Hemorrhoids. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569930</a>	Population
3010	NCT01992796	University of Salerno Federico II University. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Angiotensin II Antagonist in Severe Sepsis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992796</a>	Population
3011	NCT01341054	University of Sao Paulo. 2013 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Use of Chamomilla Recutita in Mucositis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341054</a>	Population
3012	NCT02774967	University of Sao Paulo. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Two Surgical Techniques With Acellular Dermal Matrix in Treatment of Gingival Recessions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774967</a>	Population
3013	NCT03039244	University of Sao Paulo. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunct to Periodontal Treatment in Smokers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039244</a>	Population
3014	NCT03371446	University of Sao Paulo. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: DNA Methylation Profile of the SOCS-1 Gene Promoter in Smokers Patients With Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371446</a>	Population
3015	NCT02594462	University of Sao Paulo Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Contraception in Women	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594462</a>	
3016	NCT02049008	University of Sao Paulo Funda <sup>o</sup> $\bar{u}$ o de Amparo $\bar{a}$ Pesquisa do Estado de S $\bar{u}$ o Paulo. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Treatment of Aggressive Periodontitis With Repeated Adjunctive Antimicrobial Photodynamic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049008</a>	Population
3017	NCT01595594	University of Sao Paulo Funda <sup>o</sup> $\bar{u}$ o de Amparo $\bar{a}$ Pesquisa do Estado de S $\bar{u}$ o Paulo. 2014 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Comparison Between aPDT and Systemic Doxycycline on Non-surgical Periodontal Therapy in Type 2 Diabetics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595594</a>	Population
3018	NCT02734784	University of Sao Paulo Funda <sup>o</sup> $\bar{u}$ o de Amparo $\bar{a}$ Pesquisa do Estado de S $\bar{u}$ o Paulo. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chronic Periodontitis With Repeated Adjunctive Antimicrobial Photodynamic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734784</a>	Population
3019	NCT02966236	University of Sao Paulo Funda <sup>o</sup> $\bar{u}$ o de Amparo $\bar{a}$ Pesquisa do Estado de S $\bar{u}$ o Paulo. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Impact of Tranexamic Acid Use in Percutaneous Nephrolithotomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966236</a>	Population
3020	NCT01346748	University of Sao Paulo General Hospital. 2011 Mai 3. ClinicalTrials.gov: The Role of Statins in Preventing Cerebral Vasospasm Secondary to Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346748</a>	Population
3021	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital. 2013 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748201</a>	Population
3022	NCT02152917	University of Sao Paulo General Hospital. 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Comparison of Floseal <sup>™</sup> and Tranexamic Acid on Bleeding Control After Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152917</a>	Population
3023	NCT02578056	University of Sao Paulo General Hospital. 2015 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Advanced Genital Prolapse Surgery With and Without Mid Urethral Sling to Prevent Stress Urinary Incontinence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578056</a>	Population
3024	NCT02416817	University of Sao Paulo General Hospital. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Strategy of Transfusion in Trauma Patients - STATA Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416817</a>	Population
3025	NCT03094936	University of Sao Paulo General Hospital. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial for Weight Regain Post-RYGB: APC Versus APC Plus Endoscopic Suture Technique. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094936</a>	Population
3026	NCT02864875	University of Sao Paulo General Hospital. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Early Administration of Fibrinogen in Polytraumatized Patients With Hypofibrinogenemia: a Randomized Feasibility Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864875</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3027	NCT02918045	University of Sao Paulo General Hospital. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Dental Extractions in Patients Under Dual Antiplatelet Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918045</a>	Population
3028	NCT03339791	University of Sao Paulo General Hospital. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Sleeve Versus Bypass in Older Patients: a Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339791</a>	Population
3029	NCT03917862	University of Sao Paulo General Hospital 3-D Matrix Medical Technology InCor Heart Institute. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Strategy for Aortic Surgery Hemostasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917862</a>	Population
3030	NCT01896557	University of Sao Paulo General Hospital InCor Heart Institute. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Ranitidin Versus Omeprazole in Patients Taking Clopidogrel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896557</a>	Population
3031	NCT02592980	University of Sao Paulo General Hospital InCor Heart Institute Farmoquimica S.A. University of Sao Paulo. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Pharmacogenetic-based Warfarin Dosing Algorithm in Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592980</a>	Population
3032	NCT02581319	University of Sao Paulo Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 2015 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Clinical Conditions and Prevalence of Periodontopathogens in Smokers and Non-smokers After Periodontal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581319</a>	Population
3033	NCT03498404	University of Sao Paulo Uislen Berian Cadore. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Multiple Applications as a Coadjuvant in the Surgical Therapy of Access to Scaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498404</a>	Population
3034	NCT01252342	University of Saskatchewan. 2012 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Does Intramyometrial Oxytocin Improve Outcome in Elective Cesarean Delivery?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252342</a>	Population
3035	NCT03027973	University of Saskatchewan. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Quality of Life Outcomes for Ulipristal Acetate and Tranexamic Acid in the Management of Heavy Menstrual Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027973</a>	Population
3036	NCT01046578	University of Saskatchewan Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Aromatase Inhibitor Effects on Ovarian Function During the Follicular and Early Luteal Phase in Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046578</a>	Population
3037	NCT01519245	University of Saskatchewan Saskatoon Health Region. 2013 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Topical Application of Tranexamic Acid to Reduce Post-operative Bleeding in Coronary Artery Bypass Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519245</a>	Population
3038	NCT03251547	University of Science Malaysia. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Recombinant Activated Factor VII in the Management of Massive	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Bleeding in Hospital Universiti Sains Malaysia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251547</a>	
3039	NCT02982590	University of Science Malaysia INSTITUT JANTUNG NEGARA. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular Thrombus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982590</a>	Intervention
3040	NCT02515929	University of Seville. 2015 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Prospective Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial in the Gingivitis Prevention With OPCs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515929</a>	Population
3041	NCT03575936	University of South Florida. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Enhanced Pharmacist-Managed Anticoagulation Service in a University-based Family Medicine Clinic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575936</a>	Population
3042	NCT02283294	University of South Florida Bristol-Myers Squibb. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283294</a>	Intervention
3043	NCT03796156	University of Southampton University of Nottingham University of Warwick Nottingham University Hospitals NHS Trust East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust University of Durham Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796156</a>	Population
3044	NCT02650466	University of Southern California. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Nanopulse Efficacy Study for the Treatment of Common Warts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650466</a>	Population
3045	NCT03824119	University of Southern California. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Postpartum NSAIDs and Maternal Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824119</a>	Population
3046	NCT02789787	University of Southern California Seattle Children's Hospital Children's Hospital Los Angeles. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Effectiveness of Late Maxillary Protraction for Cleft Lip and Palate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789787</a>	Population
3047	NCT01291277	University of Southern California Yale University VA Connecticut Healthcare System. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Time Interval for Endoscopic Variceal Ligation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291277</a>	Population
3048	NCT03321201	University of Split SoMUHoS. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Cauterization Versus 1/4übrin Glue for Conjunctival Autografting in Primary Pterygium Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321201</a>	Population
3049	NCT02878447	University of Stellenbosch. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: The Utility of Radiotherapy in the Management of Haemoptysis Secondary to Aspergillomata and Structural Lung Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878447</a>	Population
3050	NCT01867060	University of Surrey Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Using a Personal Heart Rhythm Monitor to Diagnose Paroxysmal Atrial	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Fibrillation in the Community. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867060</a>	
3051	NCT03998319	University of Sydney. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Low-dose Intracoronary Thrombolytic Therapy in STEMI (Heart Attack) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998319</a>	Population
3052	NCT03179735	University of Taubate. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Mouthwashes During Orthodontic Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179735</a>	Population
3053	NCT02123563	University of Taubate Funda <sup>o</sup> <u>o</u> de Amparo <u>a</u> Pesquisa do Estado de S <sup>o</sup> <u>o</u> Paulo. 2014 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Mechanical-chemical Gingival Therapy in Diabetics and/or Obese. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123563</a>	Population
3054	NCT02215473	University of Taubate Funda <sup>o</sup> <u>o</u> de Amparo <u>a</u> Pesquisa do Estado de S <sup>o</sup> <u>o</u> Paulo Conselho Nacional de Desenvolvimento Cient <sup>o</sup> <u>o</u> fico e Tecnol <sup>o</sup> <u>o</u> gico. 2014 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Bacteremia in Periodontal Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215473</a>	Population
3055	NCT02080494	University of Tennessee. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Orthopaedic Trauma Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080494</a>	Population
3056	NCT03021928	University of Texas at Austin Lone Star Stroke Research Consortium Texas Department of State Health Services. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021928</a>	Intervention
3057	NCT00689754	University of Texas Southwestern Medical Center. 2011 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study on Nasogastric (NG) Tube in Patients With Upper Gastrointestinal Bleed. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689754">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689754</a>	Population
3058	NCT03318393	University of Texas Southwestern Medical Center. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Bivalirudin Versus Heparin in Neonatal and Pediatric ECMO. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318393</a>	Population
3059	NCT03523780	University of Texas Southwestern Medical Center. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Transfusion of Whole Blood and Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523780</a>	Population
3060	NCT03407625	University of Texas Southwestern Medical Center. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Foley Bulb With Oral Misoprostol for Induction of Labor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407625</a>	Population
3061	NCT03856164	University of Texas Southwestern Medical Center. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid for Prevention of Hemorrhage in Cesarean Delivery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856164</a>	Population
3062	NCT03857243	University of Texas Southwestern Medical Center American Heart Association. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Dual Transcranial Direct Current Stimulation (dTDCS)-Enhanced Therapy After Hemorrhagic Strokes and VEGF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03857243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03857243</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3063	NCT00973102	University of Texas Southwestern Medical Center University of Washington Resuscitation Outcomes Consortium. 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Resuscitative Endocrinology: Single-dose Clinical Uses for Estrogen - Traumatic Hemorrhagic Shock (RESCUE - Shock). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973102</a>	Population
3064	NCT01348672	University of Toronto Ontario Research Fund. 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Prospective Study Phase: Retinal Oxygen Saturation, Blood Flow, Vascular Function and High Resolution Morphometric Imaging in the Living Human Eye. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348672</a>	Population
3065	NCT02068755	University of Turku Finnish Red Cross Central Finland Hospital District Turku University Hospital Oulu University Hospital Tampere University Hospital Kuopio University Hospital Helsinki University Central Hospital Satakunta Central Hospital. 2014 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Blood Products in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068755</a>	Population
3066	NCT02321137	University of Turku Helsinki University Central Hospital Kuopio University Hospital St.Antonius Hospital Landspítali University Hospital. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Left Atrial Appendage CLOSURE for the Prevention of Thromboembolisms in Patients Undergoing Aortic Bioprosthesis Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321137</a>	Population
3067	NCT01841515	University of Ulsan. 2013 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Effect of Desmopressin on Platelet Function in CKD Patients on Antiplatelet Drug. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841515</a>	Population
3068	NCT02429453	University of Utah. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: FFP Versus PCC in Intracranial Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429453</a>	Population
3069	NCT03669081	University of Utah. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Effects of Toradol and Lyrica for Pain Control After Donor Nephrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669081</a>	Population
3070	NCT02529319	University of Utah. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Delayed Enhancement MRI-Guided Ablation vs Conventional Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529319</a>	Population
3071	NCT01305044	University of Utah National Cancer Institute (NCI) Huntsman Cancer Institute. 2015 Dez 14. ClinicalTrials.gov: The HEALS Project - Health Education and Active Living for Surviving Seniors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305044</a>	Population
3072	NCT03507374	University of Utah Regeneron Pharmaceuticals. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: PCSK9 Inhibition in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507374</a>	Population
3073	NCT03911661	University of Utah Roche Diagnostics. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Fearon Algorithm in Warfarin Patient Self-Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911661</a>	Population
3074	NCT00770718	University of Utah Sheila B.Terry Memorial Research Fund. 2011 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Factor VII, Prothrombin Complex	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Concentrate, and Fresh Frozen Plasma in Warfarin-Related Intracranial Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770718</a>	
3075	NCT01471015	University of Utah Thrasher Research Fund. 2015 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Darbe Administration in Newborns Undergoing Cooling for Encephalopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471015</a>	Population
3076	NCT03888339	University of Valencia. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Influence of Abutment Shape on Peri-implant Marginal Bone Loss. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888339</a>	Population
3077	NCT03863249	University of Valencia Centro Superior de Investigaci   n en Salud Publica Fundaci   n para el Fomento de la Investigaci   n Sanitaria y Biom   @dica de la Comunitat Valenciana. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Use of the xCELLigence System for Quantification of Bacterial Biofilm's Real Time Formation and Antibiotics Selection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863249</a>	Population
3078	NCT02505217	University of Vermont Janssen Research & Development L. 2016 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Novel Biomarkers of Thrombotic Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505217</a>	Population
3079	NCT02335099	University of Virginia AstraZeneca. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Determine the Safety/Efficacy of Ticagrelor for Maintaining Patency of Arterio-Venous Fistulae Created for Hemodialysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335099</a>	Population
3080	NCT01509040	University of Washington. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Washington Study of Hemofiltration After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509040</a>	Population
3081	NCT03055507	University of Washington. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Effect of Post-operative Ibuprofen After Surgery for Chronic Rhinosinusitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055507</a>	Population
3082	NCT03826875	University of Washington. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Poststroke Depression in Hemorrhagic Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826875</a>	Population
3083	NCT02519231	University of Washington Cook County Hospital Teva Pharmaceuticals USA. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Copper IUD Treatment Observation Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519231</a>	Population
3084	NCT00890604	University of Washington Gaymar Industries I. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Outcomes Associated With Application of a Normothermia Protocol in Patients With Severe Neurological Insult and Fever. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890604</a>	Population
3085	NCT03873259	University of Washington Indiana University. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Assessment of of Burst Wave Lithotripsy (BWL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873259</a>	Population
3086	NCT02578901	University of Washington National Heart LaBIN. 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: American Trial Using Tranexamic Acid in Thrombocytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578901</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3087	NCT01411852	University of Washington National Heart LaBINCIoHRC. 2015 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Field Trial of Hypotensive Versus Standard Resuscitation for Hemorrhagic Shock After Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411852</a>	Population
3088	NCT01990768	University of Washington National Heart LaBINUSAMRaMCCIoHRCHaSFoCAHADRa. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Prehospital Tranexamic Acid Use for Traumatic Brain Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990768</a>	Population
3089	NCT00194441	University of Washington National Institute of Nursing Research (NINR). 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Cerebral Perfusion Pressure (CPP) Management Information Feedback and Nursing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194441</a>	Population
3090	NCT03610217	University of West London University of Western Ontario C. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trials in Scleroderma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610217</a>	Population
3091	NCT01626690	University of Wisconsin M. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Prospective Trial of the Effect of Preoperative Forced-air Warming on Perioperative Body Temperature Following Neuraxial Anesthesia in Total Hip Arthroplasty Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626690</a>	Population
3092	NCT01931462	University of Wisconsin M. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Microwave Coagulation in Partial Nephrectomy Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931462</a>	Population
3093	NCT03696043	University of Wisconsin M. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: External Ventricular Drain Placement Stealth Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696043</a>	Population
3094	NCT03377049	University of Wisconsin M. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Acetazolamide Challenge With Perfusion in the Prediction of Cerebral Vasospasm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377049</a>	Population
3095	NCT01159639	University of Zagreb. 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Aspirin Resistance Following Coronary Artery Bypass Grafting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159639</a>	Population
3096	NCT02277379	University of Zagreb. 2015 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Prediction of Bleeding and Transfusion Outcomes and Assessment of Perioperative Platelet Reactivity in Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277379</a>	Population
3097	NCT03463993	University of Zimbabwe. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tranexamic Acid in Preventing Postpartum Haemorrhage After Elective Caesarean Section. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463993</a>	Population
3098	NCT00272623	University of Zurich. 2009 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Seldinger Technique Versus Venous Cut-Down for Placement of Totally Implantable Venous Access Ports. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272623</a>	Population
3099	NCT02031289	University of Zurich. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Impact of Preoperative Treatment of Anemia and Iron Deficiency in Cardiac	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Surgery on Outcome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031289</a>	
3100	NCT02320955	University of Zurich. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Swiss Prospective Autologous Bone Flap Resorption Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320955</a>	Population
3101	NCT03961334	University of Zurich. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: MidregiOn Proatrial Natriuretic Peptide to Guide SEcondary Stroke Prevention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961334</a>	Population
3102	NCT02354885	University of Zurich Cantonal Hospital of St.Gallen Luzerner Kantonsspital. 2015 Feb 3. ClinicalTrials.gov: TXA in the EMS on the Helicopter and the Ambulance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354885</a>	Population
3103	NCT01821664	University of Zurich Schweizerischer Nationalfonds. 2015 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Vascular Graft Infections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821664</a>	Population
3104	NCT03755349	University of Zurich Stryker European Operations BV. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Covers to Improve Esthetic Outcome After Surgery for Chronic Subdural Hematoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755349</a>	Population
3105	NCT04000139	University of Zurich Swiss National Science Foundation The Broad Foundation. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Anthocyanin Rich Extract (ACRE) in Patients With Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000139</a>	Population
3106	NCT02653261	University Tunis El Manar. 2016 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Intravenous Tranexamic Acid in Endoscopic Transurethral Resections in Urology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653261</a>	Population
3107	NCT02311231	Uppsala University Lund University. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Bivalirudin vs Heparin in NSTEMI and STEMI in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in SWEDEHEART. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311231</a>	Population
3108	NCT03753490	Uppsala University Swedish Foundation for Strategic Research Swedish Heart Lung Foundation Roche Diagnostics The Swedish Research Council. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: ABC-Scores for Reduction of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation - The ABC-AF Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753490</a>	Population
3109	NCT00545870	Ursula Schmidt-Erfurth MDMUoV. 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Ranibizumab for Diabetic Retinopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545870</a>	Population
3110	NCT00636597	US Department of Veterans Affairs VA Office of Research and Development. 2011 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Prospective Evaluation of Same Day Bidirectional Endoscopy for Occult Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636597</a>	Population
3111	NCT01119261	Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences Utrecht University Leiden University Medical Center Erasmus Medical Center University of Ulm Newcastle University University of Liverpool LGC Limited Uppsala University Democritus University of Thrace Elisabet. 2013 Jun 18. ClinicalTrials.gov: EUropean	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pharmacogenetics of AntiCoagulant Therapy - Acenocoumarol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119261</a>	
3112	NCT01119274	Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences Utrecht University Leiden University Medical Center Erasmus Medical Center University of Ulm Newcastle University University of Liverpool LGC Limited Uppsala University Democritus University of Thrace Elisabet. 2013 Jun 18. ClinicalTrials.gov: European Pharmacogenetics of AntiCoagulant Therapy - Phenprocoumon. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119274</a>	Population
3113	NCT01119300	Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences Utrecht University Leiden University Medical Center Erasmus Medical Center University of Ulm Newcastle University University of Liverpool LGC Limited Uppsala University Democritus University of Thrace Elisabet. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: European Pharmacogenetics of AntiCoagulant Therapy - Warfarin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119300</a>	Population
3114	NCT01918072	VA Office of Research and Development. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Controlled Trial of Tele-Support and Education for Womens Health Care in CBOCs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918072</a>	Population
3115	NCT02215551	VA Office of Research and Development. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Predictors of Decompressive Laminectomy Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215551</a>	Population
3116	NCT02875353	VA Office of Research and Development University of California LANIoDaDaKDN. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Blood Flow Monitoring to Prevent Post-Polypectomy Induced Ulcer Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875353</a>	Population
3117	NCT03719170	VA Office of Research and Development VHA Pharmacy Benefits Management Services VA Center For Medication Safety VA Puget Sound Health Care System. 2019 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the National Randomized Proton Pump Inhibitor Deprescribing (RaPPID) Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719170</a>	Population
3118	NCT00670891	Vachira Phuket Hospital. 2008 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of the Clinical Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy in Thai Autistic Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670891</a>	Population
3119	NCT02741453	Vanderbilt University Medical Center. 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Bilateral Internal Jugular Veins Ultrasound Scanning Prior to CVC Placement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741453</a>	Population
3120	NCT03022630	Vanderbilt University Medical Center. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Palliative Care for Non-Malignant Diseases (COMPASS Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022630</a>	Population
3121	NCT03506295	Vanderbilt University Medical Center. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: CrYobiopsy With Radial UltraSound Guidance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506295</a>	Population
3122	NCT00593268	Vanderbilt University Medical Center. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Cerebral Spinal Fluid and Blood	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593268</a>	
3123	NCT02726620	Vanderbilt University Medical Center UMC Utrecht. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Decision Support for Intraoperative Low Blood Pressure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726620</a>	Population
3124	NCT01134900	Vanderbilt University National Library of Medicine (NLM). 2012 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Achieving Medication Safety During Acute Kidney Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134900</a>	Population
3125	NCT00652314	Vascular Solutions IKPinawosoP. 2016 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of an Absorbable Surgical Hemostatic Agent: Thrombi-Gel™ Versus Gelfoam-Thrombin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652314</a>	Population
3126	NCT03414866	Vascutek Ltd.. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Thoraflex Hybrid Post-Market Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414866</a>	Population
3127	NCT02169011	Vejle Hospital University of Southern Denmark Region of Southern Denmark Sygehus Lillebaelt. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Secondary Breast Reconstruction With a Flap of Skin From the Back. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169011</a>	Population
3128	NCT02208986	Vietnam National University Merck Sharp & Dohme Corp.The Fertility Clinic SRHDAUHUoSD. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: GnRHa Trigger in Asian Oocyte Donors- a Dose Finding Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208986</a>	Population
3129	NCT02471573	Vietnam National University МБҗҗ –Éβҗ @c Hospital. 2017 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Freeze All Protocol Versus Fresh Embryo Transfer in Women Undergoing In-vitro Fertilization (IVF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471573</a>	Population
3130	NCT03757728	Vilnius University Biolitec Pharma Ltd.. 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial :Hemorrhoidal Pedicle Ligation vs Laser vs Open Hemorrhoidectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757728</a>	Population
3131	NCT02303964	Virginia Commonwealth University United States Department of Defense. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Pre-Hospital Use of Plasma for Traumatic Hemorrhage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303964</a>	Population
3132	NCT02049502	Virginia O.Shaffer Emory University. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: FMT in Ulcerative Colitis-Associated Pouchitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049502</a>	Population
3133	NCT02309281	Vista Klinik Bayer. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Aflibercept in Neovascular AMD With Limited Response to Ranibizumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309281</a>	Population
3134	NCT02273609	Vivencio Barrios Bayer Hospital Universitario Ramon y Cajal. 2014 Okt 29. ClinicalTrials.gov: INR Control and Atrial Fibrillation in Primary Care in Spain (PAULA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273609</a>	Population
3135	NCT03865979	Viz.ai INC. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: AI ENRICH - AI Detection of ICH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865979</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3136	NCT03415711	VSL Pharmaceuticals Actial Farmaceutica S.r.l. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: PRObiotic VSL#3 $\uparrow$ « for Maintenance of Clinical and Endoscopic REMission in Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415711</a>	Population
3137	NCT04001166	VTT Technical Research Centre of Finland Helsinki Biobank THL Biobank Auria Biobank Hospital District of Helsinki and Uusimaa Hospital District of Southwestern Finland National Institute for Health and Welfare FSIIF. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Antithrombotic Drugs -a Register Linkage Study With National Registries and Biobanks in Finland. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001166</a>	Population
3138	NCT01173718	W.L.Gore & Associates. 2013 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the GORE $\uparrow$ « ACUSEAL Vascular Graft for Hemodialysis Access. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173718</a>	Population
3139	NCT02528500	W.L.Gore & Associates. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: GORE $\uparrow$ « EXCLUDER $\uparrow$ « Thoracoabdominal Branch Endoprosthesis in the Treatment of Type IV Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528500</a>	Population
3140	NCT03286400	W.L.Gore & Associates. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Observational Registry Characterizing the CTAG Device With ACTIVE CONTROL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286400</a>	Population
3141	NCT03840057	Waihong Chung Lifespan. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Metoclopramide, Azithromycin, or Nondrug Pretreatment for UGIB to Reduce Second Endoscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840057</a>	Population
3142	NCT01487187	Walid El-Naggar IWK Health Centre. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: The Effect of Cord Milking on Hemodynamic Status of Preterm Infants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487187</a>	Population
3143	NCT02578745	Washington University School of Medicine. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Incisional Care in Obese Women at Cesarean. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578745</a>	Population
3144	NCT02582944	Washington University School of Medicine. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Electromagnetic Navigation for Peripheral Pulmonary Lesions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582944</a>	Population
3145	NCT00325598	Washington University School of Medicine. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Partial Breast Irradiation (PBI) for Selected Patients With Early Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325598</a>	Population
3146	NCT02204124	Washington University School of Medicine. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Whipple Procedure: Standard of Care vs. Thunderbeat. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204124</a>	Population
3147	NCT02750254	Washington University School of Medicine. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Azacitidine in Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750254</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3148	NCT03824366	Washington University School of Medicine. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Same-session MR-only Simulation and Treatment With MRI-guided Adaptive Palliative RadioTherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824366</a>	Population
3149	NCT02053363	Washington University School of Medicine AOSpine North America. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Dosing in Adult Spinal Deformity Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053363</a>	Population
3150	NCT03607955	Washington University School of Medicine Aravive Biologics. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel + Carboplatin With AVB-S6-500 in Women With Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607955</a>	Population
3151	NCT00329433	Washington University School of Medicine Barnes-Jewish Hospital Canyon Pharmaceuticals I. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Desirudin With Heparin to Prevent Vein Clots After Heart and Lung Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329433</a>	Population
3152	NCT03009110	Washington University School of Medicine Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) KCI USA I. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Preventing Adverse Incisional Outcomes at Cesarean Multicenter Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009110</a>	Population
3153	NCT03755414	Washington University School of Medicine Incyte Corporation. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study of Itacitinib for the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease and Cytokine Release Syndrome After T-cell Replete Haploidentical Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755414</a>	Population
3154	NCT01006733	Washington University School of Medicine National Heart LaBINHfSSNYIHCIUoURUMCUoTSMC. 2016 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Genetics Informatics Trial (GIFT) of Warfarin to Prevent DVT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006733</a>	Population
3155	NCT02670798	Washington University School of Medicine Orthopedic Research and Education Foundation. 2018 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Thromboelastography Transfusion Protocol for Pediatric Neuromuscular Scoliosis Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670798</a>	Population
3156	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667</a>	Population
3157	NCT01272960	Washington University School of Medicine Society of Family Planning. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Mirena Intrauterine System Timing of Insertion: A Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272960</a>	Population
3158	NCT03955978	Washington University School of Medicine Tesaro I. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: TSR-042 in Addition to Standard of Care	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Definitive Radiation for Inoperable Endometrial Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955978</a>	
3159	NCT03079388	Washington University School of Medicine The Children's Investment Fund Foundation. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Nutritional and Anti-infective Interventions for Malnutrition in Pregnancy (Beleuman Welbodi). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079388</a>	Population
3160	NCT02535949	Washington University School of Medicine United States Department of Defense. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid Mechanisms and Pharmacokinetics in Traumatic Injury. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535949</a>	Population
3161	NCT03594604	Wayne State University. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Norethindrone for the Delay of Menstruation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594604</a>	Population
3162	NCT02413476	wei bo Chinese PLA General Hospital. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Comparison of Surgical, Clinical and Oncological Outcomes Between Robotic-assisted and Laparoscopic-assisted Gastrectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413476</a>	Population
3163	NCT02341339	Weill Medical College of Cornell University. 2015 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Utility of Fallopian Tube Cocultures in Assisted Reproductive Technology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341339</a>	Population
3164	NCT00405093	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Aprotinin Use and Renal Outcome in Hypothermic Bypass and Circulatory Arrest for Surgical Repair of Thoracic Aorta. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405093</a>	Population
3165	NCT00194974	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Treatment Targets for Chronic Hypertension in Pregnancy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194974</a>	Population
3166	NCT00630448	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Collection of Blood in Normal Subjects and Subjects With Von Willebrand Disease (VWD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448</a>	Population
3167	NCT02516384	Weill Medical College of Cornell University. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in the Management of Ulcerative Colitis (UC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516384</a>	Population
3168	NCT02540434	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Trial of RiaSTAP Versus Cryoprecipitate to Lower Operative Transfusions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540434</a>	Population
3169	NCT00251277	Weill Medical College of Cornell University Genentech I. 2012 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Use of Rituximab Treatment in Addition to Standard Care for Newly Presenting Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251277</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3170	NCT01728649	WellStar Health System. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Reperfusion With Cooling in Cerebral Acute Ischemia II. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728649</a>	Population
3171	NCT02411877	WellStar Health System Zoll Medical Corporation. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: REperfusion With Cooling in CerebraL Acute IscheMia II. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411877</a>	Population
3172	NCT03097198	Wenzhou Medical University. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Plum-blossom Needle vs. Tropicamide Eye Drops on Juvenile Myopia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097198</a>	Population
3173	NCT01911832	West China Hospital. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Impact of Gastric Tube Reconstruction Widths on Quality of Life for Esophagogastric Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911832</a>	Population
3174	NCT03607786	West China Hospital. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Antegrade Cerebral Perfusion and Retrograde Inferior Vena Caval Perfusion for Total Aortic Arch Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607786</a>	Population
3175	NCT02342288	West Virginia University. 2016 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Ocular Pressure in Lumbar Spine Fusion Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342288</a>	Population
3176	NCT02648295	West Virginia University. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Effects of IV Tranexamic Acid on the Thromboelastogram in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648295</a>	Population
3177	NCT02957058	Western Sydney Local Health District. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: PROSpective Assessment of Post EmR Recurrence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957058</a>	Population
3178	NCT03257293	Western University C. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Trial of a Modified Cystoscopy Method to Reduce Pain Perception. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257293</a>	Population
3179	NCT02579837	Western University CTPSIF. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: CLEAR SIGHT: A Trial of Non-Mydriatic Ultra-Widefield Retinal Imaging to Screen for Diabetic Eye Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579837</a>	Population
3180	NCT03426293	Westfriesgasthuis Medtronic. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Measuring the ACT During Non-cardiac Arterial Procedures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426293</a>	Population
3181	NCT03125798	Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii Medtronic. 2018 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Comparison of LigaSure to Conventional Electrocoagulation in Video-assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125798</a>	Population
3182	NCT02043132	William Beaumont Hospitals. 2017 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Tranexamic Acid in Reverse Total Shoulder Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043132</a>	Population
3183	NCT01607359	William Beaumont Hospitals University of Pennsylvania Johns Hopkins University London Health Sciences Centre. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Dabigatran Versus Warfarin Anticoagulation	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Before and After Catheter Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607359</a>	
3184	NCT00001596	William Gahl MDNHGRINNIoHCCC. 2017 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Oral Pirfenidone for the Pulmonary Fibrosis of Hermansky-Pudlak Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001596</a>	Population
3185	NCT02392104	William S.Middleton Memorial Veterans Hospital University of Wisconsin M. 2017 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Prospective Evaluation of an Extended Interval of INR Follow-up in a VA Anticoagulation Service. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392104</a>	Population
3186	NCT01665456	Wilson Liambila Merck Sharp & Dohme Corp.Kenyatta National Hospital. 2014 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Assessing Childbirth-related Complications at the Community Level in Kenya. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665456</a>	Population
3187	NCT02002260	Women and Infants Hospital of Rhode Island. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Stopping Heavy Periods Project. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002260</a>	Population
3188	NCT01943279	Women's College Hospital. 2014 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Comparison of Telephone Follow-up With In-person Follow-up After Medical Abortion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943279</a>	Population
3189	NCT03327779	World Federation of Hemophilia. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: World Bleeding Disorders Registry. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779</a>	Population
3190	NCT03791099	Wroclaw Medical University. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Porous Metronidazole Loaded Matrix for Local Treatment of Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791099</a>	Population
3191	NCT01996657	Wuhan Asia Heart Hospital. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: D-Dimer Determined Anticoagulation INTENSITY in Patients With Mechanical Valve Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996657</a>	Population
3192	NCT03280641	Wuhan Asia Heart Hospital. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: D-dimer In Patients With atrial Fibrillation receiving antiCoagulation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280641</a>	Population
3193	NCT03426982	Wuhan Asia Heart Hospital. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Activated Partial Thromboplastin Time Versus Anti-Xa Activity in Heparin Monitoring. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426982</a>	Population
3194	NCT03261284	Wuhan Asia Heart Hospital. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: D-dimer to Guide Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261284</a>	Population
3195	NCT03885180	Wuhan Asia Heart Hospital. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Randomized Evaluation of D-dimer Guiding duration of Oral antiCoagulation therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885180</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3196	NCT03264937	Wuhan Asia Heart Hospital. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Social-software iMproving wARfarin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264937</a>	Population
3197	NCT03771378	Wuhan Union Hospital CTFaHoNUTTXHoCSUTFPHoYDXCH. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of rhTPO and Eltrombopag in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771378</a>	Population
3198	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2007 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581126</a>	Population
3199	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2007 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037557</a>	Population
3200	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2011 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442</a>	Population
3201	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2011 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606</a>	Population
3202	NCT00369382	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2011 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Study Of The Safety And Efficacy Of Conversion From A CNI To Sirolimus In Renally-Impaired Heart Transplant Recipients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369382</a>	Population
3203	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2011 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749476</a>	Population
3204	NCT01633957	Xi Zhang Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYU. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Trial of Genotype-based Warfarin Initiation in Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valve. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633957</a>	Population
3205	NCT01232504	Xiamen Amoytop Biotech Co. LSJTUAFPH. 2014 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Antifungal Effect of Recombinant Human Granulocyte-macrophage Stimulating Factor (rhGM-CSF) in Patients Post Allo-HSCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232504</a>	Population
3206	NCT01551290	Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2015 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Infliximab in Chinese Patients With Active Ulcerative Colitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551290</a>	Population
3207	NCT02802657	Xiaodong Sun Eye & ENT Hospital of Fudan University Shanghai Zhongshan Hospital Shanghai Tongji Hospital TUSoMSGHSJTUSoM. 2016 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Efficacy and Safety of 'Treat-and-Extend' Regimen Versus PRN of Conbercept in AMD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802657</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3208	NCT02117128	Xijing Hospital. 2016 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Using Tranexamic Acid by Different Means to Reduce Blood Loss During Total Knee Replacement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117128</a>	Population
3209	NCT02504125	Xijing Hospital. 2016 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Using Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss In Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504125</a>	Population
3210	NCT03917563	Xijing Hospital Beijing Tiantan Hospital Beijing Hospital the PLA General Hospital Beijing Chao Yang Hospital Peking University First Hospital Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University Shanghai 10th People's Hospital Cha. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Registry to Evaluate Chinese Real-World Clinical Outcomes in Patients With AF Using the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917563</a>	Population
3211	NCT02088346	Xijing Hospital Department of Science and Technology of Shanxi Province Fourth Military Medical University. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Acute Stroke Advancing Program Using Telemedicine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088346</a>	Population
3212	NCT03485404	Xijing Hospital First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University Tang-Du Hospital Shaanxi Provincial People's Hospital The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School Anhui Provincial Hospital Shanghai 10th People's Hosp. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Preoperative Vitamin B12 and Folic Acid on POCD in Elderly Non-cardiac Surgical Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485404</a>	Population
3213	NCT02441556	Xinfeng Liu Jinling Hospital C. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Acute Basilar Artery Occlusion: Endovascular Interventions vs Standard Medical Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441556</a>	Population
3214	NCT03535441	Xingui Dai First People's Hospital of Chenzhou. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: HMGB1 Release From Hemorrhagic Shock Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535441</a>	Population
3215	NCT03716245	Xinhong Wu Hubei Cancer Hospital. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Significance of Supraclavicular Lymph Node Dissection for Breast Cancer Patients With Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716245</a>	Population
3216	NCT03137628	Xinhua Hospital SJTUSoM. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Effect of General Anesthesia and Mechanical Ventilation on Plasma Metabolite in Patient With Colorectal Cancer Resection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137628</a>	Population
3217	NCT03946826	xjpfW Air Force General Hospital of the PLA First Hospital of China Medical University Chinese Academy of Medical Sciences Xijing Hospital. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Clinical Observation on the Efficacy and Safety of Pulsed Dye Laser (PDL) in the Treatment of Nail Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946826</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3218	NCT01994161	Xuanwu Hospital B. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Clinical Registration Trial of Intracranial Stenting for Patients With Symptomatic Intracranial Artery Stenosis(CRTICAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994161</a>	Population
3219	NCT02737189	Xuanwu Hospital BZMHoFPTFPHoCXHoCCHBCHT1HoCPLALP. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737189</a>	Population
3220	NCT02908516	Yale University. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Oral TXA in Reducing Blood Loss and Transfusion in Hip Fractures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908516</a>	Population
3221	NCT02714153	Yale University Spectranetics Corporation. 2018 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Bridge Occlusion Balloon in Lead Extraction Procedure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714153</a>	Population
3222	NCT01735227	Yaling Han Shenyang Northern Hospital. 2012 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Omeprazole and Pantoprazole Antiplatelet Effect of Clopidogrel Clinical Trials(OPEN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735227</a>	Population
3223	NCT03175731	Yanjing Gao The Affiliated Hospital of Qingdao University Linyi People's Hospital Zibo First Hospital The Second People's Hospital of Liaocheng Shandong Jining No.1 People's Hospital Qilu Hospital of Shandong University. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: PPIs and Esophagogastric Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients (PPIs: Proton Pump Inhibitors). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175731</a>	Population
3224	NCT03867214	Yanzhao Xijing Hospital. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Using Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss In Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867214</a>	Population
3225	NCT02745015	Yaounde Central Hospital. 2016 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Non Surgical Treatment of Periodontitis on Diabetes Control. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745015</a>	Population
3226	NCT02362945	Yariv yogev Rabin Medical Center. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Hexakaprone Treatment for Post-Partum Hemorrhage Prophylactic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362945</a>	Population
3227	NCT03024164	Yi Yang Jiujiang No.1 People's Hospital Dezhou People's Hospital The Affiliated Hospital of Yanbian University First Affiliated Hospital of Jiamusi University Xuchang Central Hospital Inner Mongolia People's Hospital Shaoxing People's Hospital Chinese PLA. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Stroke Registration of Young Adults in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024164</a>	Population
3228	NCT01027546	Yodakubo Hospital. 2009 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid on Reducing Postoperative Blood Loss in Cervical Laminoplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027546</a>	Population
3229	NCT02140619	yongjun wang Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Affect of Multiple Health Education on Medication Persistence and Clinical	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prognosis of Ischemic Stroke Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140619</a>	
3230	NCT00979589	yongjun wang University of California SFMoSaTotPsRoC. 2012 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Clopidogrel in High-risk Patients With Acute Non-disabling Cerebrovascular Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979589</a>	Population
3231	NCT00612261	Yonsei University. 2008 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Sheathotomy vs. Intravitreal Triamcinolone for Branch Retinal Vein Occlusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612261</a>	Population
3232	NCT01067638	Yonsei University. 2010 Dez 6. ClinicalTrials.gov: The Effect of Tranexamic Acid on Postoperative Blood Loss and Coagulation in Patients With Preoperative Anemia Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft; Double Blind Randomized Control Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067638</a>	Population
3233	NCT01808014	Yonsei University. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: The Analgesic Effect of Nefopam on the Fentanyl Based PCA (Patient-controlled Analgesia) After Lumbar Spinal Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808014</a>	Population
3234	NCT02180321	Yonsei University. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Effect of Tranexamic Acid Based on Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Craniostylosis Surgery: Randomized Controlled Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180321</a>	Population
3235	NCT01875198	Yonsei University. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Oncologic Impact of Splenectomy-omitting Radical Pancreatectomy in Well-selected Left-sided Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875198</a>	Population
3236	NCT02494895	Yonsei University. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Generation Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome (TICO Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494895</a>	Population
3237	NCT03490994	Yonsei University. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Rivaroxaban Once Daily Versus Dose-adjusted Vitamin K Antagonist on the Biomarkers in Acute Decompensated Heart Failure and Atrial Fibrillation (ROAD HF-AF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490994</a>	Intervention
3238	NCT02606552	Yonsei University. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Closure Versus Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation Due to Complex Coronary Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606552</a>	Population
3239	NCT01397175	Yonsei University Gangwon Cardiovascular Health Research Institute. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: BES, EES, and ZES-R in Real World Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397175</a>	Population
3240	NCT03034824	Yuzuncu Y—  University. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Er,Cr:YSGG, Diode Lasers on GCF Cytokines Levels. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034824</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3241	NCT01786330	Zachary Kuhlmann DUoKMC. 2016 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Do Elastic Abdominal Binders Reduce Post Operative Pain and Blood Loss?. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786330</a>	Population
3242	NCT03334955	Zagazig University. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Laparoscopic Ovarian Drilling and Subendometrial Blood Flow. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334955</a>	Population
3243	NCT03547895	Zagazig University. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Management of Decompensated HCV Cirrhotic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547895</a>	Population
3244	NCT02737943	Zagazig University. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Effect of Mebo Dressing Versus Standard Care on Managing Donor and Recipient Sites of Split-thickness Skin Graft. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737943</a>	Population
3245	NCT03522636	Zdravotnicka Zachranna Sluzba Kralovehradeckeho Kraje University Hospital Hradec Kralove. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Rapid Administration of Blood by HEMS in Trauma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522636</a>	Population
3246	NCT01848379	Zentrum fuer Zahn- MuK. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: White Blood Cell Signaling and Defense Mechanisms in Patients With Diabetes Mellitus Type 2 and Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848379</a>	Population
3247	NCT03998059	Zhang Lei Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Immune Status Before and After Splenectomy in Immune Thrombocytopenia Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998059</a>	Population
3248	NCT02355977	Zhejiang University Academic Centre for Dentistry in Amsterdam. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: The Response of Pathogens to the Respective or Combined Treatment of SRP and Local Minocycline in Chronic Periodontitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355977</a>	Population
3249	NCT03237351	ZhiHeng Liu Shenzhen Second People's Hospital. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Goal Directed Fluid Therapy Guided Fluid Management in Pneumoresection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237351</a>	Population
3250	NCT03437876	Zhongshan Hospital Xiamen University. 2018 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Study on Effect of Intestinal Microbiota Transplantation in Hepatitis B Virus Induced Cirrhosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437876</a>	Population
3251	NCT03204084	Zhongshan Ophthalmic Center SYU. 2017 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Assessment of Low-temperature Plasma Surgery System in Pterygium With Fibrin Glue and Conjunctival Autografts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204084</a>	Population
3252	NCT02127242	Zhujiang Hospital. 2014 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Laparoscope Combined Ureteroscopic Air-pressure Ballistic Lithotripsy to Treat Patients With Hepatolithiasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127242</a>	Population
3253	NCT02133027	Zhujiang Hospital. 2014 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Role of the Right Portal Pedicle and Rouviere's Sulcus as an Anatomic	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Landmark in Laparoscopic Cholecystectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133027</a>	
3254	NCT03904667	Zhujiang Hospital. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Application of Watson for Oncology in Hepatocellular Carcinoma Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904667</a>	Population
3255	NCT03387995	Zhujiang Hospital Nanfang Hospital of Southern Medical University Guangdong General Hospital. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Trials of Clinical Curative Effect, Follow-up Study and Hemodynamics of Treatment of IA Using Stents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387995</a>	Population
3256	NCT03108196	Zhujiang Hospital Sun Yat-sen University The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Comparison of Safety and Efficacy of Detaenial Sigmoid Neobladder and Ileal Neobladder. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108196</a>	Population
3257	NCT01940692	Ziekenhuis Oost-Limburg. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Topical and Intravenous Administration of TXA Are Equally Effective in DAA THA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940692</a>	Population
3258	NCT03034850	Ziekenhuis Oost-Limburg. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation and Platelet Activation in CRS/HIPEC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034850</a>	Population
3259	NCT03143647	Ziekenhuis Oost-Limburg Maastricht University. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Magnesium and Platelet Function Testing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143647</a>	Population
3260	NCT00978445	ZIN Technologies ITCC. 2013 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Remote Home Prothrombin Time (PT)/International Normalized Ratio (INR) Monitoring and Patient Management System. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978445</a>	Population
3261	NCT03826862	Ziqiang Wang MWCH. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Lateral Lymph Node Dissection for Middle-low Rectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826862</a>	Population
3262	NCT03754907	Zunyi Medical College. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Stapled Anastomosis Versus Hand-sewn for Neonate With Intestinal Atresia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754907</a>	Population
EU Clinical Trials Register			
3263	2013-004444-31	. 2015 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects and consequences for mother and child from treatment for depression A prospective randomized, placebo- controlled, trial with internet-based cognitive behavior therapy and sertraline or... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004444-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004444-31</a>	Population
3264	2015-000545-22	Aarhus University hospital. 2015 Aug 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of Tranexamic Acid on on Intra- and Postoperative bleeding, Blood transfusion and Coagulation in Children Undergoing Craniostylosis Surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000545-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000545-22</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3265	2017-003171-64	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3b Study for Management of Ocular Side Effects in Subjects with EGFR-Amplified Glioblastoma Receiving Depatuxizumab Mafodotin (ABT-414). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003171-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003171-64</a>	Population
3266	2017-000937-30	ABIVAX. 2017 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIa study to evaluate the safety and efficacy of ABX464 50 mg once daily versus Placebo in subjects with Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis who have failed or are intolerant to im... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000937-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000937-30</a>	Population
3267	2017-004311-40	Academic Medical Center. 2018 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic Acid to Prevent Operation in Chronic Subdural Hematoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004311-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004311-40</a>	Population
3268	2012-003405-98	ACCORD University of Edinburgh. 2012 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Developmental Clinical Studies - Reversing endometrial glucocorticoid deficiency in heavy menstrual bleeding. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003405-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003405-98</a>	Population
3269	2007-002584-27	Actelion Pharmaceuticals Ltd.. 2007 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-caus... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002584-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002584-27</a>	Population
3270	2008-006785-29	Actelion Pharmaceuticals Ltd.. 2009 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-caus... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006785-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006785-29</a>	Population
3271	2015-001478-16	AIO-Studien-gGmbH. 2016 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Rivaroxaban in the treatment of venous thrombembolism (VTE) in cancer patients ÔÇô a randomized phase III Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001478-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001478-16</a>	Intervention
3272	2009-015013-46	Alfred Health. 2009 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: The ATACAS Trial: Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015013-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015013-46</a>	Population
3273	2013-002346-37	Allergan Limited. 2014 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: BOTOX™ Treatment in Adult Patients with Upper Limb Spasticity. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002346-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002346-37</a>	Population
3274	2013-002327-42	Allergan Limited. 2014 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Long-term Study of BOTOX™ Treatment in Adult Patients with Upper	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Limb Spasticity. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002327-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002327-42</a>	
3275	2007-000735-26	Allergan Ltd.. 2007 Jun 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Double-Blind, Prospective, Randomised, European and Canadian Study to Evaluate Patient Outcomes and Costs of Managing Adults with Spasticity and Associated Focal Spasticity. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000735-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000735-26</a>	Population
3276	2011-004980-63	Allergan Ltd.. 2012 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: BOTOX™ Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004980-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004980-63</a>	Population
3277	2016-004087-19	Alnylam Pharmaceuticals I. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19</a>	Population
3278	2009-014696-52	AMAG Pharma USA Inc.. 2009 Dez 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3B, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE INJECTION, 250 MG/ML, VERSUS VEHICLE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A PREVIOUS SINGLETON ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014696-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014696-52</a>	Population
3279	2012-001821-28	Amgen I. 2012 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001821-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001821-28</a>	Population
3280	2007-007258-75	Amgen Inc. 2008 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenia in Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007258-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007258-75</a>	Population
3281	2009-011899-30	Amgen Inc. 2009 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Pegfilgrastim Administered to Subjects With Newly Diagnosed, Locally-advanced or Metastatic Colorectal Cancer Treated With Bevacizum... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011899-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011899-30</a>	Population
3282	2006-003700-18	Amgen Inc.. 2007 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open- label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of AMG 531 versus Medical Standard of Care as Chronic Therapy for Non-splenectomized Subjects with Immune (Idiop... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003700-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003700-18</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3283	2017-003512-40	Amgen Inc.. 2018 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Parallel Group Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Noninferiority of Subject-administered Romosozumab via Autoinjector/Pen vs Heal... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003512-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003512-40</a>	Population
3284	2017-005120-16	Amsterdam UMC LV. 2018 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Ulipristal versus standard surgical treatment in symptomatic uterine fibroids. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005120-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005120-16</a>	Population
3285	2013-003169-33	Anders Troelsen. 2013 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of intra articular Tranexamic acid for reduction of total blood loss in total knee unilateral arthroplasty. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003169-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003169-33</a>	Population
3286	2018-002510-13	Antoni Sabat <sup>†</sup> ® Pes (Servicio de Anestesiología y Reanimación) del Hospital Universitari de Bellvitge. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of two thrombelastography-guided strategies of fibrinogen correction on blood product requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized trial. TROMBOFIB trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002510-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002510-13</a>	Population
3287	2014-002672-86	AO OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA. 2015 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II CLINICAL TRIAL FOR A STEPWISE PROGRESSION IN THE TREATMENT OF CARDIOGENIC SHOCK. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002672-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002672-86</a>	Population
3288	2014-004027-52	ARCAGY Research. 2015 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treatment... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52</a>	Population
3289	2016-003797-40	Arena Pharmaceuticals I. 2017 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Proof of Concept, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Etrasimod (APD334) in Inflammatory Bowel Disease Patients with active Skin Extra-intestinal Manifestations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003797-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003797-40</a>	Population
3290	2016-003038-26	Argenx BVBA. 2017 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia, followed by an Open-label Extension Study... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003038-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003038-26</a>	Population
3291	2004-002996-18	ARYx Therapeutics Limited. 2005 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Pilot Study of the Efficacy of ATI-2042 in subjects with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Pacemakers. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002996-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002996-18</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3292	2007-007676-42	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2008 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude ATOLL . Etude internationale, multicentrique, visant à comparer l'utilisation de l'enoxaparine IV versus héparine standard IV chez les sujets présentant un infarctus du myocarde aigu et nécessitant... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007676-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007676-42</a>	Population
3293	2011-000110-19	Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2012 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Closure of patent foramen ovale or anticoagulants versus antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000110-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000110-19</a>	Population
3294	2017-004486-27	Associati Per la Ricerca Oncologica (APRO). 2018 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study of Paclitaxel and TAK-228 in metastatic urothelial carcinoma (UC) and the impact of PI3K-mTOR pathway genomic alterations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004486-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004486-27</a>	Population
3295	2008-005972-29	Astellas Pharma Europe B.V.. 2009 Okt 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Multi-Center and Parallel Group Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of YM150 in combination with Standard Treatment in Secondary Prevention... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005972-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005972-29</a>	Population
3296	2004-000352-16	AstraZeneca AB. 2004 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Randomised Dose Confirmation and Feasibility Study of AZD6140 + Acetyl Salicylic Acid (ASA) Compared with Clopidogrel + ASA in Patients with Non-ST Segm... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000352-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000352-16</a>	Population
3297	2005-004893-26	AstraZeneca AB. 2007 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, non-comparative trial to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of FASLODEX (fulvestrant) in girls with progressive precocious puberty associated with McCune-Albright Syn... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004893-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004893-26</a>	Population
3298	2008-005305-19	AstraZeneca AB. 2008 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Outpatient, Crossover Study of the Anti-platelet Effects of AZD6140 Compared with Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease Previously Identified as Cl... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005305-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005305-19</a>	Population
3299	2012-002896-32	AstraZeneca AB. 2013 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and tolerability study in patients aged 12 to <18 years of age with a central venous catheter to support pr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002896-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002896-32</a>	Population
3300	2013-003519-23	AstraZeneca AB. 2014 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multinational, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Trial to Evaluate the Effect of Ticagrelor twice daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Stroke in Pat... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003519-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003519-23</a>	
3301	2012-003895-38	AstraZeneca AB. 2014 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-blind, multinational study to prevent major vascular events with Ticagrelor compared to Aspirin(ASA) in patients with acute ischaemic stroke or Transient Ischemic Attack (TIA)... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003895-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003895-38</a>	Population
3302	2013-002952-34	Atlantic Pharmaceuticals Limited. 2015 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Topical Alicaforsen Enema in Subjects with Active, Chronic, Antibiotic Refractory Primary Idiopathic Pouchitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002952-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002952-34</a>	Population
3303	2018-001125-15	Atox Bio. 2018 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, study of AB103 as compared to placebo in patients with necrotizing soft tissue infections (NSTI). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001125-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001125-15</a>	Population
3304	2009-013425-42	Atrium Medical Corporation. 2009 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A 2x2 Factorial, Randomized, Multicenter, Single-Blind Evaluation of Intracoronary Abciximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anter... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013425-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013425-42</a>	Population
3305	2010-020722-18	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE POLICLINICO CONSORZIALE. 2009 Apr 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 1-DEAMINO 8-D-ARGININA VASOPRESSIN IN PERCUTANEOUS ULTRASOUND-GUIDED RENAL BIOPSY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020722-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020722-18</a>	Population
3306	2016-002176-27	B.Braun Melsungen AG. 2017 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Pragmatic, prospective, randomized, controlled, double-blind, multicentre, multinational study on the safety and efficacy of a 6% Hydroxyethyl starch (HES) solution versus an electrolyte solution ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002176-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002176-27</a>	Population
3307	2018-001867-22	Banc de Sang i teixits. 2018 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: TRANSFUSION OF RED BLOOD CELLS, TRANEXAMIC ACID AND FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR SEVERE TRAUMA HEMORRHAGE AT PRE-HOSPITAL PHASE OF CARE. A PILOT TRIAL. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001867-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001867-22</a>	Population
3308	2011-000721-77	Barts Health NHS Trust. 2011 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial assessing the safety and efficacy of intracoronary nitrite infusion during acute	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		myocardial infarction. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000721-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000721-77</a>	
3309	2005-005697-71	Baxalta Innovations GmbH. 2006 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71</a>	Population
3310	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a>	Population
3311	2015-005521-39	Baxalta Innovations GmbH. 2016 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39</a>	Population
3312	2016-001478-14	Baxalta Innovations GmbH. 2017 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14</a>	Population
3313	2018-003775-35	Baxalta Innovations GmbH. 2019 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficac... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003775-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003775-35</a>	Population
3314	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH. . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3, prospective, multi-center, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 y... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a>	Population
3315	2005-000347-29	Baxter AG. 2005 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29</a>	Population
3316	2017-003931-12	Baxter Healthcare Corporation. 2017 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Controlled Non-inferiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Hemopatch Compared to TachoSil in Preventing or Reducing Postoperative Air	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Leaks After Pulmonary Resection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003931-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003931-12</a>	
3317	2008-003855-65	Baxter Innovations GmbH. 2009 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65</a>	Population
3318	2015-000962-76	Bayer AG. 2015 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Single-dose study testing a rivaroxaban granules for oral suspension formulation in children from 2 months to 12 years with previous thrombosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000962-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000962-76</a>	Population
3319	2015-001975-30	Bayer AG. 2016 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Global multicenter, open-label, randomized, event-driven, active-controlled study comparing a rivAroxaban-based antithrombotic strategy to an antiLatelet-based strategy after transcatheter aortIc ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001975-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001975-30</a>	Intervention
3320	2005-004055-35	Bayer HealthCare AG. 2006 Jan 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, randomized, double blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of Aprotinin on transfusion requirements in patients with bladder cancer undergoing radical... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004055-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004055-35</a>	Population
3321	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG. 2010 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocin  -@tica, la eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de prote  -inas plasm  -iticas formulado con sacaro... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012149-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012149-43</a>	Population
3322	2009-012150-20	Bayer HealthCare AG. 2011 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012150-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012150-20</a>	Population
3323	2011-001094-58	Bayer HealthCare AG. 2011 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, multi-center, randomized, heparin-controlled dose-finding trial to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, on the background of standard dual ant... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001094-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001094-58</a>	Intervention
3324	2013-000768-27	Bayer HealthCare AG. 2015 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, event-driven, superiority phase III study of secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients w... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000768-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000768-27</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3325	2014-002385-74	Bayer HealthCare AG. 2015 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: 7-day study of the safety, efficacy and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral rivaroxaban in children from birth to less than 6 months with catheter-related arterial or venous ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002385-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002385-74</a>	Population
3326	2007-002256-42	Bayer Schering Pharma AG. 2009 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, non-randomized, multicenter study to optimize image assessment and evaluate the efficacy and safety of BAY 94-9172 (ZK 6013443) positron emission tomography (PET) for detection/excl... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002256-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002256-42</a>	Population
3327	2015-002661-36	Belfast Health and Social Care Trust. 2016 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002661-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002661-36</a>	Population
3328	2017-000709-18	Bernhoven. 2018 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of erector spinae block on postoperative pain and opioid use in patients undergoing breast cancer surgery with sentinel node dissection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000709-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000709-18</a>	Population
3329	2009-015086-31	Bio Products Laboratory Limited. 2010 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Ten03: A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety and Efficacy of BPLÔÇÖs High Purity Factor X in the treatment of the Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015086-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015086-31</a>	Population
3330	2009-011145-18	Bio Products Laboratory Ltd. 2009 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011145-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011145-18</a>	Population
3331	2012-005375-14	Biocompatibles UK Ltd. 2013 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective randomized clinical trial on 90Yttrium trans-arterial radio-Embolization (Therasphere) vs. standard of care (sorafenib) for the treatment of advanced Hepatocellular carcinoma (HCC) ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005375-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005375-14</a>	Population
3332	2014-004619-36	Biocompatibles UK Ltd.. 2015 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Clinical Trial Evaluating TheraSphere™ in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma of the Liver who have Failed First Line Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004619-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004619-36</a>	Population
3333	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia I. 2011 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Fusion Protein (rFVIIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33</a>	
3334	2011-003623-35	Bionorica SE. 2012 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess efficacy and safety of two dosages of a herbal medicinal product (dry extract BNO 1016) in patients with ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003623-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003623-35</a>	Population
3335	2015-001952-31	Bionorica SE. 2016 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial to assess efficacy and safety of the herbal medicinal product Sinupret extract coated tablets in patients ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001952-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001952-31</a>	Population
3336	2011-004154-25	Biotest AG. 2013 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, phase I/II study investigating pharmacokinetic properties of BT524 and efficacy and safety of BT524 in the treatment and prophylaxis of bleeding in patients with congenit... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004154-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004154-25</a>	Population
3337	2017-001163-20	Biotest AG. 2017 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, active-controlled, multicenter, phase III study investigating efficacy and safety of intra-operative use of BT524 (human fibrinogen concentrate) in subjects undergoing major spine sur... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001163-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001163-20</a>	Population
3338	2016-003961-25	Biotie Therapies. 2017 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tozadenant as Adjunctive Therapy in Levodopa-Treated Patients with Parkinson's Disease Experiencing End of Dose Wearing-Off. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003961-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003961-25</a>	Population
3339	2008-005248-17	Boehringer Ingelheim AB. 2008 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: RELY-ABLE long term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed the RELY trial and a cluster randomised trial to assess the effect of a knowle... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005248-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005248-17</a>	Population
3340	2013-003201-26	Boehringer Ingelheim AB. 2014 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective Randomised, open label, blinded endpoint (PROBE) study to Evaluate DUAL antithrombotic therapy with dabigatran etexilate (110mg and 150mg b.i.d.) plus clopidogrel or ticagrelor vs. tr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003201-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003201-26</a>	Population
3341	2009-016178-33	Boehringer Ingelheim B.V.. 2010 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in ...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33</a>	
3342	2014-000583-18	Boehringer Ingelheim España SA. 2014 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, single arm safety prospective cohort study of dabigatran etexilate for secondary prevention of venous thromboembolism in children from 0 to less than 18 years. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000583-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000583-18</a>	Population
3343	2007-001219-44	Boehringer Ingelheim France. 2008 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: STREAM - STRategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction Comparison of the efficacy and safety of a strategy of pre-hospital fibrinolytic treatment with tenecteplase and additional antipla... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001219-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001219-44</a>	Population
3344	2013-004567-30	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. 2014 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A single arm open label study to evaluate the pharmacodynamics and safety of a 4 wk treatment with BI 144807 in patients with newly diagnosed wet age related macular degeneration (wAMD). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004567-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004567-30</a>	Population
3345	2014-001259-22	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. 2014 Aug 5. ClinicalTrialsRegister.eu: open-label, single dose, tolerability, Pharmacokinetic/Pharmacodynamics and safety study of dabigatran etexilate given at the end of standard anticoagulant therapy in children aged less than 1 year... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001259-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001259-22</a>	Population
3346	2013-001989-42	Boris Modrau. 2013 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Theophylline Effect in Acute Ischemic Stroke Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001989-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001989-42</a>	Population
3347	2011-003695-36	Brighton & Sussex University Hospitals NHS Trust. 2012 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Is intravenous iron and darbepoetin more effective than oral iron in reducing blood transfusion requirements for patients undergoing cardiac surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003695-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003695-36</a>	Population
3348	2005-004338-42	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2006 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. Revised Pr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42</a>	Intervention
3349	2006-002147-91	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2007 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Nonvalv... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002147-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002147-91</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3350	2014-000328-47	Bristol-Myers Squibb. 2015 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Open Label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Thromboembolism Prevention versus No Systemic Anticoagulant Prophylaxis during Induction Chemothera... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000328-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000328-47</a>	Population
3351	2005-001388-71	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2005 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Parallel-Arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin or Fondaparinux With A Vitamin K Antagonist In Subjects With Acute Symptomatic ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001388-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001388-71</a>	Intervention
3352	2005-003284-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2007 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Observational Study of Entecavir to Assess Long-term Outcomes Associated with Nucleoside/Nucleotide Monotherapy for Patients with Chronic HBV Infection: The REALM Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003284-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003284-22</a>	Population
3353	2008-008298-77	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2009 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events - 2 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008298-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008298-77</a>	Intervention
3354	2015-003959-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of BMS-986141 For the Prevention of Recurrent Brain Infarction in Subjects receiving acet... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003959-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003959-22</a>	Population
3355	2018-004694-27	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2019 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004694-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004694-27</a>	Population
3356	2004-002170-34	Cambridge University Hospital (Addenbrookes Hospital). 2006 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 'Ensayo clínico controlado randomizado sobre el tratamiento precoz con insulina en recién nacidos de muy bajo peso'. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002170-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002170-34</a>	Population
3357	2008-000252-28	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2009 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre Prospective Controlled Trial Comparing Calcineurin Inhibitor Monotherapy With Sirolimus Monotherapy in Hepatitis C Infected Patients with Hepatic Fibrosis Following Liver Transplanta...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000252-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000252-28</a>	
3358	2011-003591-37	Cardiff University. 2012 Sep 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Children with Eczema Antibiotic Management Study (CREAM). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003591-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003591-37</a>	Population
3359	2018-001109-99	Cardiff University. 2018 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, placebo controlled trial of azithromycin for the prevention of chronic lung disease of prematurity in preterm infants. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001109-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001109-99</a>	Population
3360	2015-003364-36	Celgene Corporation. 2016 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Explore the Efficacy and Safety of Mongersen (GED-0301) in Subjects with Active Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003364-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003364-36</a>	Population
3361	2017-000322-35	Celgene Corporation. 2017 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia With and With... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000322-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000322-35</a>	Population
3362	2012-003123-38	Celgene International II Sþárl (CIS II). 2012 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF INDUCTION THERAPY WITH RPC1063 IN PATIENTS WITH MODERATELY... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003123-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003123-38</a>	Population
3363	2015-000981-70	Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne. 2016 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase IIIb study to assess the efficacy and safety of Rivaroxaban 10mg od versus Enoxaparin 4000 IU for VTE PROphylaxis in NOn Major Orthopaedic... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000981-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000981-70</a>	Intervention
3364	2011-003998-28	Cerenis Therapeutics. 2012 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) Study: A Multicenter, Open-Label Study of the Effects of CER-001 on Plaque Volume in Subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003998-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003998-28</a>	Population
3365	2006-006319-54	Cerimon Pharmaceuticals I. 2007 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Evaluation of the Safety and Efficacy of Basiliximab Maintenance in Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006319-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006319-54</a>	Population
3366	2013-005504-34	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		II CABazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention Trial (CAINTA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34</a>	
3367	2006-002550-30	Chiesi Farmaceutici S.p.A.. 2006 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized controlled pilot study for the comparison of efficacy of bronchoalveolar lavage (BAL) with Curosurf™ in a dosage 50 mg/kg vs not treated control in adult patients affected by pulmonary... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002550-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002550-30</a>	Population
3368	2015-003441-26	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network (COP:TRIN). 2016 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: CORTICO-COP (CORTICOsteroid reduction in COPD) trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003441-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003441-26</a>	Population
3369	2014-001748-39	CHU d'Angers. 2014 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage following a vaginal delivery : a multicenter randomised, double blind placebo controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001748-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001748-39</a>	Population
3370	2015-004144-20	CHU de Bordeaux. 2015 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety profile evaluation of TICagrelor Alone compared to a combination of lysine acetylsalicylate - Clopidogrel in the context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004144-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004144-20</a>	Population
3371	2017-001144-36	CHU de Bordeaux. 2017 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage following a Cesarean Delivery :a multicenter randomised, double blind placebo controlled trial (TRAAP2). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001144-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001144-36</a>	Population
3372	2016-000071-24	Consorti Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR). 2016 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: TIME OF ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID TO PREVENT BLEEDING IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000071-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000071-24</a>	Population
3373	2018-000528-32	Consorti Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR). 2018 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic acid use to reduce de blood transfusion in femur fracture patients. Clinical randomized trial with placebo control. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000528-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000528-32</a>	Population
3374	2009-017753-34	CSL Behring GmbH. 2010 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate™ in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017753-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017753-34</a>	Population
3375	2009-017301-11	CSL Behring GmbH. 2010 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		and Safety of Biostate $\gamma$ « in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017301-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017301-11</a>	
3376	2010-018477-38	CSL Behring GmbH. 2010 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38</a>	Population
3377	2009-015112-18	CSL Behring GmbH. 2011 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate $\gamma$ « in Paediatric Subjects with Haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015112-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015112-18</a>	Population
3378	2011-002393-23	CSL Behring GmbH. 2012 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23</a>	Population
3379	2011-006032-23	CSL Behring GmbH. 2012 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23</a>	Population
3380	2013-003262-13	CSL Behring GmbH. 2014 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003262-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003262-13</a>	Population
3381	2016-002510-50	CSL Behring GmbH. 2018 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002510-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002510-50</a>	Population
3382	2013-003458-26	CSL Behring LLC. 2014 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Multi-center, Randomized, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Investigate the Safety and Tolerability of Multiple Dose Administration of CSL112 in Subjects with Acute Myocardial I... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003458-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003458-26</a>	Population
3383	2015-003017-26	CSL Behring LLC. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Study to Investigate the Safety and Tolerability of Multiple Dose Administration of CSL112 in Subjects with Mod... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003017-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003017-26</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3384	2014-005401-20	CSL Limited. 2015 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate $\tau$ « in Patients With von Willebrand's Disease (VWD). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005401-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005401-20</a>	Population
3385	2017-001772-28	CTI BioPharma Corp.. 2017 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 2 Dose-Finding Study of Pacritinib in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis Pre... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001772-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001772-28</a>	Population
3386	2008-008354-23	Cubist Pharmaceuticals I. 2009 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: CONSERV $\text{TM}$ $\hat{\text{O}}\hat{\text{C}}\hat{\text{O}}$ 2 (Clinical Outcomes and Safety Trial to Investigate Ecallantide $\hat{\text{O}}\hat{\text{C}}\hat{\text{O}}$ s Effect on Reducing Surgical Blood Loss Volume) $\hat{\text{O}}\hat{\text{C}}\hat{\text{O}}$ A Phase 2 Randomized Double-Blind Active-Controlled Study in Subjects... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008354-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008354-23</a>	Population
3387	2005-000837-39	Cytonet GmbH & Co.KG. 2007 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Open, randomized, prospective, controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of multiple intraportal applications of liver cell suspension in patients with acute liver failure n... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000837-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000837-39</a>	Population
3388	2016-001795-30	Daiichi Sankyo I. 2016 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Edoxaban in Anticoagulant Na $\text{I}$ »ve Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf) and high Creatinine Clearance. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001795-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001795-30</a>	Population
3389	2009-012675-10	Dainippon Sumitomo Pharma Europe Ltd.. 2009 Okt 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory, randomised, double blind, placebo controlled, 14 day, two-way crossover, inhaled allergen challenge study to evaluate the effects of SMP-028 in subjects with mild to moderate asthma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012675-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012675-10</a>	Population
3390	2005-005040-85	Department of Anesthesia DoCaVAMUV. 2006 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison of Albumin 5%, Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%) and Ringer Lactate for volume replacement during cardiac surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005040-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005040-85</a>	Population
3391	2013-000797-30	Department of Medical Research OUHSH. 2013 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Inhibition of aldosterone to diminish diffuse myocardial fibrosis in atrial fibrillation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000797-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000797-30</a>	Population
3392	2013-002272-40	Deutsches Herzzentrum M $\text{u}$ nchen KadTUtM. 2013 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF TICAGRELOR VERSUS PRASUGREL IN	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002272-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002272-40</a>	
3393	2007-006263-68	Deutsches Herzzentrum M <sup>3</sup> nchen KfHuK. 2008 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF 6 MONTHS VERSUS 12 MONTHS CLOPIDOGREL THERAPY AFTER IMPLANTATION OF A DRUG-ELUTING STENT SAFETY AND EFFICACY OF SIX MONTHS DUAL ANTIPLATELET ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006263-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006263-68</a>	Population
3394	2019-000620-17	Dilafor AB. 2019 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Proof of Concept Study (section A) with a conditional dose finding follow up (Section B) to Evaluate the Efficacy on Cervical ripening... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000620-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000620-17</a>	Population
3395	2015-001486-67	Dimension Therapeutics I. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67</a>	Population
3396	2018-000023-13	Dova Pharmaceuticals. 2018 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000023-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000023-13</a>	Population
3397	2017-000485-29	Dr. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Prolonged ENoxaparin in primarY Percutaneous Coronary Intervention; a Pilot Pharmacodynamic study (PENNY PCI study). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000485-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000485-29</a>	Population
3398	2006-006393-14	Dr.Falk Pharma GmbH. 2007 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase II Clinical Study on the Efficacy and Safety of Different Doses of Udenafil in Cirrhotic Patients with Portal Hypert... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006393-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006393-14</a>	Population
3399	2014-003303-30	Dutch Childhood Oncology Group. 2015 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: TropicALL study; Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a randomized controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003303-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003303-30</a>	Population
3400	2018-003299-11	East and North Hertfordshire NHS Trust. 2018 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Can Very Low Dose Rivaroxaban (VLDR) in addition to dual antiplatelet therapy (DAPT) improve thrombotic status in acute coronary syndrome (ACS).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003299-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003299-11</a>	
3401	2006-000296-15	Eisai Limited. 2007 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerability of E5555, and its Effects on Clinical Events and Biomarkers in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coron... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000296-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000296-15</a>	Population
3402	2013-000934-36	Eisai Limited. 2014 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000934-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000934-36</a>	Population
3403	2010-022468-11	EKOS Corporation. 2010 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Ultrasound Accelerated Thombolysis of Pulmonary Embolism. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022468-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022468-11</a>	Population
3404	2009-010172-21	Elena Santagostino. 2009 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21</a>	Population
3405	2009-014176-22	Eli Lilly. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) - T... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014176-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014176-22</a>	Population
3406	2007-005210-39	Eli Lilly and Company. 2008 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome (ACS) Subjects with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (UA/NSTEMI) Who are Medically Managed - The TRILOGY A... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005210-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005210-39</a>	Population
3407	2010-022338-10	Eli Lilly and Company. 2011 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 Study of LY2157299 in Patients with Hepatocellular Carcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022338-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022338-10</a>	Population
3408	2015-003123-57	Eli Lilly and Company. 2016 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003123-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003123-57</a>	Population
3409	2008-004997-41	Eli Lilly and Company. . ClinicalTrialsRegister.eu: Effectiveness of Prasugrel versus Clopidogrel in Subjects with High Platelet Reactivity on Clopidogrel Following Elective Percutaneous Coronary Intervention with Implantation of Drug-Eluting Stent.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004997-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004997-41</a>	
3410	2008-006337-27	EPIX Pharmaceuticals I. 2009 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PRX-03140 AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ALZHEIMER DISEASE. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006337-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006337-27</a>	Population
3411	2011-002128-41	Erasmus MC. 2011 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Accumulation of Nadroparin Used in Renal Insufficiency Assessed by anti-Xa levels. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002128-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002128-41</a>	Population
3412	2013-000909-24	Erasmus MC. 2013 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 'OPTI-CLOT': Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24</a>	Population
3413	2016-000686-23	Erasmus MC. 2017 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: The Rotterdam Antiplatelet Therapy in Vascular Patients Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000686-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000686-23</a>	Population
3414	2009-017315-15	Erasmus MC Rotterdam. 2010 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Multi Center Clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017315-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017315-15</a>	Population
3415	2014-005435-14	Erasmus University Medical Center. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14</a>	Population
3416	2018-003869-33	Erasmus University Medical Center. 2019 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33</a>	Population
3417	2018-001631-46	Erasmus University Medical Center. . ClinicalTrialsRegister.eu: Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of DDAVP and VWF-containing concentrates in von Willebrand disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001631-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001631-46</a>	Population
3418	2016-001875-57	Erasmus University Medical Center Rotterdam. 2017 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57</a>	Population
3419	2017-002652-81	Eske Kvanner Aasvang. . ClinicalTrialsRegister.eu: High dose steroids in liver resection effects on complications and	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		endothelial function in the immediate postoperative phase. A randomized, double-blind, controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002652-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002652-81</a>	
3420	2013-003402-40	Exelixis I. 2015 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40</a>	Population
3421	2007-005129-31	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, controlled, open-label, multi-centre, parallel-group study to assess all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease on dialysis and those not... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005129-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005129-31</a>	Population
3422	2013-005108-32	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF RO5520985 (VANUCIZUMAB) PLUS FOLFOX VERSUS BEVACIZUMAB PLUS FOLFOX IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREA... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005108-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005108-32</a>	Population
3423	2015-002558-11	Ferring International PharmaScience Center U.S. I. 2015 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of Mesalamine 2 g Extended Release Granules (Sachet) for Maintenance of Clinical and Endoscop... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002558-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002558-11</a>	Population
3424	2018-000915-26	Ferring Pharmaceuticals A/S. 2019 Feb 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-mechanism phase 2 trial investigating the effect of quinagolide extended-release vaginal ring on reduction of lesions assessed by high-resol... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000915-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000915-26</a>	Population
3425	2006-000619-51	Fibrex Medical Research & Development GmbH. 2006 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Measure the Effect of FX06 (a fibrin derived peptide B-15-42) on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Primary Perc... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000619-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000619-51</a>	Population
3426	2006-001383-23	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. 2006 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001383-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001383-23</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3427	2009-011186-88	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. 2009 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes m... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011186-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011186-88</a>	Population
3428	2016-003093-40	FONDAZIONE FADOI. 2017 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective randomized open blinded end point (PROBE) study- the CARAVAGGIO study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003093-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003093-40</a>	Population
3429	2017-005197-19	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO. 2018 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A, first treated with plasma-derived factor VIII and then switched to recombinant product: an international, multicent... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005197-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005197-19</a>	Population
3430	2011-004376-11	Forest Research Institute I. 2012 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effects of Once-Daily Oral Doses of 75 mg Azimilide Dihydrochloride on the Incidence of Cardiovascular Hospitalizat... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004376-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004376-11</a>	Population
3431	2010-022725-16	FRANCISCO JOSE MORALES PONCE. 2012 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: INTRACORONARY ADMINISTRATION OF TENECTEPLASE VERSUS ABCIXIMAB AS ADJUNCTIVE TREATMENT DURING PRIMARY ANGIOPLASTY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF ANTERIOR LOCATION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022725-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022725-16</a>	Population
3432	2017-005080-40	Freeline Therapeutics Limited. 2018 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicentre, Long-Term Follow-Up Study to Investigate the Safety and Durability of Response Following Dosing of a Novel Adeno-Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemo... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005080-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005080-40</a>	Population
3433	2009-017804-95	Fundaci... Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2010 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevenci...n del sangrado postoperatorio: Ensayo cl...nico unic...ntrico, aleatorizado, paralelo y controlado que eval...a la eficacia de la cola de fibrina y el ...cido tranex...mico en pacientes intervenidos... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017804-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017804-95</a>	Population
3434	2011-005965-18	Fundaci... Parc Taul...i. 2012 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Open randomized trial to compare the bleeding during endoscopic nasal surgery after hypotensive anesthesia with clonidine or	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		remifentanyl. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005965-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005965-18</a>	
3435	2015-002102-37	Fundaci     Parc Taul    . 2015 Okt 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Open randomized clinical trial to compare the efficacy of hypotensive anesthesia with clonidine or dexmedetomidine during endoscopic nasal surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002102-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002102-37</a>	Population
3436	2015-005180-16	Fundaci     n para la Formaci     n e Investigaci     n Sanitaria. 2016 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Early vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth in twins: A randomised, placebo controlled, double-blinded trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005180-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005180-16</a>	Population
3437	2015-005130-22	Fundaci     n para la Formaci     n e Investigaci     n Sanitaria (FFIS). 2016 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Controlled Trial with Pravastatin versus Placebo for Prevention of Pre-eclampsia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005130-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005130-22</a>	Population
3438	2016-005206-19	Fundaci     n para la Formaci     n e Investigaci     n Sanitaria (FFIS). 2017 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Controlled Trial with Pravastatin versus Placebo for Prevention of Preeclampsia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005206-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005206-19</a>	Population
3439	2014-002509-39	GALDERMA R&D. 2014 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Patient Education on Treatment Adherence and Satisfaction among Acne Patients Receiving Once-Daily Epiduo™ Gel Treatment in Primary Care Clinics. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002509-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002509-39</a>	Population
3440	2008-006792-68	Galderma Research & Development. 2009 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety comparison of Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Gel associated with Lymecycline 300mg Capsules versus Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Vehicle Gel associated with Lym... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006792-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006792-68</a>	Population
3441	2009-013890-16	GEDII - Grupo de Estudo da Doen     a inflamat     ria Intestinal. 2010 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Herica - Histological and Endoscopic evaluation of Remission induced by Infliximab in moderately to severely active ulcerative Colitis Patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013890-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013890-16</a>	Population
3442	2011-000897-80	Genentech I. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF rhuMab BETA7 IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000897-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000897-80</a>	Population
3443	2016-001463-36	Genzyme Corporation. 2018 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36</a>	
3444	2011-003754-61	GILEAD SCIENCE INC.. 2012 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-6624 Combined with FOLFIRI as Second Line Treatment for Metastatic KRAS Mutant Colorectal Aden... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003754-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003754-61</a>	Population
3445	2011-003753-26	Gilead Sciences I. 2012 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-6624 Combined with gemcitabine as First Line Treatment for Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003753-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003753-26</a>	Population
3446	2014-001826-13	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2015 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study Comparing the Efficacy and Safety of Retosiban Versus Atosiban Therapy for Women in Spontaneous Preterm Labor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001826-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001826-13</a>	Population
3447	2014-003326-41	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2016 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study Comparing the Efficacy and Safety of Retosiban Versus Placebo for Women in Spontaneous Preterm Labor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003326-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003326-41</a>	Population
3448	2008-005041-33	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2009 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Blind Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Repeat Doses of GSK249320 in Patients With Stroke. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005041-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005041-33</a>	Population
3449	2012-004494-23	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2013 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Study MAG104615, a Proof of Concept Study for GSK249320 versus placebo in Stroke Patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004494-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004494-23</a>	Population
3450	2012-004385-17	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2013 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving St... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17</a>	Population
3451	2011-000243-24	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.. 2011 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, phase 2a study to evaluate pazopanib eye drops administered for 12 weeks to patients with neovascular age-related macular degeneration.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000243-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000243-24</a>	
3452	2009-015106-19	GlaxoSmithKline Research and Development. 2009 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Dose-Evaluation Study of Pazopanib Eye Drops versus Ranibizumab Intravitreal Injections for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015106-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015106-19</a>	Population
3453	2007-001295-36	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2007 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled, active comparator, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of two doses of GSK232802 ad... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001295-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001295-36</a>	Population
3454	2013-000642-20	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2013 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of the Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag, Administered to Subjects with Acute Myelog... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000642-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000642-20</a>	Population
3455	2013-000918-37	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2014 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III, multi-centre study of eltrombopag or placebo in combination with azacitidine in subjects with IPSS intermediate-1, intermediate 2 and high... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000918-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000918-37</a>	Population
3456	2013-004328-12	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. 2015 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective validation of a predictive model of response to romiplostim in patients with IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia - the EUROPE-trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004328-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004328-12</a>	Population
3457	2009-010824-25	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation-Hämatologie und Onkologie mbH. 2010 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Multicenter Phase I/II Study: Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimidom) with Rituximab, Dexamethason, High-d... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25</a>	Population
3458	2015-000929-37	GOELAMS. 2018 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: EPAG 2015 : A phase II randomized placebo-controlled study to assess the impact on outcome of Eltrombopag administered to elderly patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000929-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000929-37</a>	Population
3459	2016-002256-25	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2018 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: HYPATIA: A prospective randomised	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		controlled trial of HYdroxychloroquine to improve Pregnancy outcome in women with AnTIphospholipid Antibodies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002256-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002256-25</a>	
3460	2011-003208-19	GW Pharma Ltd.. 2011 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group, pilot study of GWP42003 in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003208-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003208-19</a>	Population
3461	2014-001305-41	GWT-TUD GmbH. 2014 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: MICROVASCULAR AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF RIVAROXABAN COMPARED TO LOW DOSE ASPIRIN IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK AND SUBCLINICAL INFLAMMATION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001305-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001305-41</a>	Population
3462	2018-000539-29	Hamilton Health Sciences Corporation. 2018 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: PeriOperative ISchemic Evaluation-3 (POISE-3) Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000539-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000539-29</a>	Population
3463	2014-001397-33	Hamilton Health Sciences through the Population Health Research Institute. 2015 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: APIXABAN FOR THE REDUCTION OF THROMBO-EMBOLISM IN PATIENTS WITH DEVICE-DETECTED SUB-CLINICAL ATRIAL FIBRILLATION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001397-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001397-33</a>	Intervention
3464	2007-006445-41	HEALTH RICERCAE SVILUPPO SRL. 2012 Jan 28. ClinicalTrialsRegister.eu: The irreversibility of hemorrhagic shock treatment with anti-opiod neuropeptide. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006445-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006445-41</a>	Population
3465	2018-001230-18	Hellenic Genito-Urinary Cancer Group (HGUCG). 2019 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Long-term thromboprophylaxis with tinzaparin in high-risk prostate or breast cancer patients. A prospective, randomised, international multicentre, open-label, blinded-endpoint Phase III study. PRO... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001230-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001230-18</a>	Population
3466	2017-000142-22	Helm AG. 2017 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment of therapeutical equivalence of a newly developed vaginal tablet containing 10 µg of estradiol in comparison with a marketed reference product (Vagifem®) in a double-blind, double-dummy, ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000142-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000142-22</a>	Population
3467	2012-000323-41	Helse Bergen HUH. 2012 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Trial of Contrast-enhanced Sonothrombolysis in acute ischaemic stroke. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000323-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000323-41</a>	Population
3468	2015-004175-73	Herantis Pharma Plc. 2017 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Safety and Tolerability Study of Intermittent Bilateral Intraputamenal	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor (CDNF) Infusions Administere... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004175-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004175-73</a>	
3469	2018-000346-19	Herantis Pharma Plc. 2018 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Multi-centre, Active Treatment, Extension and Safety Study for Patients with Idiopathic Parkinson's Disease (PD) Who Previously Completed the CDNF/DDS Main Study HP-CD-C... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000346-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000346-19</a>	Population
3470	2015-000563-14	Holbæk Sygehus RSLiD. 2015 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: GDT in Urgent Abdominal Surgery - A Clinical Randomized Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000563-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000563-14</a>	Population
3471	2015-001022-42	Holy Stone Healthcare Co. L. 2015 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial of IB98-M Delayed-release Capsules to Induce Remission in Patients with Active, Mild to Moderate Ulcerat... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001022-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001022-42</a>	Population
3472	2018-001013-32	HOSPITAL CLÍNICA BARCELONA. 2018 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: ANTITHROMBOTIC THERAPY AFTER LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION: DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY VS. APIXABAN. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001013-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001013-32</a>	Intervention
3473	2013-001636-22	Hospital of the University of Munich G. 2013 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, parallel-group, open label, non-inferiority, multicenter trial of a 12 month vs. a short-term platelet function testing guided prasugrel therapy in acute coronary syndrom... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001636-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001636-22</a>	Population
3474	2014-002171-29	Hospital of the University of Munich G. 2015 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Intensified Loading with Prasugrel versus Moderate Loading with Clopidogrel in PCI-treated Patients with Biomarker-Negative Angina pectoris. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002171-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002171-29</a>	Population
3475	2008-008135-28	Hull and East Yorkshire NHS Hospitals Trust. 2009 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28</a>	Population
3476	2018-001698-25	IDIBAPS. 2018 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of the combination of simvastatin plus rifaximin in patients with decompensated cirrhosis to prevent ACLF development: a multicenter, double-blind, placebo controlled randomized clinical t... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001698-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001698-25</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3477	2006-005491-40	ImaRx Therapeutics I. 2007 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1-2, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blind, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Ascending Single Doses of MRX-801 with Continuous Ultrasound A... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005491-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005491-40</a>	Population
3478	2018-001896-19	Immunic AG. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase 2 trial assessing the effect of IMU-838 on disease activity, as measured by magnetic resonance imaging (MRI), as well as safety and t... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001896-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001896-19</a>	Population
3479	2016-000065-23	Imperial College London. 2018 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An international multi-centre randomised phase II study to assess the efficacy of TAK228 in combination with intravenous weekly paclitaxel compared with weekly paclitaxel alone in women with advanc... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000065-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000065-23</a>	Population
3480	2017-003724-79	Imperial College London. 2018 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: IL-1 Signal Inhibition in Alcoholic Hepatitis (Isaiah). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003724-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003724-79</a>	Population
3481	2016-004217-26	InDex Pharmaceuticals AB. 2017 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Dose-Optimisation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cobitolimod in Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis Patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004217-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004217-26</a>	Population
3482	2005-003700-10	Institut de Recherches Internationales Servier. 2006 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischaemic origin with teRutroban in patients with a history of ischaemic strOke or tRansient ischaeMic attack. The PERFORM Study. An inter... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003700-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003700-10</a>	Population
3483	2012-003450-92	Instituto Grifols S.A.. 2013 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: EVALUATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE VON WILLEBRAND FACTOR CONTAINED IN FANHDI <sub>T</sub> « (DOUBLE-INACTIVATED HUMAN ANTI-HEMOPHILIC FACTOR) IN PEDIATRIC PATIENTS WIT... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003450-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003450-92</a>	Population
3484	2005-003876-39	Integrated Therapeutics Group IsoSP. 2006 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 3, 2-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peg interferon Alfa-2b Low-dose Maintenance Monotherapy Versus Standard Supportive Care in Patient... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3485	2017-002165-21	Ionis Pharmaceuticals Inc.. 2017 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of ISIS 416858 (IONIS-FXIRX an Antisense Inhibitor of Factor XI... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002165-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002165-21</a>	Population
3486	2014-000177-39	IRCCS Policlinico San Donato. 2014 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Albumin vs. Plasma for PEdiAtric pRiming (APPEAR) trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000177-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000177-39</a>	Population
3487	2012-001836-72	Isis Pharmaceuticals I. 2013 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Randomized, Active Comparator-Controlled, Adaptive Parallel-group Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Multiple Doses of ISIS 416858 Administered Subcutaneously to Pati... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001836-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001836-72</a>	Population
3488	2008-002708-25	Janssen-Cilag International N.V.. 2008 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome The ATLAS ACS 2 ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002708-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002708-25</a>	Intervention
3489	2018-004237-32	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, Study Drug-Dose Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-70033093 (BMS-986177), an Oral Factor XIa Inhibitor, Versus Subcutaneous Enoxaparin in ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004237-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004237-32</a>	Population
3490	2006-000475-16	Johannes Gutenberg-Universität Mainz UKaSPDmT. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, randomized, open, crossover, patient preference study comparing oral immediate release and transdermal oxybutynin in overactive bladder patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000475-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000475-16</a>	Population
3491	2008-006916-39	Johns Hopkins University. 2009 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Clot lysis: evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage Phase III. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006916-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006916-39</a>	Population
3492	2017-000075-85	Karolinska Institutet. 2018 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm efficacy trial of Imatinib in acute ischaemic stroke. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000075-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000075-85</a>	Population
3493	2005-006186-14	KEDRION. 2007 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3494	2012-002328-34	KEDRION S.P.A. . ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety evaluation of Kedrion Fibrin Sealant as an adjuvant for the control of hemostasis in pediatric patients undergoing abdominal or orthopedic surgery. Multicenter, randomized, cont... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002328-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002328-34</a>	Population
3495	2018-002509-78	Kings College Hospital NHS Foundation Trust. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Beta-blockers Or Placebo for Primary Prophylaxis of oesophageal varices (BOPPP Trial). A blinded, UK multi-centre, clinical effectiveness and cost-effectiveness randomised controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002509-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002509-78</a>	Population
3496	2015-000456-15	Kings College London. 2015 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: The prevention of pre-term birth in women who develop a short cervix. A multi-centre randomised controlled trial to compare three treatments; cervical cerclage, cervical pessary and vaginal proges... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000456-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000456-15</a>	Population
3497	2012-004078-24	King's College London. 2013 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Intravitreal Tissue Plasminogen Activator (tPA), Perfluoropropane (C3F8), and Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Submacular Haemorrhage (TAPAS): A Randomized, Double-M... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004078-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004078-24</a>	Population
3498	2014-005193-11	King's College London. 2015 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: METformin And Longevity (METAL): A window of opportunity study investigating biological effects of metformin in localised prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005193-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005193-11</a>	Population
3499	2013-003714-40	Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universit ¼t M¼nchen. 2015 Jan 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Hydroxychloroquine in pediatric ILD START randomized controlled in parallel-group, then switch placebo to active drug, and STOP randomized controlled in parallel-group to evaluate the efficacy and... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003714-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003714-40</a>	Population
3500	2011-003532-32	Lexicon Pharmaceuticals I. 2011 Dez 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 Assessment of the Relationship between Serotonin and Efficacy in Ulcerative Colitis: A Multi-Center Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study to Evaluate Safety and Prelimi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003532-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003532-32</a>	Population
3501	2013-002484-26	LFB Biom ¼dicaments. 2014 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMISED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ON THE EFFICACY AND SAFETY OF A THERAPEUTIC STRATEGY OF POST PARTUM HAEMORRHAGE COMPARING EARLY ADMINISTRATION OF HUMAN FIBRINOGEN ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002484-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002484-26</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3502	2004-005051-34	LFB BIOTECHNOLOGIES. 2005 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005051-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005051-34</a>	Population
3503	2007-004116-32	LFB BIOTECHNOLOGIES. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFICACY AND SAFETY STUDY OF WILFACTIN ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE UNDERGOING MAJOR SURGICAL PROCEDURES. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004116-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004116-32</a>	Population
3504	2011-001354-29	LFB BIOTECHNOLOGIES. 2011 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multicentre efficacy and safety study of I10E in patients with primary Immune ThrombocytoPenia (ITP). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001354-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001354-29</a>	Population
3505	2013-000261-36	LFB BIOTECHNOLOGIES. 2013 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical pharmacology, efficacy and safety study of FGTW in paediatric patients with severe congenital fibrinogen deficiency. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000261-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000261-36</a>	Population
3506	2017-001945-29	Link   Åping University DocaEM. 2017 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Immediate post partum LNG-IUS insertion or standard insertion procedure after childbirth An open-label, randomized, multicenter study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001945-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001945-29</a>	Population
3507	2004-002955-14	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2008 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A large randomised placebo controlled trial among trauma patients with or at risk of significant haemorrhage, of the effects of antifibrinolytic treatment on death and transfusion requirement. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002955-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002955-14</a>	Population
3508	2008-008441-38	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2011 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: An international randomised, double blind, placebo controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008441-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008441-38</a>	Population
3509	2011-003669-14	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2012 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic Acid for the treatment of significant traumatic brain injury: an international, randomised, double blind, placebo controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003669-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003669-14</a>	Population
3510	2012-003192-19	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2013 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003192-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003192-19</a>	
3511	2016-000518-31	Lycera Corp.. 2016 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PARALLEL GROUP STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF INDUCTION THERAPY WITH LYC-30937-EC IN SUBJECTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000518-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000518-31</a>	Population
3512	2007-000223-17	M.S.Arbus. 2008 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: PRACDICAL Study Prevention and Risk factors of Arterial Complications in Diabetics after non-Cardiac surgical interventions. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000223-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000223-17</a>	Population
3513	2017-002402-13	Manchester University NHS Foundation Trust. 2018 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised controlled trial to Evaluate the effectiveness and cost benefit of prescribing high dose Fluoride toothpaste in preventing and treating dental Caries in high-risk older adults (REFLECT...). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002402-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002402-13</a>	Population
3514	2006-000811-12	Medical Research Council Clinical Trials Unit. 2008 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Phase II/III trial of peri-operative Chemotherapy with or without Bevacizumab in Operable Oesophagogastric Adenocarcinoma and A Feasibility Study Evaluating Lapatinib in HER-2 Positive... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000811-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000811-12</a>	Population
3515	2017-004986-28	Medizinische Universität Graz KAFoCuKd. 2019 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of systemic antibiotic therapy on postoperative complications in patients undergoing wisdom teeth removal surgery. A double-blind, randomised, placebo-controlled Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004986-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004986-28</a>	Population
3516	2013-004484-31	Medizinische Universität Innsbruck / Allg.u.chirug.Intensivmedizin. 2014 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Rivaroxaban and PCC: Prothrombin Complex Concentrate in patients with bleeding complications related to Rivaroxaban. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004484-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004484-31</a>	Publikationstyp
3517	2011-004139-29	Medizinische Universität Innsbruck / UK für Anästhesie und Intensivmedizin & UK für Allgem.u.Chirurg.Intensivmedizin. 2011 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: RETIC trial: Reversal of Trauma Induced Coagulopathy by using Coagulation factor concentrates or Fresh frozen Plasma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004139-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004139-29</a>	Population
3518	2016-000789-53	Medizinische Universität Innsbruck / Univ.-Klinik für Allgemeine und Chirurgische Intensivmedizin. 2017 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot trial to investigate the administration of von Willebrand factor concentrate (Willfact <sup>TM</sup> , LFB France) in adult patients during extracorporeal membrane	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		oxygenation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000789-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000789-53</a>	
3519	2011-004561-33	Medizinische Universität Wien KfM III AfGuH. 2014 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, controlled, single-blinded, phase II study to investigate the safety and efficacy of intravenous infusions of FERINJECT <sup>®</sup> versus placebo on platelet activity in patients with iron defi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004561-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004561-33</a>	Population
3520	2010-024263-40	Medizinische Universität Wien UKfKP. 2011 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Plasma exchange as therapy for disseminated intravascular coagulation (DIC)- a randomized-controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024263-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024263-40</a>	Population
3521	2015-001776-21	Medizinische Universität Wien Uf. . ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective Multi-Center Evaluation of the Duration of Therapy for Thrombosis in Children. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001776-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001776-21</a>	Population
3522	2013-005429-21	Menzies Research Institute Tasmania. . ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre randomised controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation on continuous positive airway pressure (CPAP). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005429-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005429-21</a>	Population
3523	2012-002232-85	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85</a>	Population
3524	2013-002169-21	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2013 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Ge... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21</a>	Population
3525	2014-002208-26	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2015 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, randomized, active-comparator controlled clinical trial to study the contraceptive efficacy and safety of the MK-8342B (etonogestrel + 17 $\beta$ -estradiol) vaginal ring and the levonorgestrel-... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002208-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002208-26</a>	Population
3526	2015-002782-32	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32</a>	
3527	2011-000759-18	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CIU. 2011 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18</a>	Population
3528	2012-003354-89	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CIU. 2013 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/-Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89</a>	Population
3529	2013-003713-18	Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Clinical Trial of Alisertib (MLN8237) in Combination With Paclitaxel Versus Placebo in Combination With Paclitaxel as Second Line Therapy for... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003713-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003713-18</a>	Population
3530	2014-001921-34	Millennium Pharmaceuticals I. 2015 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of MLN0128 (Dual TORC1/2 Inhibitor) in Combination With Exemestane or Fulvestrant Therapy in Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced or Metastatic Bre... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001921-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001921-34</a>	Population
3531	2015-003612-20	Millennium Pharmaceuticals IawosoTPCL. 2016 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 2 Study of MLN0128 (A TORC1/2 Inhibitor) in Combination With Fulvestrant in Women With ER-Positive/HER2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer That Has Progressed During ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003612-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003612-20</a>	Population
3532	2004-001674-80	Mitsubishi Pharma Corporation. 2005 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Open, Parallel Group, Multicentre Study to Examine the Safety and Effectiveness of Three Doses of Argatroban as Anticoagulant in Combination with Clopidogrel and Aspirin in Patients u... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001674-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001674-80</a>	Population
3533	2012-005750-27	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (MTPC). 2013 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIa, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability and Clinical Efficacy of MT-1303 in Subjects with Moderate to Severe Ch... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005750-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005750-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3534	2013-003272-12	Moorfields Eye Hospital. 2014 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Efficacy and Mechanistic Evaluation of Aflibercept for Proliferative Diabetic Retinopathy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003272-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003272-12</a>	Population
3535	2014-002381-73	Moorfields Eye Hospital. 2014 Okt 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Individualizing therapy for neovascular age-related macular degeneration with aflibercept. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002381-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002381-73</a>	Population
3536	2014-004689-11	MorphoSys AG. 2016 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11</a>	Population
3537	2013-004583-56	MSD. 2014 Jan 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Golimumab: A Phase 4, UK Open Label, Single arm Study on its Utilization and Impact in Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004583-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004583-56</a>	Population
3538	2017-003243-37	MUST Coordinating Centre JHBSOPH. 2017 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Macular Edema Ranibizumab v. Intravitreal anti-inflammatory Therapy (MERIT) Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003243-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003243-37</a>	Population
3539	2014-000747-32	Mylan GmbH. 2014 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, PARALLEL-GROUP CLINICAL TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF MYLANÔÇÖS INSULIN GLARGINE WITH LANTUS™ IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000747-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000747-32</a>	Population
3540	2015-004353-40	Mylan GmbH. 2016 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, PARALLEL-GROUP CLINICAL TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF MYLANÔÇÖS INSULIN GLARGINE WITH LANTUS™ IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS: AN EXTENSI... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004353-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004353-40</a>	Population
3541	2015-005141-32	Mylan GmbH. 2016 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of MYL-14020 Compared With Avastin™, in the First-line Treatment of Patients with Stage IV Non-Squamous... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005141-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005141-32</a>	Population
3542	2013-001262-42	National Stroke Research Institute. 2013 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: STOP-AUST: The Spot sign and Tranexamic acid On Preventing ICH growth ÔÇô AUStroasia Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001262-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001262-42</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3543	2016-001644-19	National University of Ireland Galway. 2016 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Placebo Controlled Trial of the effectiveness of Early Metformin in Addition to Usual Care in the Reduction of Gestational Diabetes Mellitus Effects (EMERGE). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001644-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001644-19</a>	Population
3544	2007-005798-75	Neo Vista Inc.. 2008 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de Epi-Rad90, sistema oftálmico para el tratamiento de la neovascularización coroidea subfoveal asociada a degeneración macular de tipo húmedo asociado... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005798-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005798-75</a>	Population
3545	2012-005653-22	Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital. 2014 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: TachoSil patch application as replacement of closed suction wound drainage by parotid gland surgery; a prospective study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005653-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005653-22</a>	Population
3546	2007-007853-30	NeuroNova AB. 2009 Jan 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo controlled, safety and tolerability study of intracerebroventricular administration of sNN0031 to patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) of moderate severity... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007853-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007853-30</a>	Population
3547	2004-000919-26	Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust. 2005 Jul 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, randomized, pharmacokinetic, dose finding, and dose frequency determination using rt-PA in intraventricular hemorrhage. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000919-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000919-26</a>	Population
3548	2016-001126-33	NHS Blood and Transplant. 2016 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A placebo-controlled double blind, randomised feasibility trial of Desmopressin (DDAVP) in critical illness prior to procedures. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001126-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001126-33</a>	Population
3549	2016-002075-10	NHS Greater Glasgow & Clyde. 2016 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis 2. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002075-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002075-10</a>	Population
3550	2014-001948-37	North Bristol NHS Trust. 2014 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Intramuscular oxytocins: A multi-centre randomised comparison study of intramuscular Carbetocin, Syntocinon and Syntometrine for the third stage of labour following vaginal birth. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001948-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001948-37</a>	Population
3551	2013-000798-59	Novalon S.A. 2016 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, open-label, multi-centre study to assess the pharmacodynamic (PD), pharmacokinetic (PK) and safety of Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (Novalon) in women with confirmed endometriosis... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000798-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000798-59</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3552	2007-001846-42	Novartis Pharma AG. 2007 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A 4-week, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive proof of concept study of AQW051 at up to three dose levels for the treatment of patients with findings consistent w... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001846-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001846-42</a>	Population
3553	2016-004432-38	Novartis Pharma AG. 2017 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft versus host disease after allogeneic stem cel... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004432-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004432-38</a>	Population
3554	2016-003482-25	Novartis Pharma AG. 2018 Apr 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm interventional Phase IV, post-authorisation study evaluating the safety of pediatric patients with transfusional hemosiderosis treated with deferasirox crushed film coated tablets. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003482-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003482-25</a>	Population
3555	2017-003230-93	Novartis Pharma AG. 2018 Mai 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, placebo-controlled, patient and investigator blinded study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of multiple doses of CFZ533 in patients wi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003230-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003230-93</a>	Population
3556	2004-005181-20	Novartis Pharma Services AG. 2006 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005181-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005181-20</a>	Population
3557	2006-006410-15	Novartis Pharma Services AG. 2007 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multiple dose study to assess the efficacy of intravenously administered RSV604 in immunocompromised adults with evidence of RSV infe... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006410-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006410-15</a>	Population
3558	2008-006156-22	Novartis Pharma Services AG. 2010 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-blind, multiple dose, placebo-controlled, double dummy study to investigate the pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between aliskiren and furosemide in patients with heart fail... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006156-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006156-22</a>	Population
3559	2010-019689-10	Novartis Pharma Services AG. 2010 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study to evaluate the efficacy and tolerability of KRP203 in patients with active subacute cutaneous lupus erythematosus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019689-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019689-10</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3560	2014-001085-10	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. 2014 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, prospective, open label, uncontrolled, European study in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD), evaluating the efficacy and safety of switching from intravit... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001085-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001085-10</a>	Population
3561	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S. 2011 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92</a>	Population
3562	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S. 2017 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30</a>	Population
3563	2013-005412-10	Ocera Therapeutics Inc. 2014 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Randomized Phase 2B Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of OCR-002 (ornithine phenylacetate) in Hospitalized Patients with Cirrhosis and Associated Hyperammonemi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005412-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005412-10</a>	Population
3564	2009-011055-43	Octapharma AG. 2009 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43</a>	Population
3565	2010-021162-30	Octapharma AG. 2011 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII Concentrate (Wilate <sup>TM</sup> ) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disea... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021162-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021162-30</a>	Population
3566	2011-002419-27	Octapharma AG. 2014 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, open-label, uncontrolled, Phase III study to assess the efficacy and safety of Octafibrin for on-demand treatment of acute bleeding and to prevent bleeding during and after surgery in ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002419-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002419-27</a>	Population
3567	2016-003681-34	Octapharma AG. 2016 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34</a>	Population
3568	2018-004675-13	Octapharma AG. . ClinicalTrialsRegister.eu: CLINICAL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF WILATE DURING PROPHYLAXIS IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(VWD). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004675-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004675-13</a>	
3569	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH. 2014 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) ÖÇö to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28</a>	Population
3570	2016-002649-41	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of OCTAPLEX, a four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC), compared to the 4F-PCC BeriplexT« P/N ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002649-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002649-41</a>	Population
3571	2012-004368-23	Odense University Hospital. 2012 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Feasible strategy for preventing blood clots in critically ill patients with acute kidney Injury. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004368-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004368-23</a>	Population
3572	2008-004835-39	OMRIX biopharmaceuticals Ltd. 2008 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Controlled, Superiority Study Evaluating the Fibrin Pad Versus Standard of Care Treatment in Controlling Severe Soft Tissue Bleeding During Abdominal, Retroperitoneal, Pelvi... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004835-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004835-39</a>	Population
3573	2010-019755-21	Onconova Therapeutics Inc.. 2011 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Multi-Center, Randomized, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ON 01910.Na Administered as a 72-Hour Continuous Intravenous Infusion Every Other Week in Myelodysplasti... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019755-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019755-21</a>	Population
3574	2004-000053-34	Orion Corporation OPO. 2004 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison of continuous combined estrogen-progestin regimen in alleviation of estrogen deficiency symptoms of postmenopausal women. A randomized, double-blind, fixed dose, multicentre phase IIIb ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000053-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000053-34</a>	Population
3575	2005-005199-33	OSPEDALE S.RAFFAELE. 2006 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFICACY OF DESMOPRESSINA IN PATIENT WITH ACTIVE BLEEDING AFTER HEART SURGERY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005199-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005199-33</a>	Population
3576	2008-000588-41	OSPEDALE S.RAFFAELE. 2008 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic acid efficacy reducing surgery bleeding in patients undergoing surgery for complete prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000588-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000588-41</a>	Population
3577	2011-005689-39	Pfizer Inc 2E4SNY1. 2013 Jun 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005689-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005689-39</a>	
3578	2017-002274-39	Pfizer Inc 2E4SNYNY1. 2018 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3B/4, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS IN STABLE REMISSION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002274-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002274-39</a>	Population
3579	2017-002108-28	Pfizer Inc 2E4SNYNY1. 2018 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PF-06687234 AS ADD-ON THERAPY TO INFLIXIMAB IN ACTIVE ULCERATIV... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002108-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002108-28</a>	Population
3580	2011-004581-14	Pfizer Inc.. 2012 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14</a>	Population
3581	2016-003708-29	Pfizer Inc.. 2017 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2B, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study of Oral PF-06651600 and PF-06700841 as Induction and Chronic Therapy in Subjects with Moderate to Severe... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003708-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003708-29</a>	Population
3582	2016-001885-27	Pfizer Inc. 2E4SNYNY1. 2017 Mai 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECT... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27</a>	Population
3583	2017-001255-31	Pfizer Inc. 2E4SNYNY1. 2018 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31</a>	Population
3584	2013-001557-27	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYNY1. 2014 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF PF-04360365 (PONEZUMAB) IN ADULT SUBJECTS WITH PROBABLE CEREBRAL A... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001557-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001557-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3585	2014-002072-92	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYN1. 2014 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate The Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PF-06252616 In Ambulatory Boys With ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002072-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002072-92</a>	Population
3586	2016-001158-16	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYN1. 2016 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2A, MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL, TWO-STAGE, STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PF-06480605 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE C... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001158-16</a>	Population
3587	2004-001234-17	Pfizer Limited. 2006 Jun 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-blind, triple dummy, parallel-group, randomized, six-month study to compare celecoxib (200 mg BID) with diclofenac SR (75 mg BID) plus omeprazole (20 mg QD) for gastrointestinal events in su... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001234-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001234-17</a>	Population
3588	2012-005782-12	Pharmacosmos A/S. 2013 Apr 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A, Randomized Comparative, Open-Label Study of Intravenous Iron Isomaltoside 1000 (Monofer $\gamma$ ) Administered by High Single Dose Infusions or Standard Medical Care in Women after Postpartum Haemorrhage. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005782-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005782-12</a>	Population
3589	2014-001518-25	Pharmacosmos A/S. 2014 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Double-blind, Comparative Study of Intravenous Iron Isomaltoside 1000 (Monofer $\gamma$ ) against Placebo in Subjects with Iron Deficiency Anaemia and who are Intolerant or Unrespon... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001518-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001518-25</a>	Population
3590	2012-003967-23	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic L... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23</a>	Population
3591	2007-003701-27	Portola Pharmaceuticals I. 2007 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Trial to Evaluate the Effect of Adjunctive Antiplatelet Therapy with Intravenous PRT060128, a Selective P2Y12-Receptor Inhibitor, Before Primary Percutaneous Intervention in Patients w... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003701-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003701-27</a>	Population
3592	2012-000255-13	Portola Pharmaceuticals I. 2012 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Randomized, Active-Controlled Efficacy And Safety Study Comparing Extended Duration Betrixaban With Standard Of Care Enoxaparin For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Acute Me...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000255-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000255-13</a>	
3593	2015-001785-26	Portola Pharmaceuticals I. 2016 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001785-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001785-26</a>	Intervention
3594	2018-002620-17	Portola Pharmaceuticals I. 2019 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III/IV RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ANDEXANET ALFA [ANDEXANET ALFA FOR INJECTION] IN ACUTE INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN PATIENTS RECEIVING AN ORAL FACTOR XA INHIBITOR. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17</a>	Publikationstyp
3595	2008-001352-51	Portola Pharmaceuticals Inc.. 2009 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial to Evaluate Intravenous and Oral PRT060128, a Selective and Reversible P2Y12-Receptor Inhibitor, vs. Clopidogrel, as a Novel Antiplatelet Therapy... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001352-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001352-51</a>	Population
3596	2012-001465-33	PregLem S.A.. 2012 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multicentre, extension study investigating the efficacy and safety of repeated intermittent 3-month courses of open-label administration of ulipristal acetate, in subjects with symp... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001465-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001465-33</a>	Population
3597	2007-005702-49	Procter & Gamble Pharmaceuticals. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Assess the Safety and Efficacy of Asacol <sup>®</sup> (1.2 to 4.8 g/day) Administered as 400 mg Delayed-release Tablets Given Every 12 Hours for 6 Weeks to C... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005702-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005702-49</a>	Population
3598	2006-001310-32	Procter & Gamble Technical Centres Limited. 2006 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, 6-week, parallel-group clinical trial to assess the safety and efficacy of Asacol 4.8 g/day (800 mg mesalamine tablet) versus Asacol 2.4 g/day (400 mg mesalamine tablet)... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001310-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001310-32</a>	Population
3599	2006-001367-36	Prof.Dr.Peter Eickholz. 2006 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Benefit of adjunctive systemic postsurgical doxycycline in regenerative periodontal surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001367-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001367-36</a>	Population
3600	2014-000816-32	ProFibrix AwosotMC. 2014 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Randomized, Single-Blind, Controlled, Comparative Efficacy and Safety Study of Topical Fibrocaps <sup>®</sup> (Raplixa <sup>®</sup> ) and Tachosil <sup>®</sup> in Surgical Hemostasis during Hepatic Resection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000816-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000816-32</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3601	2010-020202-16	ProFibrix BV. 2010 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Single-Blind, Controlled, Comparative Efficacy and Safety and Study of Topical Fibrocaps and Gelatin Sponge (USP) in Surgical Hemostasis in the Netherlands. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020202-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020202-16</a>	Population
3602	2011-006174-47	ProFibrix BV. 2012 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Single-Blind, Controlled Trial of Topical Fibrocaps in Intraoperative Surgical Haemostasis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006174-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006174-47</a>	Population
3603	2016-003452-75	Protagonist Therapeutics I. 2017 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2B RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL ADAPTIVE 2-STAGE, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ORAL PTG-100 INDUCTION IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEV... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003452-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003452-75</a>	Population
3604	2016-000509-35	Protalix Biotherapeutics Ltd.. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Proof of Concept Study to Assess the Safety, PK and Explore Efficacy of OPRX-106 in Patients with Active Mild to Moderate Ulcerative Colitis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000509-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000509-35</a>	Population
3605	2010-020224-22	PTC Therapeutics I. 2010 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22</a>	Population
3606	2015-000301-40	Queen Mary University of London. 2016 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, blinded, placebo-controlled Phase 2a study to evaluate the safety and efficacy of Artesunate treatment in severely injured trauma patients with traumatic haemorrhage. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000301-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000301-40</a>	Population
3607	2012-005511-11	RACD Cardiff University. 2013 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: a prospective double blind randomised control trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005511-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005511-11</a>	Population
3608	2014-004032-19	Radboud University Medical Center. 2015 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open-label clinical trial assessing the efficacy of octreotide to decrease iron infusion and blood transfusion requirements in patients with refractory anaemia due to gastrointestinal... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004032-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004032-19</a>	Population
3609	2016-001340-19	Radboud University Medical Center. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An uncontrolled, pilot-study assessing the efficacy of octreotide LAR to decrease transfusion requirements and endoscopy frequency in patients with Rendu-Osler-Weber and	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		gastrointestinal bleeding. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001340-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001340-19</a>	
3610	2017-001507-76	Region Hårebro län. 2017 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Beta-blockers in patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (BRONCHIOLE) A pragmatic clinical trial with partial registry-based follow-up. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001507-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001507-76</a>	Population
3611	2017-005170-19	Renishaw plc. 2018 Jul 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-Term Follow-up Safety Study for Patients with Idiopathic Parkinson's Disease (PD) Implanted with the DDS and/or Who Received Treatment in the Main Study and/or Extension Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005170-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005170-19</a>	Population
3612	2018-001240-61	RHEACELL GmbH & Co.KG. 2018 Dez 19. ClinicalTrialsRegister.eu: An interventional, single arm, multicenter, phase I/IIa clinical trial to investigate the efficacy and safety of allo-APZ2-ACLF for the treatment of acute-on-chronic liver failure (ACLF). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001240-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001240-61</a>	Population
3613	2005-004496-38	Rigshospitalet C. 2006 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Desmopressin in the management of von Willebrand disease; Biological versus clinical efficacy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004496-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004496-38</a>	Population
3614	2014-002440-41	Rigshospitalet CRB2SFTM. 2014 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and efficacy of iloprost and eptifibatid co-administration compared to standard therapy in patients with septic shock – a randomized, controlled, double-blind investigator-initiated trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002440-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002440-41</a>	Population
3615	2011-002254-31	Rigshospitalet I4DoIc. 2011 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-blinded, randomized trial in severe pneumonia patients with severe sepsis investigating the safety and efficacy of co-administration of iloprost and ascending doses of eptifibatid compared... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002254-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002254-31</a>	Population
3616	2016-001094-33	Roche Farma SAqreEaaFHRL. 2016 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a>	Population
3617	2016-001530-10	Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust. 2017 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of topical intranasal tranexamic acid versus placebo to reduce the need for nasal packing in patients presenting to the Emergency Department with spontaneous epistaxis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001530-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001530-10</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3618	2005-001007-18	Royal Victoria Infirmary. 2005 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Reversal of warfarin anticoagulation with oral vitamin K: towards a better management of over-anticoagulation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001007-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001007-18</a>	Population
3619	2012-003609-80	Ruprecht-Karls-University Heidelberg MF. 2014 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003609-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003609-80</a>	Population
3620	2017-000514-35	Ruprecht-Karls-University Heidelberg MFM. 2018 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective Randomised Open-label Trial to Evaluate risk faCTor management in patients with Unruptured intracranial aneurysms (PROTECT-U). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000514-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000514-35</a>	Population
3621	2013-001998-24	Saarland University. 2014 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, double blind, placebo-controlled, two-arm parallel group phase 3 trial to evaluate the effect of early postnatal additional high dose oral vitamin A supplementation of 5... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001998-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001998-24</a>	Population
3622	2010-023129-39	Sangart I. 2011 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego y controlado, para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con MP4OX, añadido al tratamiento habitual, en pacientes con traumatismo se... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023129-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023129-39</a>	Population
3623	2006-000313-38	Sanofi-aventis recherche & développement. 2007 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, multinational, double-blind study, comparing a high loading dose regimen of clopidogrel versus standard dose in patients with unstable angina or myocardial infarction managed with an ea... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000313-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000313-38</a>	Population
3624	2017-002846-61	Sanofi-aventis recherche & développement. 2018 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61</a>	Population
3625	2011-005155-14	sanofi-aventis Recherche et Développement. 2012 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability study of AVE5026 administered at weight-adjusted doses to patients under 18 years of age with a Central Venous Line (CVL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005155-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005155-14</a>	Population
3626	2004-000630-37	Schering AG. 2004 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled,	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		parallel-group study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of the CCR1 antagonist ZK 811752, given orally in a dose of 600 m... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000630-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000630-37</a>	
3627	2004-000120-32	Schering-Plough Research Institute. 2004 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Clinical Benefits of Early Front-loaded Eptifibat... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000120-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000120-32</a>	Population
3628	2004-004685-32	Schering-Plough Research Institute. 2005 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pivotal Randomized Study of Lonafarnib (SCH66336) Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Who Are Platelet Transf... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004685-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004685-32</a>	Population
3629	2005-001890-83	Schering-Plough Research Institute. 2006 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of SCH 530348 in Subjects Undergoing Non-Emergent Percutaneous Coronary Intervention (Thrombin Receptor Anta... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001890-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001890-83</a>	Population
3630	2016-000707-81	Section for Transfusion Medicine CRBB. 2016 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue in septic shock (SEPSIS) trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000707-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000707-81</a>	Population
3631	2018-000774-30	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2018 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Prolonged Enoxaparin in primary percutaneous coronary intervention compared With Standard-of-care therapy: Feasibility study (PENNYWISE Feasibility). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000774-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000774-30</a>	Population
3632	2013-001744-65	Shire Development LLC. 2014 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Determine the Safety and Efficacy of MMX Mesalamine/Mesalazine in Paediatric Subjects with Mild to Moderate Ulcerative Colitis, in both Acu... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001744-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001744-65</a>	Population
3633	2017-000574-11	Shire Human Genetic Therapies I. 2018 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Long-term Safety Extension Study of SHP647 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis or Crohn's Disease (AIDA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000574-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000574-11</a>	Population
3634	2017-000572-28	Shire Human Genetic Therapies I. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		group Efficacy and Safety Study of SHP647 as Induction Therapy in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis (FIGARO UC 302). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000572-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000572-28</a>	
3635	2004-004061-15	Shire Pharmaceutical Development Ltd.. 2005 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb, randomised, open label study to compare the safety, efficacy and tolerability of anagrelide hydrochloride versus hydroxyurea in high-risk essential thrombocythaemia patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004061-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004061-15</a>	Population
3636	2017-003272-31	St.Antonius Ziekenhuis. 2018 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of oral itraconazole in the reduction of epistaxis severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003272-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003272-31</a>	Population
3637	2005-005711-17	St.Jude Children's Research Hospital. 2009 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17</a>	Population
3638	2013-005036-20	Stellaris Pharmaceuticals ApS. 2014 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Recombinant Factor VIIa: Local treatment of severe postpartum hemorrhage. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005036-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005036-20</a>	Population
3639	2011-001472-18	STZ 1172 Gesundheitsforschung und Stoffwechselforschung. 2011 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-Blind, Randomised, Cross-Over, Placebo-Controlled, Single-Centre Phase IIa Clinical Study on the Influence of Udenafil on the Portal Flow in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001472-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001472-18</a>	Population
3640	2009-014842-28	SuppreMol GmbH. 2010 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Multi-centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single/Multiple Dose Escalation Phase Ib/IIa Clinical Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Soluble Fc-gamm... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014842-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014842-28</a>	Population
3641	2017-002231-41	Takeda Development Centre Europe L. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study to Determine the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Vedolizumab IV in Pediatric Subjects With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002231-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002231-41</a>	Population
3642	2017-000768-13	Technische Universität Dresden. 2017 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label phase II multicenter study of vemurafenib (Zelboraf) plus cobimetinib (Cotellic) after	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		radiosurgery in patients with active BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000768-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000768-13</a>	
3643	2011-002602-78	Teva Women's Health Research&Development adTBPPRI. 2011 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multinational, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Impact of DR-102 Compared to a 28-day Standard Oral Contraceptive Regimen, on Hemostatic Parameters in Healthy Women. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002602-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002602-78</a>	Population
3644	2012-003158-10	The George Institute for Global Health. 2014 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: ADRENAL- ADjunctive coRticosteroid trEatment iN criticAlly iLL patients with septic shock. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003158-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003158-10</a>	Population
3645	2008-001135-35	The Medicines Company. 2010 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Maintenance of platelet inhiBition with cangrelor after dIscontinuation of thienopyriDines in patients undergoing surGery: The BRIDGE trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001135-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001135-35</a>	Population
3646	2010-021591-28	The Medicines Company. 2011 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A clinical trial comparing cangrelor to clopidogrel standard of care therapy in subjects who require percutaneous coronary intervention. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021591-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021591-28</a>	Population
3647	2011-004666-15	The Medicines Company. 2012 Apr 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, double-blind, parallel group, dose-selection study to compare antifibrinolytic MDCO-2010 vs. placebo and tranexamic acid in reducing blood loss in patients undergoing primary cardiac su... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004666-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004666-15</a>	Population
3648	2008-007290-20	The Medicines Company UK Ltd.. . ClinicalTrialsRegister.eu: European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiox Trial: EUROMAX. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007290-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007290-20</a>	Population
3649	2014-005498-35	The Office of Interventional Cardiovascular Research and Clinical Trials at Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2016 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: TWILIGHT Study - Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005498-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005498-35</a>	Population
3650	2014-005066-30	The University of Birmingham. 2018 Mrz 20. ClinicalTrialsRegister.eu: MyeChild 01: International Randomised Phase III Clinical Trial in Children with Acute Myeloid Leukaemia - Incorporating an Embedded Dose Finding Study for Gemtuzumab Ozogamicin in Combination with ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005066-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005066-30</a>	Population
3651	2018-002136-24	Theravance Biopharma Ireland Limited. 2019 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b/3 Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Multi-Dose, Placebo-Controlled, Parallel-Group Set	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Therapy with TD-1... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002136-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002136-24</a>	
3652	2006-005731-16	ThromboGenics Ltd.. 2007 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Clinical Trial of Microplasmin Administered via the Trellis-8 Infusion System for the Treatment of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005731-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005731-16</a>	Population
3653	2006-006085-42	ThromboGenics Ltd.. 2007 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical PVD Induction for Treatment of ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006085-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006085-42</a>	Population
3654	2005-001075-35	ThromboGenics Ltd.. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL OF INTRA-ARTERIAL MICROPLASMIN ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE INTRACRANIAL VERTEBROBASILAR ARTERY OCCLUSION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001075-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001075-35</a>	Population
3655	2013-002784-25	Thrombotargets Europe. 2013 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, randomized, controlled, double blind study to evaluate the haemostatic efficacy and safety of TT-173 applied in the donor site of patients undergoing skin graft. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002784-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002784-25</a>	Population
3656	2015-003408-21	Thrombotargets Europe. 2015 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II/III, randomized, controlled, single blind study to evaluate the haemostatic efficacy and safety of topically applied TT-173 in patients undergoing knee arthroplasty. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003408-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003408-21</a>	Population
3657	2013-000366-11	Tillotts Pharma AG. 2013 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Active-Controlled Double-Blind and Open Label Extension Study to Evaluate the Efficacy, Long-term Safety and Tolerability of TP05 3.2 g/day for the Treatment of Active Ulcerative Colit... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000366-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000366-11</a>	Population
3658	2017-003036-37	Tirol Kliniken GmbH. 2017 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, placebo-controlled pilot trial to investigate the administration of von Willebrand factor concentrate (Willfact <sup>TM</sup> , LFB France) in adult patients during extracorporeal membrane oxygen... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003036-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003036-37</a>	Population
3659	2016-000390-20	TOPIVERT Pharma Limited. 2016 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety/Tolerability and Efficacy of TOP1288 200 mg Rectal Solution Once Daily for 4 Weeks in Symptomatic Ulcerative Co...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000390-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000390-20</a>	
3660	2015-003436-13	TRACON Pharmaceuticals I. 2016 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13</a>	Population
3661	2016-000485-34	TRACON Pharmaceuticals I. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Phase 3 trial of TRC105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma (TAPPAS). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000485-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000485-34</a>	Population
3662	2011-002594-33	Tranzyme I. 2011 Okt 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Evaluation of the Efficacy and Safety of Once-Daily Administrations of TZP 102 for the Treatment of Symptoms Associated w... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002594-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002594-33</a>	Population
3663	2012-002576-14	Tranzyme I. 2012 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Evaluation of the Efficacy and Safety of TZP-102 Given Orally Three Times a Day for the Treatment of Symptoms Associate... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002576-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002576-14</a>	Population
3664	2008-007226-19	Tranzyme Inc.. 2009 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2 Evaluation of the Safety and Efficacy of Once-Daily Administrations of TZP 102 for the Treatment of Symptomatic... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007226-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007226-19</a>	Population
3665	2005-000390-22	Turku University Hospital. 2005 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Antikoagulanttihoito varfariinilla syd �ntahdistimen asennuksen yhteydess �n. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000390-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000390-22</a>	Population
3666	2018-003960-29	Turku University Hospital. 2018 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Improving cesarean section practices - focus on bleeding and infection complications. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003960-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003960-29</a>	Population
3667	2015-004724-62	UCD. 2015 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Golimumab (GLM) dose Optimisation to Adequate Levels to Achieve Response in Colitis. (GOAL-ARC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004724-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004724-62</a>	Population
3668	2016-003430-25	Ultragenyx Pharmaceutical I. 2017 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Sever...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003430-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003430-25</a>	
3669	2013-003444-24	Unifarma - Uni Iúo Internacional de Lab.Farmac úuticos L. 2014 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate (110 mg or 150 mg, oral b.i.d.) versus acet... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003444-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003444-24</a>	Population
3670	2017-004305-40	UniQure Biopharma B.V.. 2018 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40</a>	Population
3671	2014-000174-19	Universit úntsklinikum Ulm. 2015 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety of Eltrombopag in Patients with Acquired Moderate Aplastic Anemia (EMAA) who are treated with Ciclosporin A Prospective Randomized Multicenter Study comparing Thrombopoetin-Re... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000174-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000174-19</a>	Population
3672	2011-006210-13	UNIVERSITA' CAMPUS BIOMEDICO. 2012 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized ARMYDA 600x2 STUDY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006210-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006210-13</a>	Population
3673	2008-002667-13	University Clinic of Heidelberg. 2008 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-center controlled pilot study to investigate pre- and perioperative therapy with Sorafenib (Nexavar) in patients who are candidates for a curative surgery of renal cell cancer (PREST = pr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002667-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002667-13</a>	Population
3674	2014-003138-18	University College Cork. . ClinicalTrialsRegister.eu: STRIDER Ireland: A Randomised Controlled Trial of Sildenafil Therapy In Dismal Prognosis Early Onset Intrauterine Growth Restriction. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003138-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003138-18</a>	Population
3675	2011-002962-19	University College Dublin. 2011 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: CHLORHEXIDINE VERSUS POVIDONE-IODINE FOR SKIN ANITSEPSIS PRIOR TO CENTRAL VENOUS CATHETER INSERTION IN PRETERM INFANTS: PROTOCOL FOR A RANDOMISED TRIAL (THE SKA TRIAL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002962-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002962-19</a>	Population
3676	2016-004198-41	University College Dublin. 2017 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: PROPHYLACTIC OROPHARYNGEAL SURFACTANT FOR PRETERM INFANTS: A RANDOMISED TRIAL (THE POPART TRIAL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004198-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004198-41</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3677	2009-009357-22	University College London. 2009 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV randomised, placebo controlled, double-blind, single centre, out-patient trial to investigate the functional benefit of botulinum toxin injections combined with physiotherapy treatment f... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009357-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009357-22</a>	Population
3678	2013-003778-29	University College London. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Multi-Marker Screening and Randomised Patient Treatment with Aspirin for Evidence-based Pre-eclampsia Prevention. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003778-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003778-29</a>	Population
3679	2016-000925-38	University College London (UCL). 2017 Jan 4. ClinicalTrialsRegister.eu: GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000925-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000925-38</a>	Population
3680	2017-000852-24	University College London (UCL). 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno-associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24</a>	Population
3681	2015-005555-27	University Hospital Basel. 2017 Sep 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevention of Cerebral Ischaemia in Stent Treatment for Carotid Artery Stenosis - A randomised multi-centre phase II trial comparing Ticagrelor versus Clopidogrel with outcome assessment on MRI (PR... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005555-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005555-27</a>	Population
3682	2013-001601-85	University Hospital Münster. 2014 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Aprepitant in histamine-refractory chronic pruritus: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001601-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001601-85</a>	Population
3683	2007-007813-35	University Hospital of North Tees and Hartlepool. 2008 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Controlled Trial of the Use of Topical Application of Tranexamic Acid in Primary Cemented Total Knee Replacement (TRANX-K). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007813-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007813-35</a>	Population
3684	2006-001791-20	University Hospital of Schleswig-Holstein (UKSH) CL. 2008 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20</a>	Population
3685	2007-003649-34	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2008 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: RENAL RESCUE IMMUNOSUPPRESSION FOLLOWING HEART	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		TRANSPLANTATION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003649-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003649-34</a>	
3686	2015-001401-13	University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. 2016 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre Randomised Controlled Trial of Pre-Hospital Blood Product Administration versus Standard Care for Traumatic Haemorrhage. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001401-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001401-13</a>	Population
3687	2007-003666-17	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. 2007 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: The ATACAS Trial: Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003666-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003666-17</a>	Population
3688	2010-024273-38	University Hospitals Leuven. 2013 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Supplemental corticosteroids in cirrhotic hypotensive patients with suspicion of sepsis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024273-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024273-38</a>	Population
3689	2017-001426-17	University Hospitals Leuven (Gasthuisberg). 2018 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic Acid to reduce bleeding in patients treated with new oral anticoagulants undergoing dental extraction (EXTRACT-NOAC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001426-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001426-17</a>	Publikationstyp
3690	2010-023211-34	University Hospitals of Leicester NHS Trust. 2011 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Controlled Trial Comparing Intracoronary Administration of Adenosine or Sodium Nitroprusside to Control for Attenuation of Microvascular Obstruction During Primary Percutaneous Coronary ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023211-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023211-34</a>	Population
3691	2013-000485-11	University Hospitals of the KU Leuven. 2013 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Xenon as an adjuvant to propofol anaesthesia in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000485-11</a>	Population
3692	2012-004442-15	University Leipzig. 2013 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: High-dose intravenous silibinin infusions during 10 days as add-on treatment to triple therapy (telaprevir, peginterferon alpha and ribavirin) in cirrhotic GT 1 hepatitis C virus infected patients ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15</a>	Population
3693	2011-005650-54	University Medical Center Groningen. 2012 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005650-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005650-54</a>	Population
3694	2014-000392-33	University Medical Center Groningen. 2015 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate for bleeding complications of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		vitamin K antagonists. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000392-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000392-33</a>	
3695	2011-005906-32	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2012 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005906-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005906-32</a>	Population
3696	2013-001657-28	University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2014 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism with the Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban: Prospective Management Trial (HoT-PE). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001657-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001657-28</a>	Intervention
3697	2017-002468-41	University Medical Center of the Johannes Gutenberg- University Mainz. 2018 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002468-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002468-41</a>	Population
3698	2015-003179-32	University Medical Center Utrecht. 2016 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: PREvention of Complications to Improve Outcome in elderly patients with acute Stroke. A randomised, open, phase III, clinical trial with blinded outcome assessment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003179-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003179-32</a>	Population
3699	2017-000393-11	University Medical Center Utrecht. 2017 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: ÖSwitching anticoagulant management from a VKA to a NOAC-based treatment strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation (FRAIL-AF study). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000393-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000393-11</a>	Intervention
3700	2019-001285-15	University Medical Centre Ljubljana. 2019 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Platelet inhibition with cangrelor in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing primary percutaneous coronary intervention. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001285-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001285-15</a>	Population
3701	2013-000341-39	University of Birmingham. 2013 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib Study of Eltrombopag and Azacitidine in Patients with High Risk Myelodysplastic Syndromes and Related Disorders. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000341-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000341-39</a>	Population
3702	2013-001185-41	University of California San Francisco Stroke Sciences Group. 2013 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke (POINT) Trial, a randomized, double blind, multicentre clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001185-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001185-41</a>	Population
3703	2009-017454-12	University of Cincinnati - Academic Medical Center -Department of Neurology. 2011 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu:	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		INTERVENTIONAL MANAGEMENT OF STROKE TRIAL CLINICAL PROTOCOL A phase III, randomized, multi-center, open label, 900 subject clinical trial that will examine whether a combined intravenous (IV) and i... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017454-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017454-12</a>	
3704	2011-005655-13	University of Cologne. 2012 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial to evaluate safety and efficacy of combined trastuzumab and AUY922 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with HER2 - overexpression or - amplification or - mutation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005655-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005655-13</a>	Population
3705	2015-001953-33	University of Edinburgh. 2015 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Preventing cognitive decline and dementia from cerebral small vessel disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001953-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001953-33</a>	Population
3706	2010-020943-10	University of Leeds. 2011 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of eicosapentaenoic acid (EPA) and/or aspirin for colorectal adenoma (or polyp) prevention during colonoscopic surveillance in the NHS Bowel Cancer Screening Programme... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020943-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020943-10</a>	Population
3707	2011-005545-12	University of Leicester. 2012 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005545-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005545-12</a>	Population
3708	2007-006749-42	University of Nottingham. 2009 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and efficacy of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke or TIA: a randomised controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006749-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006749-42</a>	Population
3709	2010-022009-16	University of Nottingham. 2010 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of Tranexamic acid in Intracerebral Haemorrhage (TICH). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022009-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022009-16</a>	Population
3710	2012-004108-37	University of Nottingham. 2012 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage TICH-2. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004108-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004108-37</a>	Population
3711	2018-000644-26	University of Southampton. 2018 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Aspirin To Target Arterial events in Chronic Kidney Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000644-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000644-26</a>	Population
3712	2012-002319-25	University of Texas Health Science Center. 2012 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot, phase IIb, randomised, multicentre trial of Argatroban in combination with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002319-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002319-25</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3713	2014-000096-80	University of Tromsø. 2016 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Tenecteplase in Wake-up Ischaemic Stroke Trial (TWIST). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000096-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000096-80</a>	Population
3714	2014-005474-11	USS Centro di Fisiopatologia della Riproduzione AOPGX. 2015 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot clinical study multicenter, prospective, randomized, open, non-profit to evaluate the efficacy of progesterone administered with different dose subcutaneously compared to progesterone adminis... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005474-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005474-11</a>	Population
3715	2011-000900-16	UZ BRUSSEL. 2011 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: AA randomized phase II clinical trial on the efficacy of axitinib as a monotherapy or in combination with lomustine for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000900-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000900-16</a>	Population
3716	2012-003974-18	Vascular Biogenics Ltd.. 2012 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Study Followed by a 12-Week Extension Phase Without Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Subjects with Mild to Moder... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003974-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003974-18</a>	Population
3717	2010-020385-13	Vejle Hospital. 2010 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II trial of combination chemotherapy with panitumumab or bevacizumab for patients with inoperable cholangiocarcinoma without KRAS mutations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020385-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020385-13</a>	Population
3718	2007-007643-27	Vernalis (R & D) Limited. 2008 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIa, Multi-Centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of V10153 in Acute Ischaemic Stroke. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007643-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007643-27</a>	Population
3719	2014-004445-26	World Health Organization. 2015 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III, randomized, double-blind, active, controlled, multinational, multicentre, non-inferiority trial using Carbetocin room temperature stable (RTS) for the prevention of postpartum haemorr... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004445-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004445-26</a>	Population
3720	2016-004186-83	XOMA (US) LLC. 2017 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Multiple-Dose Study of XOMA 358 in Patients with Congenital Hyperinsulinism. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004186-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004186-83</a>	Population
3721	2004-004868-69	ZLB Behring LLC. 2005 Mrz 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor / von Willebrand Factor Complex (Humate-P <sub>1</sub> ) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004868-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004868-69</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
3722	NTR1245	. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Solomon study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1245</a>	Population
3723	NTR175	-. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Use of preoperative desmopressin in preventing bleeding in patients treated with SSRI's. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR175">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR175</a>	Population
3724	NTR3272	Academic Medical Center. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3272">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3272</a>	Population
3725	NTR2262	Academic Medical Center ATN. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Transfusion of plasma to prevent bleeding in ICU patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2262">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2262</a>	Population
3726	CTRI/2017/07/009011	AFMC. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A trial to study the effects of prophylactic use of Tranexamic acid in reducing blood loss after normal vaginal delivery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009011</a>	Population
3727	IRCT2012111411455N1	Ahvaz (Jondishapour) University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Tranexamic Acid in decreasing of bleeding in patients undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012111411455N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012111411455N1</a>	Population
3728	IRCT2016031027003N1	Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of therapeutic effect of Tranexamic Acidinfusion during neurosurgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016031027003N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016031027003N1</a>	Population
3729	IRCT2016122631573N1	Ahvaz Jundishapur University Of Medical Sciences AI. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: assessment of the effect of tranexamic acid on intraoperative blood loss in patients who undergo the surjery which the skull is opened in, for tumor excision. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122631573N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122631573N1</a>	Population
3730	IRCT20190116042380N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: The effectiveness of oral Tranexamic Acid on prevention of rebleeding in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190116042380N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190116042380N1</a>	Population
3731	CTRI/2018/05/014184	AIIMS. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: evaluation of the ability of a drug (Tranexamic acid) in reducing blood loss during and after surgery in head and neck cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014184">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014184</a>	Population
3732	CTRI/2018/08/015421	AIIMS R. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Role of Tranexamic acid in reducing blood loss in total hip replacement surgeries. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015421">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015421</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3733	JPRN-UMIN000036687	Akita University. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on perioperative bleeding in patients undergoing total knee or hip arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036687</a>	Population
3734	CTRI/2015/09/006185	All India Institute of Medical Sciences. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: PROSPECTIVE RANDOMIZED DOUBLE-BLINDED PLACEBO CONTROLLED TRIAL STUDYING EFFICACY IN TERMS OF BLOOD LOSS AND SAFETY IN TERMS DVT OF INTRA-ARTICULAR TRANEXAMIC ACID IN UNILATERAL TOTAL KNEE ARTHROPLASTY. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/09/006185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/09/006185</a>	Population
3735	CTRI/2019/04/018735	All India Institute of Medical Sciences. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Study on how Different Doses of Tranexamic Acid effect the blood loss in Pelviacetabular Fracture Surgery: A Randomized Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018735</a>	Population
3736	PACTR201811895697342	AMADU MOTUNRAYO BUKOLA DR. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: ADJUNCTIVE USE OF TRANEXAMIC ACID TO TOURNIQUET IN REDUCING HAEMORRHAGE DURING ABDOMINAL MYOMECTOMY AT THE UNIVERSITY OF ILORIN TEACHING HOSPITAL, ILORIN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201811895697342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201811895697342</a>	Population
3737	NTR1303	AMC. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Platelet transfusion in brain haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1303</a>	Population
3738	NL7760	Amsterdam University Medical Centers - location AMC. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Heavy MENstrual bleeding in premenopausal women treated with DirEct oral Anticoagulants - the MEDEA study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7760">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7760</a>	Intervention
3739	CTRI/2012/01/002357	AOSpine I. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Drug to control bleeding in major spine surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002357">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002357</a>	Population
3740	IRCT20141209020258N62	Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: study of effect of local Tranexamic acid in reducing postoperative bleeding on ?coronary artery bypass graft ?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N62">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N62</a>	Population
3741	IRCT20180411039272N1	Arak University of Medical Sciences. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Comparison of the efficacy of oral, intravenous and topical Tranexamic acid in reducing bleeding after total knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180411039272N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180411039272N1</a>	Population
3742	IRCT201604145536N6	Army University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of local injection of tranexamic acid on blood loss.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201604145536N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201604145536N6</a>	
3743	IRCT2013020612380N1	Aryogen biopharma co.. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba )for haemophilia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013020612380N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013020612380N1</a>	Population
3744	ACTRN12617000663358	Associate Professor Dr.Mohd Shahnaz Hasan. 2017 Jul 4. WHO ICTRP: Tranexamic Acid in Paediatric Scoliosis Surgery (TRIPSS). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000663358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000663358</a>	Population
3745	ISRCTN85537469	AstraZeneca Canada Inc.. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: The dissemination of consensus recommendations on the management of Canadian patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85537469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85537469</a>	Population
3746	CTRI/2018/03/012580	AYOTHIDOSS PANDITHAR HOSP. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A Clinical study of Siddha medicine Naaga sangu parpam and nattai parpam in the treatment of kuruthi moolam(Bleeding piles). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012580">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012580</a>	Population
3747	IRCT20180422039382N1	Babol University of Medical Sciences. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Effect of tnexamic acid on bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180422039382N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180422039382N1</a>	Population
3748	ChiCTR-IPR-17013477	Beijing JH. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: The influence on blood loss and coagulation fucton of different administration methods of Tranexamic acid in major orthopedic surgery: a prospective and randomized controlled study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013477">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013477</a>	Population
3749	ChiCTR1800016634	Beijing JH. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: The efficacy and safety of tranexamic acid in reducing preoperative hidden blood loss in the elderly with femoral trochanteric fractures- a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016634</a>	Population
3750	ChiCTR1900023124	Beijing Jishuitan Hospital OTD. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: Tranexamic acid in reducing the blood loss in elbow release: A randomized double-blind controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023124">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023124</a>	Population
3751	ISRCTN32976792	Bern University Hospital (Switzerland). 2017 Jul 3. WHO ICTRP: Perioperative use of crystalloids in patients undergoing open radical cystectomy: balanced Ringer?s maleate vs G5-K solution. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32976792">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32976792</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3752	CTRI/2012/07/002772	Biogen Idec Ltd. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002772</a>	Population
3753	NCT03716726	Boston Medical Center. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Sickle Cell Anemia WE CARE. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03716726">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03716726</a>	Population
3754	IRCT20180730040640N1	Boushehr University of Medical Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: The Effect of Topical Tranexamic Acid in endoscopic sinus surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180730040640N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180730040640N1</a>	Population
3755	DRKS00006256	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Individual versus general information about certain risks of medication in patients with a high risk for adverse drug reaction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006256</a>	Population
3756	EUCTR2012-003788-23-BE	Celgene Corporation. 2016 Sep 19. WHO ICTRP: A study of sotatercept given by injection for evaluating the safety, pharmacokinetics (effect of body on drug), and effect on anemia and bone disorder in people with end stage kidney disease on hemodialysis that are switched from erythropoiesis stimulating agents (medication to treat anemia) to sotatercept. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003788-23-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003788-23-BE</a>	Population
3757	EUCTR2017-003190-34-LT	Celgene Corporation. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: A Phase 3 study to see the benefit and safety of Luspatercept in comparison with Epoetin Alfa to treat anaemia due to very low, low or intermediate risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in people who have not taken erythropoiesis-stimulating agents (ESA's) before and who require red blood cell transfusions. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003190-34-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003190-34-LT</a>	Population
3758	RBR-2jx9r5	Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO - Campinas SB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Efficacy of Tranexamic Acid for Dental Extractions in patients with Inherited Bleeding Disorders. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2jx9r5">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2jx9r5</a>	Population
3759	ISRCTN05667702	Charité® - University Medicine Berlin (Charité® - Universitätsmedizin Berlin). 2019 Feb 11. WHO ICTRP: Brain injury depolarisations in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05667702">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05667702</a>	Population
3760	DRKS00008857	Charité® C. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Provision of tranexamic acid in german emergency medical systems. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008857</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3761	NCT02433743	Cheikh Anta Diop University S. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Impact of RUTF on Body Composition, Anemia and Zinc Status of PLWHA. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433743</a>	Population
3762	NCT00530270	Children's Hospital Medical Center C. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Dexamethasone to Treat Acute Chest Syndrome in People With Sickle Cell Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530270">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530270</a>	Population
3763	ACTRN12616000452493	Clinical Pharmacology RAH. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Frailty and health outcomes in older people initiating an oral anticoagulant. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000452493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000452493</a>	Intervention
3764	IRCT2014120120178N1	Colorectal Research Center. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Early Administration of Intravenous Tranexamic Acid in Acute Gastrointestinal Bleeding Prior to Endoscopy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014120120178N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014120120178N1</a>	Population
3765	ACTRN12612001255875	Commercial sector/Industry Veniti. 2013 Apr 15. WHO ICTRP: VERITAS: An Evaluation of the Veniti Vidi Retrievable Inferior vena cava filter system in patients at risk for pulmonary embolism. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001255875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001255875</a>	Population
3766	ACTRN12615001203549	Concord Repatriation General Hospital. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Study to evaluate safety and tolerability of a Traditional Chinese Herbal medicine combination ÔÇ£ALÔÇØ (Astragalus membranaceus and Ligustrum lucidum) in people with advanced cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001203549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001203549</a>	Population
3767	ACTRN12619000031167	Curtin University. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Development and trial of a school-based ÔÇ£Whole Person ovulatory-menstrual (OM) health literacy programÔÇØ for 13-16 year old (Year 9-10) females in Perth Western Australia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000031167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000031167</a>	Population
3768	CTRI/2018/02/012239	Datt Mediproducts Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A Post Marketing study of VELSEAL-T to control the bleeding from severely bleeding wounds due to accidents, trauma cases and after angiography / angioplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012239">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012239</a>	Population
3769	RBR-88hf2c	Departamento de Odontologia - Natal RB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Local control of bleeding in patients post-extraction measures that make use of oral anticoagulants. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-88hf2c">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-88hf2c</a>	Population
3770	RBR-5stwwm	Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabe ¯a. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Effects of Tranexamic Acid on surgical treatment for severe nasal bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5stwwm">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5stwwm</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3771	JPRN-UMIN000024675	Department of Neurosurgery HUGSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Comparisons of Endoscopic surgery and medical treatment for hypertensive thalamic hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024675</a>	Population
3772	TCTR20190424002	Department of Obstetrics and Gynecology FoMRH. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Efficacy of tranexamic acid on intra-operative blood loss and ovarian reserve during laparoscopic cystectomy of endometriotic cyst. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190424002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190424002</a>	Population
3773	ChiCTR1900022280	Department of Orthopaedic Surgery WCHWCMSSU. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: The effects of different doses of topical tranexamic acid on postoperative blood loss, inflammation, coagulation, fibrinolysis, and knee function in patients with rheumatoid synovitis undergoing arthroscopic debridement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022280">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022280</a>	Population
3774	ChiCTR1900022349	Department of Orthopaedic Surgery WCHWCMSSU. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: The effects of multiple doses of oral tranexamic acid on postoperative blood loss, coagulation, and knee function in patients undergoing ACL reconstruction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022349</a>	Population
3775	ChiCTR1900022350	Department of Orthopaedic Surgery WCHWCMSSU. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: The effects of multiple doses of oral tranexamic acid on postoperative blood loss, inflammation, coagulation, fibrinolysis, and knee function in patients with knee gouty arthritis undergoing arthroscopic arthrolysis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022350</a>	Population
3776	ChiCTR1800015839	Department of Orthopaedics WCHSU. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Efficacy of tranexamic acid combined with Carbazochrome Sodium Sulfonate on blood loss in primary total knee arthroplasty : a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015839">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015839</a>	Population
3777	ChiCTR-IPR-15006572	Department of Orthopaedics XHTFMMU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Using Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss During Simultaneous Bilateral Total Knee Replacement: a Randomized, Double-blind, Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006572</a>	Population
3778	ChiCTR1900020498	Department of Orthopedics WCHSU. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Efficacy of Tranexamic Acid combined with Carbazochrome Sodium Sulfonate on blood loss in primary total hip arthroplasty using a direct anterior approach: a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020498">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020498</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3779	ChiCTR1800020094	Department of Orthopedics WCHSU. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Evaluation of hemostatic efficacy of tranexamic acid combined with carbazochrome sodium sulfonate in total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020094</a>	Population
3780	ChiCTR-INR-17010826	Department of orthopedics XHTMMU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The comparative study of topical administration of tranexamic acid plus cocktail analgesic and cocktail analgesic for reducing blood loss during total knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17010826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17010826</a>	Population
3781	ChiCTR-IPQ-16008539	Department of Spine Surgery HHXaJUHSC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Tranexamic acid reduces blood loss of laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPQ-16008539">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPQ-16008539</a>	Population
3782	JPRN-UMIN000009836	Department of Stroke Medicine KMS. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: the efficacy of infusions of clotting factor concentrate on emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009836</a>	Population
3783	JPRN-UMIN000035584	Departments of Neurosurgery HMC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Continuous Administration of Tranexamic acid for acute intra Cerebral Hemorrhage: a hospital-based trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035584</a>	Population
3784	CTRI/2017/09/009629	Dept Of Plastic Surgery. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A study to assess the effect Of the drug Tranexamic acid in reducing bloos loss during early excision of burn wound. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009629">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009629</a>	Population
3785	IRCT20120527009878N6	Deputy of Research of Tabriz University. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Assessment the efficacy of Tranexamic Acid in reducing blood loss after laminectomy and postrolateral fusion of spine. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120527009878N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120527009878N6</a>	Population
3786	NCT01966367	Diane George MD. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: CD34+ (Non-Malignant) Stem Cell Selection for Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966367">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966367</a>	Population
3787	ACTRN12616000606482	Dr AF. 2017 Mai 8. WHO ICTRP: Tranexamic acid use in Total Hip Replacement - beyond blood loss: a randomised clinical trial of efficacy of tranexamic acid in improving postoperative inpatient functional outcomes following anterior total hip replacement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000606482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000606482</a>	Population
3788	ACTRN12616000723482	Dr BC. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: Intravenous tranexamic acid ('TXA') and its effect on operating conditions, blood loss, post-operative pain and complications in patients undergoing total	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		shoulder replacement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000723482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000723482</a>	
3789	ACTRN12615001009505	Dr JC. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Safety of Dental Extraction on New Oral Anticoagulants (NOACs) without Stopping Therapy (DENTST study). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001009505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001009505</a>	Population
3790	ACTRN12615000777594	Dr KE. 2016 Aug 16. WHO ICTRP: Thromboelastogram Use in Ischaemic Stroke Detection after Subarachnoid Haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000777594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000777594</a>	Population
3791	CTRI/2019/01/017077	Dr Kshama AH. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effect of a drug, injection tranexamic acid in reducing the amount of blood loss after a normal delivery, in comparison with an inactive medicine like normal saline. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017077">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017077</a>	Population
3792	CTRI/2018/01/011557	Dr R. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Tranexemic acid for bloodless root canal. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011557">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011557</a>	Population
3793	CTRI/2018/05/014124	Dr Ram Manohar Lohia Institute of Medical Sciences Lucknow. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Using desmopressin to prevent bleeding after renal biopsies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014124">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014124</a>	Population
3794	ISRCTN43591826	Elementos. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: An mHealth Tool to improve community health agent performance for child development: a cluster-randomized controlled trial in Peru. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN43591826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN43591826</a>	Population
3795	ISRCTN18134070	EMTensor G. 2019 Apr 1. WHO ICTRP: A study to demonstrate the ability of the EMTensor brain-imaging scanner to identify and distinguish different acute brain damage in patients with brain disorders. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18134070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18134070</a>	Population
3796	NTR7523	Erasmus Medical Center. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7523</a>	Population
3797	NTR7411	Erasmus University Medical Center - Sophia Children's Hospital. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Implementation of pharmacokinetic (PK)-guided dosing of DDAVP and VWF-containing concentrates in von Willebrand disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7411">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7411</a>	Population
3798	NTR3034	Erasmus University Medical Center Rotterdam. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Management van leveradenomen gedurende de	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		zwangerschap. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3034</a>	
3799	IRCT20150420021869 N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Tranexamic acid in percutaneous nephrolithotomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150420021869N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150420021869N1</a>	Population
3800	RBR-9fxqs2	Faculdade de Educa <sup>o</sup> F <sup>isica</sup> e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberl <sup>ndia</sup> - Uberl <sup>ndia</sup> MB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Effects on the muscles after the use of the vaginal dilator in pregnant. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9fxqs2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9fxqs2</a>	Population
3801	RBR-65nfhn	Faculdade de odontologia da Univ. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Evaluation of program in oral health education in children and adolescents with chronic kidney disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-65nfhn">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-65nfhn</a>	Population
3802	PACTR201611001846 189	Faculty of medicine Bu. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Role of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss in Spine Surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201611001846189">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201611001846189</a>	Population
3803	TCTR20151208004	Faculty of medicine CMU. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: The Additional effects of the Topical Application of Tranexamic Acid in on-pump cardiac surgery : a Double-blinded, Prospective, Randomized Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20151208004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20151208004</a>	Population
3804	TCTR20190114001	Faculty of Medicine PoSu. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Effectiveness of extended dose of tranexamic acid for 48 hours vs single dose perioperative tranexamic acid on reduction of blood loss after primary total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190114001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190114001</a>	Population
3805	TCTR20190404003	Faculty of Medicine Thammasat university. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: A Randomized controlled trial comparing effect of Tranexamic Acid use in combined peri-articular and intra-articular injection versus intravenous and intra-articular injection in total knee arthroplasty patient. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190404003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190404003</a>	Population
3806	PACTR201706002304 422	federal teaching ha. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Tranexamic acid for prevention of bleeding at caesarean section. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201706002304422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201706002304422</a>	Population
3807	ChiCTR-IPR-15006088	First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Different dose of tranexamic acid decrease blood loss in complex posterior lumbar operation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006088">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006088</a>	Population
3808	ChiCTR-TRC-14004379	Fujian PH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: To investigate the effects of different procoagulant drugs in combination anticoagulant for	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		arthroplasty perioperative bleeding and the risk of thrombosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004379</a>	
3809	CTRI/2019/01/017105	Ganga H. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: To assess the effect of the drug tranexamic acid on the blood loss and rate of blood transfusion by infiltrating it into the joint and by giving it directly into the vein in patients undergoing total knee replacement surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017105</a>	Population
3810	ACTRN12618001738213	Gazi University Scientific Research Projects. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Evaluation of IL-17 and IL-35 associations in saliva and gingival crevicular fluid in patients with periodontitis as smokers and non-smokers. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001738213">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001738213</a>	Population
3811	NTR1675	Germans MR. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Medication therapy in aneurysmatic cerebral haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1675</a>	Population
3812	CTRI/2017/06/008918	GlaxoSmithKline Research Development Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, daprodustat and recombinant human erythropoietin (rhEPO) in Dialysis patients with treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008918</a>	Population
3813	CTRI/2017/06/008909	GlaxoSmithKline Research Development Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Anemia (with chronic kidney disease) study to access safety and efficacy of Daprodustat by comparing Darbepoetin alfa. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008909">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008909</a>	Population
3814	IRCT20120509009697N12	Gorgan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: The effect of intravenous Tranexamic acid alone and combined intravenous Tranexamic acid with intravenous vitamin C on drainage volume in patients undergoing heart bypass. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120509009697N12">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120509009697N12</a>	Population
3815	ACTRN12611000512921	Government funding body National Health and Medical Research Council of Australia. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The OASIS study: Observational Australian Study Investigating the epidemiology, outcomes and management of non-traumatic Subarachnoid haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000512921">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000512921</a>	Population
3816	CTRI/2019/05/019033	Gp CD. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A clinical study to assess safety and efficacy of Velseal-T as haemostatic device after angioplasty/angiography compared to standard dressing. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019033">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019033</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3817	ACTRN12617000110381	Griffith University. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: SurgiSeal (Registered Trademark) (medical adhesive) to prevent ooze and early dressing failure for Peripherally Inserted Central Catheters (PICCs) (The STICC randomised controlled trial). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000110381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000110381</a>	Population
3818	IRCT138904164345N1	Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Control of bleeding in prostate surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138904164345N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138904164345N1</a>	Population
3819	IRCT2014060115963N2	Guilan University of Medical Sciences Research Vice. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: anesthesia technique in jaw surgeries. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014060115963N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014060115963N2</a>	Population
3820	IRCT201701291138N24	Guilan University of Medical Sciences VCfR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Effects of Local Tranexamic Acid on Reducing of Hemorrhage in Septorhinoplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201701291138N24">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201701291138N24</a>	Population
3821	IRCT20130713013976N5	Hamedan University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Effect of local desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130713013976N5">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130713013976N5</a>	Population
3822	IRCT20120215009014N244	Hamedan University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Comparison of the effect of local and intravenous Tranexamic Acid and Phenylephrine Shrink on control of bleeding in patients with epistaxis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N244">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N244</a>	Population
3823	CTRI/2017/10/010302	HBT Medical College and Dr. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Treatment of various types of warts by needling technique. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010302">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010302</a>	Population
3824	ChiCTR1900022678	he Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Desmopressin acetate decreases blood loss in patients with massive hemorrhage undergoing gastrointestinal surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022678</a>	Population
3825	RPCEC00000293	Health Sciences University Foundation. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Effectiveness of a case management model for the comprehensive provision of health services to pluripathological patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000293</a>	Population
3826	ChiCTR-INR-16008375	Honghui Hospital XaJtUSoM. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Use of Tranexamic Acid (TXA) on the effects of perioperative blood loss	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		during posterior orthopedic fusion surgery in adult degenerative scoliosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008375</a>	
3827	IRCT2014100419396N1	Hormozgan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: effectiveness of Tranexamic acid in blood loss during and after cesarean section. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014100419396N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014100419396N1</a>	Population
3828	ACTRN12615000311550	Hospital AH. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Examining the effect of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) compared with healthy controls. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000311550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000311550</a>	Population
3829	ACTRN12610000147088	Hospital AH. 2016 Feb 15. WHO ICTRP: Intraoperative fluid therapy for patients undergoing elective liver resection. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000147088">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000147088</a>	Population
3830	ACTRN12610001001088	Hospital Clinical Trials Unit SGH. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A Pilot study, for mandatory Venous Thromboembolism (VTE) Risk Assessment and Prophylaxis Implementation for cost effectively improving VTE outcomes in hospitalized medical patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261001001088">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261001001088</a>	Population
3831	ACTRN12611000865910	Hospital John HH. 2016 Jan 4. WHO ICTRP: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing the Blood Loss in Patients with Per-rectal Bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000865910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000865910</a>	Population
3832	ACTRN12607000635460	Hospital Royal AH. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: THE USE OF MELANOCYTE/KERATINOCYTE CO-SUSPENSION FOR THE RE-PIGMENTATION OF AMELANOTIC PATCHES IN VITILIGO. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000635460">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000635460</a>	Population
3833	ACTRN12613001279718	Hospital Royal PH. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: Prothrombinex-VF vs Fresh Frozen Plasma for the treatment of bleeding post cardiopulmonary bypass. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001279718">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001279718</a>	Population
3834	ISRCTN84413719	Hospital Univ. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: The effectiveness of various groups of 24-hour tranexamic acid treatment in the prevention of systemic inflammatory response syndrome and post-operative bleeding in elective cardiopulmonary bypass patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84413719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84413719</a>	Population
3835	TCTR20180502002	Iman K. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Comparison of the effect of tranexamic acid injection with conventional surgery in bleeding reduction in cleft palate patient surgery.	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180502002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180502002</a>	
3836	CTRI/2012/05/002622	Indian Council of Medical Research ICMR. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: 'Role of Tranexamic Acid (TXA) to reduce the bleeding in post delivery cases'. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002622">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002622</a>	Population
3837	ACTRN12607000328471	Individual A. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: THE IMPACT OF THREE DIFFERENT GLYCOPROTEIN PLATELET RECEPTOR IIb/IIIa ANTAGONISTS ON GLYCOPROTEIN IIb/IIIa PLATELET RECEPTOR INHIBITION AND CLINICAL ENDPOINTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000328471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000328471</a>	Population
3838	ACTRN12614000371695	Individual Alparslan APAN. 2014 Apr 14. WHO ICTRP: Segmental Epidural Anaesthesia for Percutaneous Kyphoplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000371695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000371695</a>	Population
3839	ACTRN12615000312549	Individual AM. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Efficiency and safety of preoperative Tranexamic acid in reducing perioperative blood loss in elective cesarean section. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000312549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000312549</a>	Population
3840	ACTRN12607000521426	Individual D. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer disease complicated by haemorrhage after assumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000521426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000521426</a>	Population
3841	ACTRN12613000807752	Individual Dr AD. 2015 Dez 14. WHO ICTRP: The effect of routine pantoprazole administration when compared to placebo on gastrointestinal bleeding, ventilator-associated pneumonia and Clostridium difficile infection in enterally-fed mechanically ventilated critically ill patients: A prospective randomised study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000807752">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000807752</a>	Population
3842	ACTRN12613000785707	Individual Dr BS. 2013 Jul 22. WHO ICTRP: The indications, logistical factors, benefits and adverse effects of the use of iron transfusion during surgery for surgical patients with iron deficiency anaemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000785707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000785707</a>	Population
3843	ACTRN12610000002088	Individual Dr Gregory MC. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The Gynecel Trial for Pelvic Floor Reconstruction using a Biomaterial Mesh in women with symptomatic anterior vaginal wall prolapse. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000002088">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000002088</a>	Population
3844	ACTRN12614000227695	Individual Dr HE. 2014 Mrz 10. WHO ICTRP: Unique Manuka Factor (UMF) honey as a subgingival delivery device in the treatment of chronic periodontitis - a pilot study.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000227695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000227695</a>	
3845	ACTRN12613001043729	Individual Dr Mark JL. 2015 Okt 19. WHO ICTRP: Novel use of tranexamic acid in major joint surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001043729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001043729</a>	Population
3846	ACTRN12615000125527	Individual Dr Tuong Dien Phan. 2015 Feb 23. WHO ICTRP: PreRELIEF - The haemodynamic consequence of restriction compared to liberal intravenous fluid therapy in patients undergoing major abdominal surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000125527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000125527</a>	Population
3847	ACTRN12606000528550	Individual Dr Wai Leap Ng. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Study is on haemoglobin accuracy, reliability and precision using the I-Stat point of care device. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000528550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000528550</a>	Population
3848	ACTRN12613000435785	Individual HB. 2013 Apr 22. WHO ICTRP: Comparison of analgesic efficacy of intravenous paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000435785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000435785</a>	Population
3849	ACTRN12614000107628	Individual JM. 2014 Feb 3. WHO ICTRP: Oral vitamin B12 supplementation after total gastrectomy due to gastric cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000107628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000107628</a>	Population
3850	ACTRN12613000459729	Individual KW. 2013 Apr 29. WHO ICTRP: Clot removal plus decompressive craniectomy in surgical treatment of patients with hypertensive intracranial hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000459729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000459729</a>	Population
3851	ACTRN12611000049976	Individual LE. 2014 Mrz 31. WHO ICTRP: A Prospective Randomized Trial Comparing endoscopic LDRf and conventional Type(Japanese taxonomy) for endoscopic therapeutic esophagus variceal. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000049976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000049976</a>	Population
3852	ACTRN12612000930886	Individual M. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: Complications associated with two power-injectable Peripherally Inserted Central Catheters (PICCs). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000930886">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000930886</a>	Population
3853	ACTRN12613000611729	Individual MG. 2013 Jun 3. WHO ICTRP: Goal ÔÇô directed Sedation and Mobilisation in Intensive Care (GoSaM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000611729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000611729</a>	Population
3854	ACTRN12612001055897	Individual MK. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of therapeutic efficacy of two different medical treatments and hormone releasing intrauterine device in treatment of heavy uterine	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001055897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001055897</a>	
3855	ACTRN12610000152022	Individual Professor JF. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Rescue percutaneous coronary intervention (PCI) after fibrinolytics for the treatment of heart attack. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000152022">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000152022</a>	Population
3856	ACTRN12613000062729	Individual Professor RN. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A study to compare two different pedal wart treatments. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261300062729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261300062729</a>	Population
3857	ISRCTN58150114	Individual Sponsor S. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A controlled multicentre study comparing early treatment with polytetrafluoroethylene (PTFE) covered stents (Viator) versus optimised medical treatment in patients with cirrhosis and a high risk variceal bleeding episode. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58150114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58150114</a>	Population
3858	ACTRN12611000342910	Individual T. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Percutaneous Dilatational Versus Conventional Surgical Tracheostomy in Intensive Care Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000342910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000342910</a>	Population
3859	ACTRN12610000945022	Individual zh. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A clinical contrast study on minimally invasive stereotactic puncture and thrombolysis therapy on hemorrhagic. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000945022">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000945022</a>	Population
3860	DRKS00011559	Institute for Research in Operative Medicine (IFOM)Private University Witten-Herdecke (UWH). 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Thromboelastometry in Acute Hemorrhage Induced by Traumatic Injury of the Brain - a pilot study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011559">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011559</a>	Population
3861	ACTRN12619000049178	Instituto Nacional de Ciencias M@dicas. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from healthy women during the normal menstrual cycle compared to women in menopause and healthy men. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000049178">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000049178</a>	Population
3862	IRCT20091023002624N22	Iran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of tranexamic acid on postpartum hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091023002624N22">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091023002624N22</a>	Population
3863	IRCT20101026005026N9	Iran University of Medical Sciences. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: The Effect of desmopressin administration on intraoperative blood loss of sinus surgery.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20101026005026N9">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20101026005026N9</a>	
3864	IRCT2014122520434N1	Iran University of Medical Sciences VCfR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the effect of tranexamic acid and dexmedetomidine on amount of bleeding in cosmetic nose surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014122520434N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014122520434N1</a>	Population
3865	EUCTR2016-003214-27-ES	Irene BR. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate blood loss by administering tranexamic acid via topical, intravenous, or both in surgically operated patients with osteous or soft tissue sarcomas. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003214-27-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003214-27-ES</a>	Population
3866	ACTRN12617001176358	Irfan A. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Comparison between infusion and bolus of Tranexamic acid to reduce bleeding in Cyanotic congenital heart disease surgeries. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001176358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001176358</a>	Population
3867	ISRCTN11204890	Irrua Specialist TH. 2019 Apr 29. WHO ICTRP: Use of tranexamic acid for the prevention of blood loss in cesarean delivery: the EPTAC trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11204890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11204890</a>	Population
3868	IRCT20181021041403N1	Islamic Azad University. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Evaluation of prophylactic effect and complication of Tranexamic Acid on blood loss during and after Elective Caesarean Section. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181021041403N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181021041403N1</a>	Population
3869	IRCT20190220042773N1	Islamic Azad University. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Prophylactic effect of oral Tranexamic Acid on bleeding in knee replacement surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190220042773N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190220042773N1</a>	Population
3870	IRCT20181031041515N1	Islamic Azad University. 2019 Jun 19. WHO ICTRP: The Effects of Tranexamic Acid and Vitamin K in the prevention of hemorrhage in TURP surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181031041515N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181031041515N1</a>	Population
3871	ISRCTN42314355	Istanbul Bakirkoy Women and Children Hospital (Turkey). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Intravenous tranexamic acid use in elective caesarean section: Does it reduce blood loss?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42314355">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42314355</a>	Population
3872	EUCTR2011-000261-12-BE	Janssen-Cilag International NV. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic Subjects with International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000261-12-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000261-12-BE</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3873	CTRI/2016/11/007507	Jawaharlal Institute Of Postgraduate Medical Education and Research. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Does washing the stomach wall with mothers milk protect the baby's bowel from damage?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/11/007507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/11/007507</a>	Population
3874	CTRI/2018/07/014695	Jenni MG. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Comparing drug Ormeloxifene and Tranexamic Acid in heavy bleeding during menses in women with fibroids. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014695</a>	Population
3875	ChiCTR1800014853	Jinhua Municipal CH. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: Effect of tranexamic acid in prevention of hemorrhage during endobronchial biopsy in lung cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014853</a>	Population
3876	CTRI/2016/08/007196	JIPMER. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: study about effect of tranexamic acid in blood loss during caesarean section done under elective basis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007196</a>	Population
3877	ACTRN12617000617369	John Flynn PH. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Oral tranexamic acid to reduce blood loss in patients undergoing total knee replacements. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000617369">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000617369</a>	Population
3878	NCT00337935	Johnson & Johnson PR;Development LLC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of the Use of PROCRIT (Epoetin Alfa) for the Treatment of Anemia in People With Chronic Kidney Disease Who Live in Long-term Care Facilities. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337935</a>	Population
3879	ISRCTN85205641	Johnson and Johnson Medical Limited (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Efficacy of fibrin sealant in reducing resection surface related complications after partial liver resections. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85205641">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85205641</a>	Population
3880	IRCT20160809029286N3	Joint Reconstruction Research Center. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: Intra-articular versus Intravenous Tranexamic Acid in total knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160809029286N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160809029286N3</a>	Population
3881	ACTRN12616001255471	Jordan University of Science and Technology. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of childbirth preparation educational program on self-efficacy, anxiety, and birth outcomes among first time Jordanian mothers. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001255471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001255471</a>	Population
3882	IRCT2013100414302N3	Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013100414302N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013100414302N3</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3883	JPRN-UMIN000016443	Kagoshima red ch. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of tranexamic acid to perioperative bleeding amount in posterior lumbar fusion. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016443</a>	Population
3884	IRCT2013071313971N1	Kashan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Clonidie versus tranexamic acid effect on volume of blood loss during posterior spinal instrumentation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071313971N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071313971N1</a>	Population
3885	CTRI/2018/03/012728	Kasturba MC. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: To compare two doses of tranexamic acid. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012728">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012728</a>	Population
3886	IRCT2014120220188N1	Kerman University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effects of endobronchial tranexamic acid on controlling of pulmonary bleeding during bronchoscopy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014120220188N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014120220188N1</a>	Population
3887	DRKS00006737	Klinikum am SR. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Tranexamic acid for pre-hospital lifethreatening bleeding: a retrospective analysis in an urban EMS. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006737</a>	Population
3888	JPRN-UMIN000004264	Kobe University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Pharmacokinetics (PK)/Phase I study of intravenous (i.v.) administration of mycophenolate mofetil (MMF) for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004264</a>	Population
3889	JPRN-UMIN000021066	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy of prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage patients under anticoagulant therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021066</a>	Population
3890	ACTRN12616000809437	La Trobe University. 2017 Mai 29. WHO ICTRP: Pilates for low risk pregnant women. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000809437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000809437</a>	Population
3891	NTR2272	Levi MM. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Prothrombin complex concentrate (Cofact T $\llcorner$ ) as a potential antidote for novel anticoagulants Dabigatran and Rivaroxaban. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2272">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2272</a>	Population
3892	ChiCTR1900024177	Liang J. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Topic injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in adolescent idiopathic scoliosis surgery: a randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024177</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3893	CTRI/2016/07/007113	Lokmanya Tilak Municipal Medical College and General Hospital. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Effectiveness of combination of methods to reduce blood transfusion requirements during surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/07/007113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/07/007113</a>	Population
3894	PER-099-10	LONDON SCHOOL OF HYGIENE;TROPICAL MEDICINE. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: NA. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-099-10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-099-10</a>	Population
3895	TCTR20151210002	Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: The Additional effects of the Topical Application of Tranexamic Acid in on-pump cardiac surgery : a Double-blinded, Prospective, Randomized Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20151210002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20151210002</a>	Population
3896	IRCT2014112911956N4	Mashhad University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Tranexamic acid efficacy in reduction of upper gastrointestinal bleeding complications. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014112911956N4">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014112911956N4</a>	Population
3897	CTRI/2015/05/005752	Max Super SH. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Tranexamic acid to reduce bleeding after cesarean section in high risk patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005752">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005752</a>	Population
3898	IRCT138901243646N2	Mazandran University of Medical Sciences Research Council. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: To reduce bleeding after bypass heart surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138901243646N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138901243646N2</a>	Population
3899	CTRI/2018/01/011374	Meenakshi Mission Hospital and Research center. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A clinical trial to study the benefits of a drug Tranexamic acid in patients undergoing keyhole surgery for renal stones called percutaneous nephrolithotomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011374</a>	Population
3900	ACTRN12618000454279	Michaela W. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Continuous Video EEG Monitoring in Acute Paediatric Ischaemic Stroke. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000454279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000454279</a>	Population
3901	NTR3559	Middeldorp S. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Reversal of oral anticoagulants rivaroxaban and apixaban, by two different dosages of prothrombin complex concentrate (Cofact <sup>®</sup> ). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3559">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3559</a>	Population
3902	JPRN-UMIN000028871	Mie University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of intraarticular tranexamic acid on reducing blood loss after arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028871">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028871</a>	Population
3903	JPRN-UMIN000027510	Mie University GSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Iron supplement drink intake crossover test in women with anemia or anemia	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		tendency. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027510</a>	
3904	NCT02636387	Montefiore Medical Center. 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: Desmopressin as a Therapy for Bedwetting in Children With Sickle Cell Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636387">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636387</a>	Population
3905	RBR-9jp5sj	N   cleo de Estudo em Sa   de e Funcionalidade - Salvador BB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Application of light at acupuncture points in the treatment of pain in children with sickle cell disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9jp5sj">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9jp5sj</a>	Population
3906	CTRI/2010/091/001260	Nagi ON. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: EFFICACY OF INTRA-ARTICULAR TRANEXAMIC ACID IN PRIMARY UNILATERAL TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A PRELIMINARY STUDY. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001260</a>	Population
3907	ChiCTR-TRC-13003895	Nanjing General Hospital of Nanjing Command. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The clinical research of rFVIIa on reducing intraoperative blood loss of severe acute pancreatitis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003895</a>	Population
3908	TCTR20170618001	Naresuan university. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Blood Loss Reduction: Effect of Tranexamic Acid Routes in Different Knee Prosthesis: A Randomized Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170618001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170618001</a>	Population
3909	NCT02979873	National Heart LaBIN. 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Sirolimus (Rapamune ) for Relapse Prevention in People With Severe Aplastic Anemia Responsive to Immunosuppressive Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979873</a>	Population
3910	SLCTR/2017/037	National Science Foundation. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Tranexamic acid with norethisterone versus tranexamic acid alone in treatment of vaginal bleeding during dengue infection. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2017/037">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2017/037</a>	Population
3911	ISRCTN23323895	Necmettin Erbakan (NE) University (Turkey). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Bronchoscopic Intratumoral injection of Tranexamic Acid for prevention of excessive bleeding during. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23323895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23323895</a>	Population
3912	ACTRN12617000391370	Nepean Hospital (Nepean Blue Mountain Local Health District). 2019 Jan 28. WHO ICTRP: 'Role of Tranexamic acid on blood loss in hip fracture patients'. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000391370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000391370</a>	Population
3913	NCT02453568	New York University School of Medicine. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Use of Tranexamic Acid for Prevention of Postpartum Hemorrhage and Routine Blood Loss in Obstetrics. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453568">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453568</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3914	ISRCTN50516147	NHS Blood and Transplant (NHSBT). 2019 Jan 14. WHO ICTRP: The intensive care study of coagulopathy part 2. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50516147">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50516147</a>	Population
3915	ACTRN12611001258943	None. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Assessment of implication of Massive Transfusion Guidelines in conjunction with incidence of coagulopathy and outcome in the Northern Tasmania. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001258943">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001258943</a>	Population
3916	ChiCTR-IIR-17010554	None. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Blood-saving methods in reconstructive maxillo-facial surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17010554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17010554</a>	Population
3917	TCTR20170503003	None. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Comparison on the Effectiveness of Regimens with Combination of Intravenous and Intra-articular Applications of Tranexamic Acid for the Significant Reduction of Blood Loss in Primary Knee Osteoarthritis undergoing Total Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170503003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170503003</a>	Population
3918	TCTR20161104004	None. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Efficacy of tranexamic acid for reducing postpartum blood loss after vaginal delivery : a randomized control trial, double blind. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161104004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161104004</a>	Population
3919	TCTR20160412001	None. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Topical Tranexamic Acid in Reducing post-operative Blood Loss in thoraco-lumbar spine injury. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160412001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160412001</a>	Population
3920	CTRI/2017/10/010252	Novartis Healthcare Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Clinical trial to Evaluate Treatment Compliance, Efficacy and Safety of an Improved new formulation of Deferasirox in the form of Granules in children of the age 2 to 18 Years Old who have Iron overload. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010252</a>	Population
3921	NCT00426803	Novo NA. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Recombinant Factor VIIa in Acute Intracerebral Haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426803">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426803</a>	Population
3922	NCT01562821	Novo NA. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Cirrhotic Patients Undergoing Partial Hepatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562821</a>	Population
3923	KCT0001691	Novotech AK. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of FG-4592 in the Treatment of Anemia in Incident-dialysis Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001691</a>	Population
3924	KCT0001690	Novotech AK. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Safety and efficacy study of Roxadustat(FG-4592) for the Treatment of Anemia in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Chronic Kidney Disease Patients not on Dialysis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001690</a>	
3925	CTRI/2015/07/005953	Octapharma AG. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: To study the effect of Octafibrin (i.e. human plasma fibrinogen concentrate, which is a product derived from blood) in paediatric subjects with congenital fibrinogen deficiency (a rare bleeding disorder). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005953</a>	Population
3926	ACTRN12612000559819	Other Collaborative groups Critical Care Research Group. 2014 Nov 3. WHO ICTRP: Analgesic, Sedative and Antibiotic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: Understanding altered pharmacokinetics to improve patient outcomes. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000559819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000559819</a>	Population
3927	ACTRN12609001038280	Other Institute of Assistance in Plastic Surgery of Sao Paulo. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Carbon dioxide infusion: clinical and histological appraisal in chronic wounds. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609001038280">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609001038280</a>	Population
3928	ACTRN12614000483651	Other The George Institute for Global Health. 2014 Jul 21. WHO ICTRP: Head Position in Stroke Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000483651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000483651</a>	Population
3929	ISRCTN15166455	Ottawa Hospital Research Institute (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Blood conservation using antifibrinolytics in cardiac surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15166455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15166455</a>	Population
3930	ChiCTR-IOR-14005705	Peking University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Evaluation the efficiency and safety of intravenous tranexamic acid protocol for reducing the hidden blood loss in primary unilateral total knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005705">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005705</a>	Population
3931	CTRI/2017/05/008704	PGIMER C. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Necessity of palliative care begun right from the start of treatment in providing well being to patients of cervical cancer treated with radiotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008704">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008704</a>	Population
3932	CTRI/2017/03/008184	Pharmazz India Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Study the safety and efficacy of PMZ-2010 in patients with shock due to blood loss. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008184">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008184</a>	Population
3933	CTRI/2019/04/018352	pondicherry institute of medical sciences. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Is Use of Tranexamic acid in Adenotonsillectomy in redusing the amount of blood loss during surgery?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018352</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3934	IRCT201201148721N1	Private Resources (Attending and Resident in charge). 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of topical Tranexamic Acid on management of gastrointestinal bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201148721N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201148721N1</a>	Population
3935	ACTRN12617001345370	Prof CS. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Recumbent bike riding for people with fractured neck of femur: A feasibility trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001345370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001345370</a>	Population
3936	IRCT2013052613473N1	Qazvin University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Tranexamic acid for treatment of postpartum hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013052613473N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013052613473N1</a>	Population
3937	ChiCTR1800018927	Qilu Hospital of Shandong University. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Combined application of rivaroxaban and tranexamic acid in the management of hemorrhage and thrombosis in traumatic surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018927">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018927</a>	Intervention
3938	ChiCTR1800016430	Qilu Hospital of Shandong University. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Combined use of rivaroxaban and tranexamic acid for hemorrhage and thrombosis management in spine surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016430</a>	Intervention
3939	IRCT2017072935363N1	Qom University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The comparison of the effect of roasted lentil flour and tranexamic acid on the amount of menstrual bleeding and quality of life in women suffering from heavy menstrual bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072935363N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072935363N1</a>	Population
3940	ISRCTN14998314	Queen Mary University of London. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: Early cryoprecipitate in major trauma haemorrhage: CRYOSTAT-2. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14998314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14998314</a>	Population
3941	IRCT201102065565N2	Rafsanjan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of local haemostasis in patients taking warfarin. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102065565N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102065565N2</a>	Population
3942	IRCT20130710013947N7	Rasht University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of tranexamic acid in amount of bleeding in patients with pelvic trauma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130710013947N7">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130710013947N7</a>	Population
3943	IRCT20140310016917N6	Rasht University of Medical Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: The effects of local tranexamic acid on dacryocystorhinostomy hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140310016917N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140310016917N6</a>	Population
3944	ISRCTN89147541	Record Provided by the NHSTCT Register -. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Brushing the teeth 4 times a day rather than twice per day	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		reduces the amount of bacterial colonisation in the upper respiratory tract of ventilated patients in ITU. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89147541">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89147541</a>	
3945	IRCT20180209038673N1	Research deputy of Isfahan University of Medical Science. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: ??Effect of Tranexamic acid in treatment of surgical bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180209038673N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180209038673N1</a>	Population
3946	IRCT201201308872N1	Research Council of Tabriz Medical University. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: effectiveness of local Tranexamic Acid on Epistaxis Control. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201308872N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201308872N1</a>	Population
3947	IRCT201009204780N1	Research vice chancellor of Mashhad University of medical sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of tranexamic acid on blood loss after knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009204780N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009204780N1</a>	Population
3948	ACTRN12614000883617	Royal Brisbane and Women's Hospital. 2018 Jan 24. WHO ICTRP: Does Bowel Preparation Alter Diagnostic Yield in Capsule Endoscopy?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000883617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000883617</a>	Population
3949	IRCT2017061734584N1	Sahrekord University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Effect of Clinical Simulation on Stress, Anxiety and Hemodynamic factors in Patients undergoing Angiography. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017061734584N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017061734584N1</a>	Population
3950	KCT0003970	Samsung Medical Center. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Aspirin and a PoTent P2Y12 Inhibitor versus Aspirin and Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Complex Lesion Treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003970</a>	Population
3951	ACTRN12614000582651	SAMUEL JM. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Comparison of different modes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000582651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000582651</a>	Population
3952	NTR3174	Sanquin PP. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Prothrombin Complex Concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3174</a>	Population
3953	TCTR20171207002	SEAMEO Regional Centre for Food and Nutrition. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: Behavioral Based Nutrition Education Intervention to Increase Fish Consumption among School Children Using Raised Bed Pool Media: Protocol for A Randomized Control Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171207002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171207002</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3954	ACTRN12616000570482	Seh LK. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: Behavioural Balloon Dilatation in Upper Esophageal Sphincter (UES) Dysfunction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000570482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000570482</a>	Population
3955	KCT0002073	Seoul National University Bundang Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The effect according to the injection type of tranexamic acid on reverse total shoulder arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002073">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002073</a>	Population
3956	KCT0000694	Seoul National University Bundang Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000694</a>	Population
3957	IRCT201203242963N7	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the Effects of Two Doses of Intravenous Tranexamic Acid on Blood loss and Feild of the surgery during Endoscopic Sinus Surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203242963N7">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203242963N7</a>	Population
3958	IRCT2016122730123N1	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effectiveness of topical tranexamic acid compare to injection into the clamp drain on the bleeding after knee arthroplasty surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122730123N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122730123N1</a>	Population
3959	ChiCTR-IPR-14005247	Shanghai CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Comparison of different dose of intravenous tranexamic acid on blood loss following cementless total hip arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005247</a>	Population
3960	IRCT138805152193N2	Shiraz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluating the effect of Prophylactic low-dose of Tranexamic Acid (TXA) in spinal fixation-surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138805152193N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138805152193N2</a>	Population
3961	IRCT20121229011923N6	Shoushtar University of Medical Sciences. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: Comparison of the efficacy of Clonidine and Tranexamic Acid on the volume of bleeding during rhinoplasty under general anesthesia: clinical trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121229011923N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121229011923N6</a>	Population
3962	TCTR20150203001	Siriraj Institutional Review Board Certificate of Approval. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: The efficacy of Desmopressin Acetate in reduction of post kidney biopsy bleeding among renal insufficiency patients: A randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20150203001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20150203001</a>	Population
3963	NTR302	Sponsor is St.Antonius ziekenhuis. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Randomized controlled trial of treatment of endometrial polyps in case of postmenopausal bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR302">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR302</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3964	CTRI/2017/04/008401	Sri Sathya Sai Institute of Higher Medical Sciences Prasanthigram. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Comparison of local versus systemic tranexamic acid in total knee replacement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008401">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008401</a>	Population
3965	CTRI/2018/01/011156	SRM medical college hospital and research centre. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A clinical study with different doses of the drug tranexemic acid to reduce blood loss in major surgeries. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011156</a>	Population
3966	ACTRN12615000315516	St Vincent's and Mater Health Sydney. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Factor concentrates versus Allogeneic blood in CardioThoracic Surgery trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000315516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000315516</a>	Population
3967	EUCTR2006-001200-36-SE	St.Eriks EH. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A prospective, randomized, masked and controlled trial of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus verteporfin photodynamic therapy (PDT) in patients with neovascular age-related macular degeneration. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001200-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001200-36-SE</a>	Population
3968	NCT03050268	St.Jude Children's Research Hospital. 2019 Mai 6. WHO ICTRP: Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050268</a>	Population
3969	ISRCTN18605500	Stanford University (USA). 2017 Apr 24. WHO ICTRP: Paying for performance and cost effectiveness of strategies to combat anemia in China. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18605500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18605500</a>	Population
3970	CTRI/2018/02/012030	Sunhsine h. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Trial to compare efficiency of a drug used to reduce blood loss in surgical procedures when given through veins before start of surgery versus when sprayed at the site of surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012030">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012030</a>	Population
3971	ISRCTN29749408	Sunnybrook Research Institute (. 2017 Feb 20. WHO ICTRP: 'SPOT Sign' seLection of Intracerebral haemorrhage to Guide Haemostatic therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN29749408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN29749408</a>	Population
3972	CTRI/2018/05/013588	SUNSHINE HOSP. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A trial to compare efficiency of a drug used to reduce blood loss in surgical procedures when given through veins at different timings before, during and after surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013588</a>	Population
3973	CTRI/2017/07/009076	SUNSHINE HOSP. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Comparison of local versus systemic tranexamic acid in total knee replacement.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009076">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009076</a>	
3974	CTRI/2011/08/001940	Suryakumar N. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: TO EVALUATE THE EFFICACY OF TRANEXAMIC ACID(drug used to reduce blood loss in various surgeries) IN REDUCING PERIOPERATIVE BLOOD LOSS AND ITS EFFECT ON SHUNT PATENCY IN LIENO RENAL SHUNT SURGERIES (a type of surgery done to reduce the pressure in veins connecting liver and intestine). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001940</a>	Population
3975	IRCT2015090723933N1	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of pre- and post cardiopulmonary bypass tranexamic acid effect on the amount of bleeding after coronary artery bypass graft surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090723933N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090723933N1</a>	Population
3976	IRCT2014072118545N1	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of topical tranexamic acid in control of urinary bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014072118545N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014072118545N1</a>	Population
3977	IRCT2013092114728N1	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of desmopressin in reducing bleeding after cardiac surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013092114728N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013092114728N1</a>	Population
3978	IRCT2013071013938N1	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Tranexamic acid in bleeding and echymosis in corrective nose surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071013938N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071013938N1</a>	Population
3979	IRCT201306105330N6	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: TOPICAL TRANEXAMIC ACID. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306105330N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306105330N6</a>	Population
3980	IRCT20091012002582N20	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Effect of prothrombin Concentrate complex on reverse of bleeding due to Rivaroxaban. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091012002582N20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091012002582N20</a>	Publikationstyp
3981	IRCT2013011912190N1	Taleghani Hospital of Tehran. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the effects of Tranexamic acid and Mefenamic acid in treating heavy menstrual bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013011912190N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013011912190N1</a>	Population
3982	CTRI/2019/05/018891	Tata Memorial Centre. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: To Evaluate the Efficacy of Tranexamic Acid to Reduce Operative Blood Loss. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018891">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018891</a>	Population
3983	IRCT20160402027170N3	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effectiveness of Plantain seeds in the Menorrhagia.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160402027170N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160402027170N3</a>	
3984	IRCT201111198131N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Tranexamic acid in reducing bleeding in the femoral shaft fracture surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201111198131N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201111198131N1</a>	Population
3985	IRCT20180622040186N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: The effect of Golnar Capsule (Punica Grantum) in treatment of Abnormal Uterine Bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180622040186N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180622040186N1</a>	Population
3986	IRCT201306181951N3	Tehran University of Medical Sciences DoR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of preoperative tranexamic acid administration on the amount of blood loss during hysterectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306181951N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306181951N3</a>	Population
3987	IRCT201509088872N9	Tehran University of Medical Sciences -Faculty of Medicine. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: effectiveness of local Tranexamic Acid on Epistaxis Control in patients with antiplateletes therapy(ASA, plavix). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509088872N9">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509088872N9</a>	Population
3988	ChiCTR1900024148	The First Affiliated Hospital Of Chongqing Medical University. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: Tranexamic acid, Batroxobin and their Combination for spinal surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024148">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024148</a>	Population
3989	ISRCTN86106799	The First Hospital of Qiqihar City. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Comparison between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN86106799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN86106799</a>	Population
3990	ChiCTR1800014309	The People's Hospital of Leiyang. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Evaluation of topical use of tranexamic acid in reducing hidden blood loss during surgical treatment of intertrochanteric fracture in the elderly. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014309">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014309</a>	Population
3991	ACTRN12618000416291	The Royal WH. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Polyvinyl chloride ring pessary versus silicon irregular hexagon pessary for pelvic organ prolapse: a randomised trial comparing treatment success. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000416291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000416291</a>	Population
3992	ISRCTN05322922	The University Hospitals Centre for Nursing and Care Research (UCSF). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Body and Cancer: a randomised phase III study in cancer patients undergoing chemotherapy - a supervised group exercise intervention versus standard care.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05322922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05322922</a>	
3993	ACTRN12613000939796	The University of Newcastle. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Changing the health system to increase the adoption of 'clot busters' in stroke treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000939796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000939796</a>	Population
3994	JPRN-UMIN000018115	Tokyo Metropolitan OH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on blood loss in bimaxillary orthognathic surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018115</a>	Population
3995	JPRN-UMIN000012288	Tokyo Metropolitan OH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012288">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012288</a>	Population
3996	JPRN-UMIN000016821	Tokyo W;#39;Medical University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The efficacy of tranexamic acid for fibrinolytic system after cesarean section by ROTEMTM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016821</a>	Population
3997	RBR-2335ks	Universidade Federal de Sergipe - Aracaju SB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Comparative study between a phytotherapeutic and chlorhexidine on alveolar healing. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2335ks">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2335ks</a>	Population
3998	RBR-83qw93	Universidade Federal de Sergipe - Aracaju SB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Evaluation of postoperative bleeding of oral surgeries in patients taking oral anticoagulants. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-83qw93">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-83qw93</a>	Population
3999	RBR-4k7rm6	Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ - Rio de Janeiro RB. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: Pulse oximetry during dental treatment in people with sickle cell disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4k7rm6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4k7rm6</a>	Population
4000	PACTR201804002955302	University College Hospital. 2019 Jun 18. WHO ICTRP: USEFULNESS OF TRANEXAMIC ACID IN REDUCING BLOOD LOSS DURING CAESAREAN DELIVERY IN IBADAN. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201804002955302">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201804002955302</a>	Population
4001	ISRCTN17209025	University College London. 2016 Dez 19. WHO ICTRP: A randomised control trial of SEEG electrode placement methods. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17209025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17209025</a>	Population
4002	ISRCTN23416732	University College London. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: PRevention Of Hypertensive Injury to the Brain by Intensive Treatment after IntraCerebral Haemorrhage (PROHIBIT-ICH). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23416732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23416732</a>	Population
4003	ACTRN12612000313831	University Faculty of Medicine AU. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The use of tranexamic acid to reduce blood loss during and after cesarean section.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000313831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000313831</a>	
4004	ISRCTN05718824	University Hospital of Canary Islands (Consortio Sanitario de Tenerife [CST]). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Randomised, double-blind, controlled study of the tranexamic acid prophylaxis efficacy on the development of systemic inflammatory response syndrome and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05718824">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05718824</a>	Population
4005	EUCTR2009-012141-34-GB	University Hospital of North Tees and Hartlepool. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Randomised Controlled Trial of the Use of Topical Application of Tranexamic Acid in Primary Total Hip Replacement. (TRANX-H). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012141-34-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012141-34-GB</a>	Population
4006	ISRCTN68578366	University Hospital of North Tees and Hartlepool (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Topical TRANeXamic acid in total Knee replacement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68578366">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68578366</a>	Population
4007	ISRCTN09968140	University Hospital Research Delegation of Lille (France). 2016 Okt 17. WHO ICTRP: A study to measure the efficacy of tranexamic acid to reduce post partum haemorrhage volume. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN09968140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN09968140</a>	Population
4008	ACTRN12613000346774	University Isfahan university of medical sciences. 2013 Apr 8. WHO ICTRP: Non Invasive Positive Pressure Ventilation (NIPPV) or conventional mechanical ventilation for neonatal respiratory failure. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000346774">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000346774</a>	Population
4009	NTR2358	University Medical Center Groningen. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: The effect of cervical transcutaneous electrical neurostimulation on cerebral blood flow and infarction as a result of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2358</a>	Population
4010	ISRCTN73887615	University of Birmingham. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Carvedilol versus variceal band ligation in primary prevention of variceal bleeding in liver cirrhosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73887615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73887615</a>	Population
4011	ISRCTN76607611	University of Bristol (UK). 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Risk of bleeding after dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76607611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76607611</a>	Population
4012	ISRCTN03493594	University of Jyvaskyla (Finland). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Active music therapy for post-stroke recovery.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN03493594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN03493594</a>	
4013	ISRCTN14484575	University of Kashmir. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: Comparative study of safety and efficacy of ferric carboxymaltose and iron sucrose in women. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14484575">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14484575</a>	Population
4014	NCT00003398	University of Maryland. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003398</a>	Population
4015	ACTRN12611001073998	University of Melbourne. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Surgery for otitis media in Indigenous Australian children. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001073998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001073998</a>	Population
4016	ACTRN12618001879257	University of New South Wales. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: A clinical trial to determine if aspirin is as effective and safe as low molecular weight heparin in preventing lung and leg clots after total hip or knee replacement surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001879257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001879257</a>	Population
4017	ISRCTN67038373	University of Nottingham. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Desmopressin for treatment of stroke patients on antiplatelet therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN67038373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN67038373</a>	Population
4018	ISRCTN50867461	University of Nottingham (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Tranexamic acid in IntraCerebral Haemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50867461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50867461</a>	Population
4019	ACTRN12612001261808	University of Queensland. 2017 Okt 9. WHO ICTRP: A pilot multicentre blinded randomised controlled clinical trial of frozen platelets vs. conventional liquid-stored platelets for the management of post-surgical bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001261808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001261808</a>	Population
4020	ACTRN12618001219279	University of Sydney. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: The Optimise Study - randomised trial of the use of a decision aid to improve informed choice regarding the benefits of low-dose aspirin to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001219279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001219279</a>	Population
4021	ACTRN12607000038493	University Regional Oncologic Centre S. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: HABITS. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000038493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000038493</a>	Population
4022	ACTRN12608000374369	University Unit for Medication Outcomes Research and Education. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Pharmacy-Based Model Enabling Patient Self-Monitoring of Warfarin: Development and Evaluation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000374369">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000374369</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4023	ACTRN12610000806066	University of New South Wales. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Enoxaparin compared to Warfarin for the treatment of calf vein blood clots. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000806066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000806066</a>	Population
4024	ACTRN12613000060741	University of Technology S. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Optimising Stroke Prevention in Older People with Atrial Fibrillation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000060741">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000060741</a>	Population
4025	IRCT2016031427051N1	Vice challenge for research of Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of Therapeutic Effect of Tranexamic Acid Infusion on Intraparenchymal Hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016031427051N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016031427051N1</a>	Population
4026	IRCT201509056280N8	Vice Chancellor for Research of Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: the use of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509056280N8">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509056280N8</a>	Population
4027	IRCT201204079399N1	Vice chancellor for research KUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A placebo-controlled clinical trial to assess efficacy of tranexamic acid in reducing hemorrhage after vaginal delivery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204079399N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204079399N1</a>	Population
4028	IRCT2013012911822N3	Vice chancellor for Research and Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of the intravenous tranexamic acid effect on blood loss and surgical field quality during nasal surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013012911822N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013012911822N3</a>	Population
4029	IRCT2015030111822N5	Vice chancellor for Research and Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Tranexamic Acid and its effect on TURP operation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015030111822N5">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015030111822N5</a>	Population
4030	IRCT201106016675N1	Vice chancellor for research AUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Survey of Tranexamic acid affect on reduction of secondary hemorrhage in the traumatic hyphema. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106016675N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106016675N1</a>	Population
4031	IRCT201405313485N4	Vice Chancellor for Research GUoMSRI. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on blood loss during and after cesarean in women who candidate for cesarean section delivery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201405313485N4">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201405313485N4</a>	Population
4032	IRCT2013111710297N3	Vice chancellor for research IUoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of the presence of support person and routine intervention for women during childbirth in Isfahan, Iran: A randomized controlled trial.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013111710297N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013111710297N3</a>	
4033	IRCT201011202854N6	Vice chancellor for research KUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Tranexamic Acid on prevention of increased hemorrhage in Traumatic Brain Injury. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011202854N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011202854N6</a>	Population
4034	IRCT2013082714489N1	Vice chancellor for research Muoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of fibrinogen on bleeding after cardiac surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013082714489N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013082714489N1</a>	Population
4035	IRCT2015092824241N1	Vice chancellor For Research Of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Tranexamic Acid On intraoperative Bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092824241N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092824241N1</a>	Population
4036	IRCT2015051122204N1	Vice chancellor For Research Of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Effect of The Tranexamic Acid on The Amount of Bleeding In Patients Under Surgical Mandibular Fractures. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015051122204N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015051122204N1</a>	Population
4037	IRCT2015101924601N1	Vice Chancellor for Research of Ardabil University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid on reducing of bleeding during spinal fixation surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015101924601N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015101924601N1</a>	Population
4038	IRCT201409304345N3	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Desmopressin on bleeding after coronary artery bypass graft. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201409304345N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201409304345N3</a>	Population
4039	IRCT2015062021436N2	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The efficacy of different doses of tranexamic acid on amount of bleeding and duration of surgery in sinus endoscopy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015062021436N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015062021436N2</a>	Population
4040	IRCT2017052029485N3	Vice Chancellor for research of Hormozgan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of tranexamic acid on postpartum hemorrhage of natural delivery in Shariati hospital (2014-15):. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017052029485N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017052029485N3</a>	Population
4041	IRCT2015102511504N6	Vice Chancellor for Research of Semnan University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of Misoprostol versus Tranexamic acid in reduction of postpartum hemorrhage after cesarean. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102511504N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102511504N6</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4042	IRCT2017050126328N3	Vice Chancellor for research of Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Controlling femoral fracture surgery bleeding by tranexamic acid. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017050126328N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017050126328N3</a>	Population
4043	IRCT2016121824340N10	Vice Chancellor for research of Urmia University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The impact of counseling on dietary behaviors among anemic pregnant women. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016121824340N10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016121824340N10</a>	Population
4044	IRCT2015112325208N1	Vice Chancellor for research of Zahedan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect tranexamic acid on hemorrhage in cleft palate reconstruction surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112325208N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112325208N1</a>	Population
4045	IRCT2015090423890N1	Vice chancellor for research SSUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: the effect of tranexamic acid on cerebral hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090423890N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090423890N1</a>	Population
4046	IRCT201205092515N8	Vice chancellor for research SUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison effect ofmefenamic acid and tranexamic acid in the treatment of bleeding secondary to the use of IUD. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205092515N8">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205092515N8</a>	Population
4047	IRCT2013071210311N3	Vice chancellor for research SUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Tranexamic acid on bleeding in cardiac surgery patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071210311N3">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013071210311N3</a>	Population
4048	IRCT201105306563N2	Vice chancellor for Research TUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparative study of intravenous tranexamic acid and intravenous oxytocin in the control of bleeding during hysteroscopic myomectomy in women with abnormal uterin bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105306563N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105306563N2</a>	Population
4049	IRCT2017021025662N2	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of marginal bone level around short maxillary implants. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017021025662N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017021025662N2</a>	Population
4050	IRCT201010265026N1	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intravenous Tranexamic acid on blood loss and the quality of surgical field during endoscopic sinus surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010265026N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010265026N1</a>	Population
4051	IRCT2016040816473N6	Vice chancellor for Research TUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of tranexamic acid in reducing mortality and the need for blood transfusion in trauma patients with significant bleeding. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016040816473N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016040816473N6</a>	Population
4052	IRCT2017020913947N6	Vice chancellor for research TUoMSGSTI. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Assessment the efficacy of Tranexamic Acid in reducing	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		blood loss after laminectomy and postrolateral fusion of spine. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020913947N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020913947N6</a>	
4053	IRCT2016061328437N1	Vice chancellor for research ZUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Tranexamic acid effect on bleeding in femoral fracture surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016061328437N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016061328437N1</a>	Population
4054	IRCT201104256280N1	Vice chancellor of Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Tranexamic acid reduces bleeding during surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104256280N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104256280N1</a>	Population
4055	IRCT2012122411862N1	Vice chanecllor for research Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of effect of intra venous Tranexamic acid and Misoprostol on Post Partum Hemorrhage and side effects of hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012122411862N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012122411862N1</a>	Population
4056	IRCT201312271674N10	Vice-Chancellery of Research and Technology SUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Is oral tranexamic acid effective in reduction of blood loss during rhinoplasty?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201312271674N10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201312271674N10</a>	Population
4057	IRCT138708021388N1	Vice-Chancellor for reaserch GUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Effect of Tranexamic acid and Intra-abdominal Pressure on Intraoperative Blood Loss in Lumbar Laminectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138708021388N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138708021388N1</a>	Population
4058	IRCT201708308611N6	Vice-Chancellor for Research of Qazvin University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of intravenous Tranexamic Acid and sublingual Misoprostol and Oxytocin to reducing of post- cesarean hemorrhage. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201708308611N6">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201708308611N6</a>	Population
4059	IRCT201212139014N15	Vice-chancellor for Research the Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of local tranexamic acid plus phenylephrine versus phenylephrine on reduction of bleeding and improvement of surgical filed during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212139014N15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212139014N15</a>	Population
4060	IRCT201309125381N8	Vice-chancellor of Research Babol University Of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of tranexamic acid on blood loss after coronary artery bypass grafting in patients treated with clopidogrel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201309125381N8">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201309125381N8</a>	Population
4061	NCT00810030	Vifor Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: FERINJECT for Correction of Anaemia in IBD Patients, FER-IBD-COR. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00810030">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00810030</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4062	ChiCTR-INR-17013708	Wenzhou Ch. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: Tranexamic acid decreases blood loss during shoulder arthroscopy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013708">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013708</a>	Population
4063	ChiCTR-IOR-15007198	West China Hospital SU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Influence of intravenous and topical application of tranexamic acid on postoperative blood loss and VTE in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15007198">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15007198</a>	Population
4064	ChiCTR-INR-16010188	West China Hospital SU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Intravenous remedial application of tranexamic acid enhanced recovery after surgery to reduce postoperative hidden hemorrhage and inflammatory reaction-a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16010188">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16010188</a>	Population
4065	ChiCTR-IPR-17012266	West China Hospital SU. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Multiple doses of oral tranexamic acid administration reduce total blood loss in primary total hip arthroplasty:a randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012266</a>	Population
4066	ChiCTR1800015265	West China Hospital SU. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Blood Loss and Cost-Effective?of Oral vs intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015265">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015265</a>	Population
4067	ChiCTR1800015809	West China Hospital SU. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Tranexamic acid reduces blood loss in patients wit fractures of the hip: a randomized control trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015809</a>	Population
4068	ChiCTR1800016961	West China Hospital SU. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: Multiple Boluses of intravenous Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss and inflammatory After primary medial unicompartmental knee arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016961</a>	Population
4069	ChiCTR1800016960	West China Hospital SU. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: Multiple Boluses of Oral Tranexamic Acid to Reduce Hidden Blood Loss After primary medial unicompartmental knee arthroplasty Without Tourniquet: A Randomized Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016960">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016960</a>	Population
4070	ChiCTR1800017095	West China Hospital SU. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Multiple Boluses of Oral and IV Tranexamic Acid to Reduce Hidden Blood Loss After primary total hip arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017095</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4071	ChiCTR1800017565	West China Hospital SU. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Application of tranexamic acid enhanced recovery after correction surgery for spinal deformity to reduce postoperative hemorrhage: a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017565</a>	Population
4072	ChiCTR1800018558	West China Hospital SU. 2018 Okt 1. WHO ICTRP: Application of tranexamic acid enhanced recovery after Posterior hemivertebra resection for congenital scoliosis to reduce postoperative hemorrhage: a prospective randomized controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018558">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018558</a>	Population
4073	ChiCTR-INR-17013110	West China Hospital SU. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: The Efficacy of Oral Tranexamic Acid on Blood Loss in Primary Total Knee Arthroplasty with or without Tourniquet: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013110</a>	Population
4074	ChiCTR1800018100	West China School of Medicine WCHSU. 2018 Sep 3. WHO ICTRP: Multiple Boluses of Oral Tranexamic Acid (TXA) to Reduce Hidden Blood Loss After Primary Total Hip Arthroplasty using a direct anterior approach: A Randomized Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018100">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018100</a>	Population
4075	ACTRN12617000918325	Whangarei H. 2018 Jun 25. WHO ICTRP: In patients having shoulder replacement surgeries, is there any difference in giving tranexamic acid orally or intravenously for minimising bleeding during surgery?. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000918325">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000918325</a>	Population
4076	IRCT2012072910324N2	Womens Reproductive Health Research center TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012072910324N2">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012072910324N2</a>	Population
4077	ChiCTR-INR-16008134	Xi'an HH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Relationship of tranexamic acid therapy duration the hidden blood loss in PFNA treatment of intertrochanteric fracture. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008134</a>	Population
4078	CTRI/2018/05/014106	Yeshi D. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: To compare the effect of use of both intravenous and intra articular injection of tranexamic acid with only intra-articular injection of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee replacement patients in western india. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014106</a>	Population
4079	JPRN-UMIN000030812	Yokohama City University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy of Lyophilized Human Prothrombin Complex Concentrate on acute patients with hemorrhage: a single arm phase II study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030812</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4080	IRCT20180404039191N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Assesment of the effect of tranexamic acid on perioperative bleeding in patients undergoin adenotonsillectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180404039191N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180404039191N1</a>	Population
4081	IRCT2016082229481N1	Zanjan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effects of appropriate nutrition education in small groups on the laboratory values in the hemodialysis patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016082229481N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016082229481N1</a>	Population
4082	ACTRN12615001005549	Zenith Technology Corp Ltd. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of 500 mg tranexamic acid tablet against the innovator 500 mg tranexamic acid tablet conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001005549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001005549</a>	Population
4083	ChiCTR1800017563	Zhongshan Hospital XU. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: effectiveness and safety of Batroxobin, Tranexamic acid in reduction of blood loss in arthroplasty. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017563">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017563</a>	Population
<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>			
4084	2012-001336-65	CSL BG. . PharmNetBund: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672958-1-0-938748-20170619183113.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672958-1-0-938748-20170619183113.pdf</a>	Population
4085	2009-011237-27	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Behtet's patients with posterior or panuveitis treated with AIN457 vs placebo adjunctive to standard-of-care immunosuppressive therapy (SHIELD Study).	Population
4086	NCT02288897	Provectus Biopharmaceuticals I. . PharmNetBund: PV-10 Intralesional Injection vs Systemic Chemotherapy orIntralesional Oncolytic Viral Therapy for Treatment of LocallyAdvanced Cutaneous Melanoma.	Population
4087	2006-005575-17	Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division. . PharmNetBund: An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4088	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals I. . PharmNetBund: A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0092_01-2-1-266D90-20150331141721.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0092_01-2-1-266D90-20150331141721.pdf</a>	Population
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted, EU Clinical Trials Register: Start Date, International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on, PharmNet.Bund: keine Datumsangabe verfügbar.			

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-505 (ANNEXA-4 Studie, NCT02329327) nach TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<b>Studienziel</b>	
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Study in Patients With Acute Major Bleeding to Evaluate the Ability of Andexanet alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Direct and Indirect Oral Anticoagulants.</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa verabreicht als intravenöser Bolus (400 mg oder 800 mg) und nachfolgende kontinuierliche Infusion (480 mg oder 960 mg) von Andexanet alfa bei Patienten mit akuten schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin).</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Schwere Blutungen sind eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Komplikation bei der Anwendung von FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin). Bisher sind keine Medikamente für die Behandlung von akuten schweren Blutungen unter der Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Enoxaparin zugelassen. Aufgrund der fehlenden Alternativen zur Behandlung von Blutungen wird in Leitlinien der Einsatz von PPSB, aktiviertem PPSB oder rFVIIa empfohlen. Da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit dieser Medikamente vorliegen, besteht ein hoher Bedarf an Medikamenten zur Behandlung von akuten schweren Blutungen.</p> <p>Mit Andexanet alfa wurde ein Antidot entwickelt, das als modifizierte, rekombinante Form des humanen FXa-Proteins mit hoher Affinität spezifisch an direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) bindet und so deren antikoagulatorische Wirkung im Falle von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen aufhebt.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b> Bei der ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase-III Studie. Da für die Aufhebung der Antikoagulation bei akuten schweren Blutungen unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Arzneimittel zugelassen waren, wurde als</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studientyp, in Absprache mit den Zulassungsbehörden, ein einarmiges klinisches Studiendesign gewählt.</p> <p>In einer vorherigen Phase-III Studie wurde der Effekt von Andexanet alfa bei gesunden Studienteilnehmern unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Andexanet alfa innerhalb von Minuten nach der Verabreichung und während der Infusionsgabe die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufhebt.</p> <p>Das Ziel der ANNEXA-4 Studie ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa bei Patienten mit akuten schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) zu untersuchen.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Alle der nachfolgenden Kriterien müssen von den Patienten erfüllt werden, um für die ANNEXA-4 Studie geeignet zu sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient oder sein medizinischer Vertreter (oder sein gesetzlicher Bevollmächtigter) wurde ausreichend über die Art und Risiken der Studie informiert und hat vor dem Screening eine schriftliche Einwilligung unterzeichnet.</li> <li>2. Der Patient muss zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 18 Jahre alt sein.</li> <li>3. Der Patient muss eine akute schwere Blutung haben, die eine dringende Aufhebung der Antikoagulation erfordert. Eine akute schwere Blutung, die eine dringende Aufhebung der Antikoagulation erfordert, ist durch mindestens eines der folgenden Kriterien definiert:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ manifestierte akute Blutungen, die potenziell lebensbedrohlich sind, z. B. mit Anzeichen oder Symptomen eines hämodynamischen Kompromiss, wie schwere Hypotonie, schlechte Hautdurchblutung, geistige Verwirrung oder geringe Harnabgabe, die anderweitig nicht zu erklären ist</li> <li>○ manifestierte akute Blutungen, die mit einem Abfall des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl oder einem Hb-Wert <math>\leq 8</math> g/dl verbunden sind, wenn kein Baseline Hb-Wert verfügbar ist oder wenn nach der Ansicht des Prüfarztes bei Reanimation der Hb-Wert auf <math>\leq 8</math> g/dl sinken würde</li> <li>○ manifestierte akute Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ, z. B. retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial, intrakranial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom</li> </ul> </li> <li>4. Der Patient mit intrakraniellen oder intraspinalen Blutungen muss sich einer CT oder MRT unterzogen haben, um die Blutung zu diagnostizieren. Patienten mit nicht-intrakraniellen oder nicht-intraspinalen Blutungen benötigen kein CT oder MRT.</li> <li>5. Der Patient erhielt oder erhielt vermutlich eines der folgenden Antikoagulantien innerhalb von 18 Stunden vor Verabreichung von Andexanet alfa: Apixaban,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin (Dosis von Enoxaparin <math>\geq 1</math> mg/kg/Tag).</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Wenn ein Patient eines der folgenden Kriterien erfüllt, ist er/sie nicht geeignet an der ANNEXA-4 Studie teilzunehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient muss sich in weniger als zwölf Stunden einer Operation unterziehen, mit Ausnahme von minimalinvasiven Operationen/Verfahren (z. B. Endoskopie, Bronchoskopie, Zentralvenenkatheter, Trepanation).</li> <li>2. Der Patient mit intrakraniellen Blutungen weist eines der folgenden Kriterien auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glasgow-Koma-Skala <math>&lt; 7</math></li> <li>○ geschätztes intrazerebrales Hämatom-Volumen <math>&gt; 60</math> cc; bestimmt durch CT oder MRT</li> </ul> </li> <li>3. Der Patient hat eine zu erwartende Überlebensdauer von weniger als einem Monat.</li> <li>4. Der Patient hat innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss/Screening eine diagnostizierte thrombotische Erkrankung, wie venöse Thromboembolie, Myokardinfarkt, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, apoplektischen Insult, transitorische ischämische Attacke, Hospitalisierung durch instabile Angina pectoris oder schwere periphere vaskuläre Erkrankungen.</li> <li>5. Der Patient hat zum Zeitpunkt des Screenings eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock.</li> <li>6. Die Patientin ist schwanger oder stillt.</li> <li>7. Der Patient hat eines der folgenden Arzneimittel oder Blutpräparate innerhalb von 7 Tagen oder während des Screenings erhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)</li> <li>○ Dabigatran</li> <li>○ PPSB (z. B. Kcentra®) oder rfVIIa (z. B. NovoSeven®)</li> <li>○ Vollblut, Plasmafraktionen</li> </ul> Hinweis: Die Verabreichung von Thrombozyten oder Erythrozyten ist kein Ausschlusskriterium. </li> <li>8. Der Patient wurde in den letzten 30 Tagen vor dem Screening mit dem Prüfpräparat behandelt.</li> <li>9. Geplante Verabreichung von PPSBs, gefrorenem Frischplasma oder rfVIIa zwischen Screening und innerhalb von zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion.</li> </ol> <p>Die Studie wurde in 63 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>1. Screening Phase:</b> Patienten wurden für das Screening in Betracht gezogen, wenn sie die Einwilligungunterlagen der ANNEXA-4 Studie unterschrieben haben und im interaktiven Voice/Web Response System als geeignet für die Studie registriert wurden. Zu diesem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt erhielten die Patienten eine Identifikationsnummer. Patienten waren in der Studie aufgenommen, sobald sie die erste Dosis Andexanet alfa erhalten haben.</p> <p><b>2. Behandlungsphase:</b> Alle Patienten erhielten Andexanet alfa als intravenösen Bolus und anschließende kontinuierliche Infusion. Die Dosis von Andexanet alfa war abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors.</p> <p>Niedrige Dosierung: Intravenöser initialer Bolus: 400 mg Andexanet alfa mit einem Zielbereich von 30 mg/min Kontinuierliche Infusion: 480 mg Andexanet alfa mit einem Zielbereich von 4 mg/min</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• letzte Dosis des FXa-Inhibitors <math>\geq 8</math> h ODER</li> <li>• letzte Dosis des FXa-Inhibitors <math>&lt; 8</math> h UND <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rivaroxaban <math>\leq 10</math> mg</li> <li>○ Apixaban <math>\leq 5</math> mg</li> <li>○ Enoxaparin <math>\leq 40</math> mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Hohe Dosierung: Intravenöser initialer Bolus: 800 mg Andexanet alfa mit einem Zielbereich von 30 mg/min Kontinuierliche Infusion: 960 mg (8 mg/min) Andexanet alfa mit einem Zielbereich von 8 mg/min</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• letzte Dosis des FXa-Inhibitors <math>&lt; 8</math> h UND <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rivaroxaban <math>&gt; 10</math> mg</li> <li>○ Apixaban <math>&gt; 5</math> mg</li> <li>○ Enoxaparin <math>&gt; 40</math> mg</li> <li>○ Edoxaban 60 mg ODER</li> </ul> </li> <li>• unbekannter Zeitpunkt der letzten Dosis des FXa-Inhibitors</li> </ul> <p><b>3. Nachbehandlung mit Andexanet alfa:</b> Eine erneute Gabe von Andexanet alfa (Bolus und kontinuierliche Infusion; Dosisanpassung nach Dosiertabelle) wurde indiziert, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Blutung anhielt oder erneut auftrat, nachdem die initiale Andexanet alfa Verabreichung (Bolus und kontinuierliche Infusion) abgeschlossen war UND</li> <li>• der behandelnde Arzt den klinischen Verdacht hatte, dass der Patient immer noch über FXa-Inhibitor-Spiegel verfügt, die zu einer Blutung beitragen UND</li> <li>• die erneute Gabe innerhalb von 24 Stunden nach Abschluss der ersten Andexanet alfa Behandlung erfolgte</li> </ul> <p><b>4. Follow-up-Phase:</b> Die Follow-up-Visite wurde 30 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) nach der Andexanet alfa Behandlung durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa bei Patienten mit akuten schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) untersucht werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Die Analyse der Zielkriterien erfolgte in Abhängigkeit von den Endpunkten in verschiedenen Teilpopulationen der Gesamtpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety-Population: Alle Patienten, die mit Andexanet alfa behandelt wurden.</li> <li>• Efficacy-Population: Alle Patienten der Safety-Population, die die Eignungskriterien für schwere Blutungen erfüllt haben (beurteilt durch ein unabhängiges Endpoint Adjudication Committee), die eine Baseline Anti-FXa-Aktivität oberhalb des Grenzwerts hatten und bei denen mindestens ein Datenpunkt zur Post-Baseline Anti-FXa-Aktivität vorlag.</li> <li>• Efficacy-Evaluable-Population: Alle Patienten der Efficacy-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte.</li> </ul> <p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa (der Bewertungszeitraum startete 5 Minuten nach dem Ende des Bolus und endete kurz vor dem Ende der Andexanet alfa Infusion)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase</li> </ul> <p><u>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa:</u></p> <p>Die Anti-FXa-Aktivität ist ein Maß für den Grad der Antikoagulation und dient der Therapiekontrolle bei der Gabe von FXa-Inhibitoren. Im Rahmen der ANNEXA-4 Studie wurde die Veränderung der Anti-FXa-Aktivität verwendet, um die Aufhebung der Antikoagulation durch Andexanet alfa zu beurteilen. Da der Gerinnungstest zur Anti-FXa-Aktivität auf den jeweiligen FXa-Inhibitor kalibriert ist, erfolgte die Bestimmung für die einzelnen FXa-Inhibitoren. Das Wirksamkeitsziel der Studie wurde erreicht, wenn eine signifikante prozentuale Abnahme der Anti-FXa-Aktivität im Vergleich zu Baseline nachweisbar war. Die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität erfolgte mittels der Efficacy-Population und Safety-Population für die jeweilige Gesamtpopulation und für Patienten mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p><u>Erreichen einer effektiven Hämostase:</u></p> <p>Das Erreichen der Hämostase zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung wurde mittels eines objektiven Bewertungssystems erhoben, um die Hämostase für die verschiedenen Blutungstypen anhand festgelegter Kriterien zu beurteilen, wie z. B. Stillung der Blutung bei sichtbaren Blutungen, Kopf-CT und MRT bei intrakraniellen Blutungen, korrigiertes Hämoglobin und Hämatokrit bei nicht-sichtbaren</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Blutungen und klinische Bewertung bei Muskel- und Skelettblutungen (Schmerzlinderung, keine Zunahme der Schwellungen und Hämatome). Der Endpunkt Erreichen einer Hämostase wurde in Zusammenarbeit mit der FDA entwickelt und von dem CHMP der EMA bestätigt.</p> <p>Die Hämostase wurde von einem unabhängigen „Endpoint Adjudication Committee“ als „sehr gut“, „gut“, „unzureichend“ oder „fehlend“ eingestuft. Der primäre klinische Endpunkt der ANNEXA-4 Studie wurde laut Definition erreicht, wenn eine sehr gute oder gute Hämostase zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung erreicht wurde.</p> <p>Das Erreichen der Hämostase wurde mittels der Efficacy-Evaluatable-Population und Safety-Population analysiert. Um die Konsistenz dieser Ergebnisse zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit der Efficacy-Population durchgeführt, unabhängig davon, ob bei den Patienten eine Hämostase vorlag oder nicht. Für diese Analysen wurde eine unzureichende Hämostase für Patienten angenommen, die aufgrund von nicht-administrativen Gründen als nicht-auswertbar galten.</p> <p>Neben der Darstellung für die drei Gesamtpopulationen erfolgt zudem eine gesonderte Datendarstellung für Patienten mit intrakraniellen Blutungen.</p> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b></p> <p>Beurteilung des Verhältnisses zwischen der Anti-FXa-Aktivität und der Hämostase zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, um die Veränderung der Anti-FXa-Aktivität als Prädiktor für das Erreichen einer Hämostase zu etablieren.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt wurde mittels der Efficacy-Population und Safety-Population für die jeweilige Gesamtpopulation und für Patienten mit intrakraniellen Blutungen untersucht.</p> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <p>Die folgenden zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden explorativ erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen der Hämostase für sichtbare und muskuloskelettal nicht-sichtbare Blutungen eine Stunde nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion (nur Patienten mit sichtbaren und muskuloskelettal nicht-sichtbaren Blutungen vor Verabreichung von Andexanet alfa wurden einbezogen).</li> <li>• Erreichen der Hämostase für sichtbare und muskuloskelettal nicht-sichtbare Blutungen 4 Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion (nur Patienten mit sichtbaren und muskuloskelettal nicht-sichtbaren Blutungen vor Verabreichung von Andexanet alfa wurden einbezogen).</li> <li>• Anzahl an Patienten, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion Erythrozyten eine oder mehrere Transfusionen erhalten haben.</li> <li>• Patienten, die Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban eingenommen haben: Abnahme der freien Fraktion des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FXa-Inhibitoren nach Ende des Andexanet alfa Bolus, nach Ende der Andexanet alfa Infusion sowie 4 Stunden, 8 Stunden und zwölf Stunden nach dem Ende der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient, die von Beginn des Andexanet alfa Bolus bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Infusion durchgeführt wurden.</li> <li>• Verwendung von in der Studie nicht zugelassenen Blutprodukten und/oder Hämostatika: Die Erhebung erfolgte von Beginn bis zwölf Stunden nach dem Ende der Andexanet alfa Behandlung im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen nach der Andexanet alfa Behandlung. Erneute Blutungen sind wie folgt definiert: Blutungen, die an derselben anatomischen Stelle bei Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der initialen Andexanet alfa Behandlung und nach einer anfänglich guten/sehr guten Hämostase auftreten.</li> <li>• Aufhebung der Antikoagulation, gemessen anhand von Parametern der Thrombinbildung (mit endogenem Thrombinpotenzial als primäres Maß) sowohl für Tissue Factor-initiated assays als auch non-Tissue Factor-initiated assays: Die Erhebung erfolgte nach Ende des Andexanet alfa Bolus, nach Ende der Andexanet alfa Infusion, vier Stunden, acht Stunden, zwölf Stunden, 18 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung sowie zur Follow-up-Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Tissue Factor Pathway Inhibitor-Konzentration (frei und gesamt): Die Erhebung erfolgte nach Ende der Andexanet alfa Infusion, vier Stunden, acht Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa sowie zur Follow-up-Visite an Tag 30 im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung der Glasgow-Koma-Skala zu Baseline nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Behandlung mit Andexanet alfa (nur bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen)</li> <li>• Veränderung der modifizierten Rankin-Skala nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage nach der Andexanet alfa Behandlung im Vergleich zu Baseline (nur bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen)</li> <li>• Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tage im Vergleich zu Baseline (nur bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen)</li> </ul> <p>Die Bestimmung der explorativen Endpunkte erfolgte, sofern nicht anders angegeben, in der Efficacy-Population. Die Erhebung des Auftretens einer erneuten Blutung erfolgte anhand der Safety-Population.</p> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche UE</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche SUE</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> <li>• UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer/lebensbedrohlich/tödlich)</li> <li>• UE, die zum Studienabbruch führen</li> <li>• UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen</li> <li>• UE, die zum Tod führen</li> <li>• alle UE von besonderem Interesse</li> <li>• Todesfälle gesamt</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• klinische Labormessungen</li> <li>• thrombotische Ereignisse</li> <li>• Antikörper gegen Andexanet alfa, FX, FXa, neutralisierende Antikörper</li> </ul> <p>Die sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden in der Safety-Population untersucht. Die Erhebung erfolgte vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung, zwölf Stunden und 72 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa sowie zur Follow-up-Visite an Tag 30.</p> <p><b>Weitere Datenerhebung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• blutungsbedingte diagnostische und therapeutische Verfahren</li> <li>• Begleitmedikationen</li> <li>• Volumen von Kolloid und Kristalloid</li> <li>• Zeit in der Notaufnahme, Intensivstation/Intensivpflege, Krankenhaus oder als stationärer Patient</li> <li>• Echokardiogramm (bei perikardialen Blutungen)</li> </ul> <p>Die weiteren Datenerhebungen erfolgten in der Efficacy-Population und Safety-Population vor Beginn bis zum Ende der Behandlung mit Andexanet alfa.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die Fallzahlbestimmung der einzelnen Populationen basiert auf einer erwarteten Ansprechrate (Erreichen der Hämostase) in der Efficacy-Evaluable-Population.</p> <p>Um mit einer 80 %-igen Power eine Hämostase von über 50 % in der Efficacy-Evaluable-Population zu erreichen, wurde eine Fallzahl von mindestens 162 Patienten in der Efficacy-Evaluable Population bestimmt. Auf Basis dieser Fallzahl wurde eine Stichprobengröße von mindestens 350 Patienten in der Safety-Population festgelegt. Die Stichprobengröße wurde unter folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etwa 30 % der Safety-Population haben eine Baseline Anti-FXa-Aktivität von &lt; 75 ng/ml (0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie mit Enoxaparin) und werden damit nicht in der Analyse der primären Endpunkte einbezogen</li> <li>• bis zu 5 % der Patienten weisen eine fehlende Hämostase auf, die nicht auf die Behandlung mit Andexanet alfa zurückzuführen ist</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens 120 auswertbare Patienten mit intrakraniellen Blutungen sollen eingeschlossen werden, um umfassende Ergebnisse in dieser Patientengruppe zu erhalten</li> </ul> <p>Mit einer Stichprobengröße von 162 Patienten in der Efficacy-Evaluable Population und 350 Patienten in der Safety-Population können auch umfangreiche Sicherheitsdaten erhoben werden.</p> <p>Eine separate Fallzahlberechnung für die Efficacy-Population erfolgte nicht.</p> <p><b>Finale Analyse:</b> Der Datenschnitt erfolgte am 28. November 2019 bei 352 eingeschlossenen Patienten.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>In die Studienpopulation wurden Patienten mit akuten und schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitoren aufgenommen.</p> <p>Es handelte sich um eine nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Andexanet alfa behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelte sich um eine nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Andexanet alfa behandelt.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b> Patient</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b>Deskriptive Statistik:</b></p> <p>Für kontinuierliche Daten wurde die Anzahl der Beobachtungen, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum sowie das 95 %-KI der Beobachtungen berechnet.</p> <p>Für binäre Daten wurden die Anzahl der Beobachtungen, Anzahl der Ereignisse, Prozente der Ereignisse und das 95 %-KI berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiges Signifikanzniveau (<math>\alpha = 0,05</math>) wurde verwendet. Alle KI wurden zweiseitig und als 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Es wurde keine Adjustierung nach Kovariaten vorgenommen.</p> <p><b>Analyse der primären Endpunkte:</b></p> <p>Die zwei Ziele wurden sequenziell getestet, wobei nur Entscheidungen zum zweiten Ziel getroffen wurden, wenn das erste Ziel erreicht wurde.</p> <p>1. Ziel: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die Berechnung erfolgte für jeden Patienten wie folgt: prozentuale Veränderung = <math>100 \times (\text{Nadir Anti-FXa-Aktivität} - \text{Baseline Anti-FXa-Aktivität}) / \text{Baseline Anti-FXa-Aktivität}</math></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ das verteilungsfreie, zweiseitige 95 %-KI wurde für den Median der prozentualen Veränderung berechnet, da erwartet wurde, dass die Daten nicht normal verteilt sind. Wenn das KI den Median 0 nicht ausschließt, wurde das primäre Ziel erreicht.</li> </ul> <p>2. Ziel: Erreichen der Hämostase (zwölf Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ der Anteil an Patienten mit einer sehr guten oder guten Hämostase sowie das exakte 95 %-KI wird dargestellt</li> <li>○ zur Überprüfung des Wirksamkeitsziels der Studie (Anteil der Patienten mit sehr guter oder guter Hämostase ist statistisch signifikant höher als 50 %) wurde das binomische KI berechnet und anschließend überprüft, dass es nur Punkte über 0,5 enthält; zudem wurde der einseitige p-Wert aus dem Binomialtest berechnet, bei dem die untere Grenze des KI höher ist als 50 %</li> </ul> <p><b>Analyse des sekundären Endpunktes:</b>  Beurteilung des Verhältnisses zwischen der Anti-FXa-Aktivität und der Hämostase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Analyse erfolgte anhand der Rohwerte</li> <li>• nicht-normalverteilte Werte (Beurteilung basierend auf Boxplots) wurden logarithmiert</li> <li>• Rohwerte und logarithmierte Werte <math>\leq 0</math> sowie fehlende Werte wurden von der Analyse ausgeschlossen</li> <li>• fehlende Werte aufgrund von nicht-administrativen Gründen wurden als Therapieversagen klassifiziert und nicht ausgewertet</li> <li>• eine Responderanalyse und die Wahrscheinlichkeit der Responderanalyse wurden unter Verwendung der logistischen Regression durchgeführt</li> <li>• deskriptive Statistiken, Odds Ratios mit 95 %-KI und der Wald Chi-Quadrat p-Wert werden dargestellt</li> <li>• die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUC unter ROC) mit dem 95 %-KI wird als Forest-Plot, ROC-Diagramm und als Wahrscheinlichkeitsdiagramm dargestellt. Eine AUC von weniger als 0,5 zeigt an, dass die Änderung der Anti-FXa-Aktivität das Erreichen der Hämostase nicht vorhersagt. Eine AUC von mindestens 0,7 weist auf einen Zusammenhang hin, der für die Vorhersage des Erreichens der Hämostase nützlich ist. Alle Analysen wurden anhand der Efficacy-Population durchgeführt. Dabei wurden alle Patienten ausgeschlossen, die die FXa-Inhibitoren Edoxaban und Enoxaparin erhalten haben. Weiterhin wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen am Ende des Bolus und der kontinuierlichen Infusion keine FXa-Evaluierung vorhanden war.</li> </ul> <p><b><u>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte:</u></b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei der Darstellung der Nebenwirkungen wird die Gesamtrate aller aufgeführten UE sowie die UEs nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) dargestellt</li> <li>• zusätzliche wurden folgende Angaben erhoben: Tag des Beginns und Ende des Ereignisses relativ zur ersten Gabe von Andexanet alfa, Dauer des Auftretens, Schweregrad und Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament, SUE Klassifikation (therapiebedingt/nicht-therapiebedingt), therapeutische Maßnahmen, Ausgang dieser Maßnahmen</li> </ul> <p><b><u>Subgruppenanalysen:</u></b> Für die primären und sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Abstammung, Alter, FXa-Inhibitor, Blutungsstelle, Dosis von Andexanet alfa, Region, renale Funktion, Andexanet alfa Generation, Edoxaban Patienten mit einer Baseline Anti-FXa-Aktivität &gt; 40 ng/ml.</p> <p><b><u>Interimsanalyse:</u></b> Formale Interimsanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit von Andexanet alfa wurden nicht im Protokoll vorgegeben. Jedoch wurden periodische Sicherheitszusammenfassungen von mindestens einem Jahr, einschließlich einem halbjährlichen Data Safety Monitoring Board-Review und einem jährlichen Development Safety Update Report durchgeführt. Darüber hinaus wurden beschreibende Angaben zur Wirksamkeit und/oder Sicherheit für regulatorische Zwecke/Anforderungen vorgelegt. Datenschnitte für Veröffentlichungen und Kongresspräsentation wurden ebenfalls durchgeführt.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><b><u>Screening:</u></b> n = 375 Patienten</p> <p><b><u>Behandlungsphase:</u></b> Safety-Population: n = 352 Patienten Efficacy-Population: n = 254 Patienten Efficacy-Evaluable-Population: n = 249 Patienten</p> <p><b>Gründe für den Ausschluss aus der Studie:</b></p> <p><b><u>Safety-Population:</u></b> Ausgeschlossene Patienten: 23/375 (6,1 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien: 9/375 (2,4 %)</li> <li>• Aufweisen von Ausschlusskriterien: 4/375 (1,1 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 2/375 (0,5 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 6/375 (1,6 %)</li> <li>• andere Gründe: 2/375 (0,5%)</li> </ul> <p><b><u>Efficacy-Population:</u></b> Ausgeschlossene Patienten: 98/352 (27,8 %)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-FXa-Aktivität unterhalb des Effektivitätsgrenzwerts (&lt; 75 ng/ml; 0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin): 71/352 (20,2 %)</li> <li>• fehlende Baseline Anti-FXa-Aktivität: 11/352 (3,1 %)</li> <li>• Nicht-Erfüllung der Eignungskriterien für schwere Blutungen: 11/352 (3,1 %)</li> <li>• Nicht-Erfüllung der Eignungskriterien für schwere Blutungen und Anti-FXa-Aktivität unterhalb des Effektivitätsgrenzwerts (&lt; 75 ng/ml; 0,25 IU/ml bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin): 5/352 (1,4 %)</li> </ul> <p><u>Efficacy-Evaluable-Population:</u>  Ausgeschlossene Patienten: 5/254 (2,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämostase aus administrativen Gründen nicht-auswertbar: 5/254 (2,0 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interventioneller Eingriff innerhalb von zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa: 2/254 (0,8 %)</li> <li>○ fehlende Erfassung der Hämostase: 2/254 (0,8 %)</li> <li>○ Widerruf der Einwilligung: 1/254 (0,4 %)</li> </ul> </li> </ul>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Studie hat im Januar 2015 begonnen. Die Studie ist laufend (Stand August 2019). Der finale Datenschnitt erfolgte am 28. November 2018. Das voraussichtliche Ende der Studie ist 2022. Das Follow-up betrug 30 Tage (± 7 Tage).
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika)	<p><b>Safety-Population (n = 352):</b></p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 77,4 (10,80)</li> <li>• Median (Min-Max): 79,0 (24,0-97,0)</li> </ul> <p><u>Alterskategorie (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre: 38 (10,8 %)</li> <li>• 65 – 75 Jahre: 95 (27,0%)</li> <li>• &gt; 75 Jahre: 219 (62,2 %)</li> </ul> <p><u>Geschlecht (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 165 (46,9 %)</li> <li>• männlich: 187 (53,1 %)</li> </ul> <p><u>Ethnizität (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner: 327 (92,9 %)</li> <li>• Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner 14 (4,0 %)</li> <li>• unbekannt/fehlend: 11 (3,1 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß: 307 (87,2 %)</li> <li>• Schwarz oder Afroamerikaner: 29 (8,2 %)</li> <li>• andere: 7 (2,0 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlend: 9 (2,6 %)</li> </ul> <p><u>Region (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordamerika: 212 (60,2 %)</li> <li>• Europa: 140 (39,8 %)</li> </ul> <p><u>FXa-Inhibitor (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 194 (55,1 %)</li> <li>• Rivaroxaban: 128 (36,4 %)</li> <li>• Edoxaban: 10 (2,8 %)</li> <li>• Enoxaparin: 20 (5,7 %)</li> </ul> <p><u>Blutungstyp (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Blutungen: 90 (25,6 %)</li> <li>• intrakranielle Blutungen: 227 (64,5 %)</li> <li>• andere Blutungen: 35 (9,9 %)</li> </ul> <p><u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 27,0 (5,92)</li> <li>• Median (Min-Max): 26,1 (14,7-56,6)</li> </ul> <p><u>Vorhofflimmern</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 286 (81,3 %)</li> <li>• nein: 66 (18,7 %)</li> </ul> <p><u>Hypertonie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 277 (78,7 %)</li> <li>• nein: 75 (21,3 %)</li> </ul> <p><u>venöse Thromboembolien (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 87 (24,7 %)</li> <li>• nein: 265 (75,3 %)</li> </ul> <p><u>tiefe Venenthrombose (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 67 (19,0 %)</li> <li>• nein: 285 (81,0 %)</li> </ul> <p><u>Lungenembolie (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 41 (11,6 %)</li> <li>• nein: 311 (88,4 %)</li> </ul> <p><u>kongestive Herzinsuffizienz (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 71 (20,2 %)</li> <li>• nein: 281 (79,8 %)</li> </ul> <p><u>Schlaganfall (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 69 (19,6 %)</li> <li>• nein: 238 (80,4 %)</li> </ul> <p><u>Herzinfarkt (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 48 (13,6 %)</li> <li>• nein: 304 (86,4 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>transitorische ischämische Attacke (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 25 (7,1 %)</li> <li>• nein: 327 (92,9 %)</li> </ul> <p><u>schwere periphere Gefäßerkrankung (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 17 (4,8 %)</li> <li>• nein: 335 (95,2 %)</li> </ul> <p><b>Efficacy-Population (n = 254):</b></p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 77,1 (11,15)</li> <li>• Median (min-max): 79,0 (24-97)</li> </ul> <p><u>Alterskategorie (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre: 29 (11,4 %)</li> <li>• 65 – 75 Jahre: 68 (26,8%)</li> <li>• &gt; 75 Jahre: 157 (61,8 %)</li> </ul> <p><u>Geschlecht (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 125 (49,2 %)</li> <li>• männlich: 129 (50,8 %)</li> </ul> <p><u>Ethnizität (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner: 238 (93,7 %)</li> <li>• Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner 9 (3,5 %)</li> <li>• unbekannt/fehlend: 7 (2,8 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß: 222 (87,4 %)</li> <li>• Schwarz oder Afroamerikaner: 21 (8,3 %)</li> <li>• andere: 5 (2,0 %)</li> <li>• fehlend: 6 (2,4 %)</li> </ul> <p><u>Region (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordamerika: 151 (59,4 %)</li> <li>• Europa: 103 (40,6 %)</li> </ul> <p><u>FXa-Inhibitor (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 134 (52,8 %)</li> <li>• Rivaroxaban: 100 (39,4 %)</li> <li>• Edoxaban: 4 (1,6 %)</li> <li>• Enoxaparin: 16 (6,3 %)</li> </ul> <p><u>Blutungstyp (n/%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Blutungen: 62 (24,4 %)</li> <li>• intrakranielle Blutungen: 171 (67,3 %)</li> <li>• andere Blutungen: 21 (8,3 %)</li> </ul> <p><u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 27,0 (6,21)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Median (Min-Max): 26,0 (14,7-56,6)</li> </ul>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Andexanet alfa.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Die Studienergebnisse aller Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt haben, wurden ausgewertet. Safety-Population: 352 Patienten Efficacy-Population: 254 Patienten Efficacy-Evaluable-Population: 249 Patienten
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<b>Ergebnisse:</b> Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	-
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen während des 30-tägigen Sicherheitsfollow-up (n/N, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE: 250/352 (71,0%)</li> <li>SUE: 144/352 (40,9 %)</li> <li>UE, nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> <li>leichte UE: 137/352 (38,9 %)</li> <li>moderate UE: 113/352 (32,1 %)</li> <li>schwere UE: 57/352 (16,2 %)</li> <li>lebensbedrohliche UE: 34/352 (9,7 %)</li> <li>tödliche UE: 54/352 (15,3 %)</li> </ul> </li> <li>UE von besonderem Interesse: 35/352 (9,9 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>schwerwiegende Infusionsreaktion: 1/352 (0,2 %)</li> <li>thrombotische Ereignisse: 34/352 (9,7 %)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse waren: tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkt, Lungenembolie, zerebrovaskulärer Unfall, eine transitorische ischämische Attacke</p> </li> <li>UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen: 2/352 (0,6 %)</li> <li>UE, die zum Tod führen: 54/352 (15,3 %)</li> </ul> <p>Eine detaillierte Darstellung der UEs befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.4.</p>
	<b>Diskussion</b>	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 13 des Studienberichts dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Andexanet alfa wird stationär als intravenöser Bolus mit anschließender kontinuierlichen Infusion verabreicht.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1).

a: nach TREND (39)

Quelle: Studienprotokoll zur ANNEXA-4 Studie (4), Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (6), Statistischer Analysenplan zur ANNEXA-4 Studie (21).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

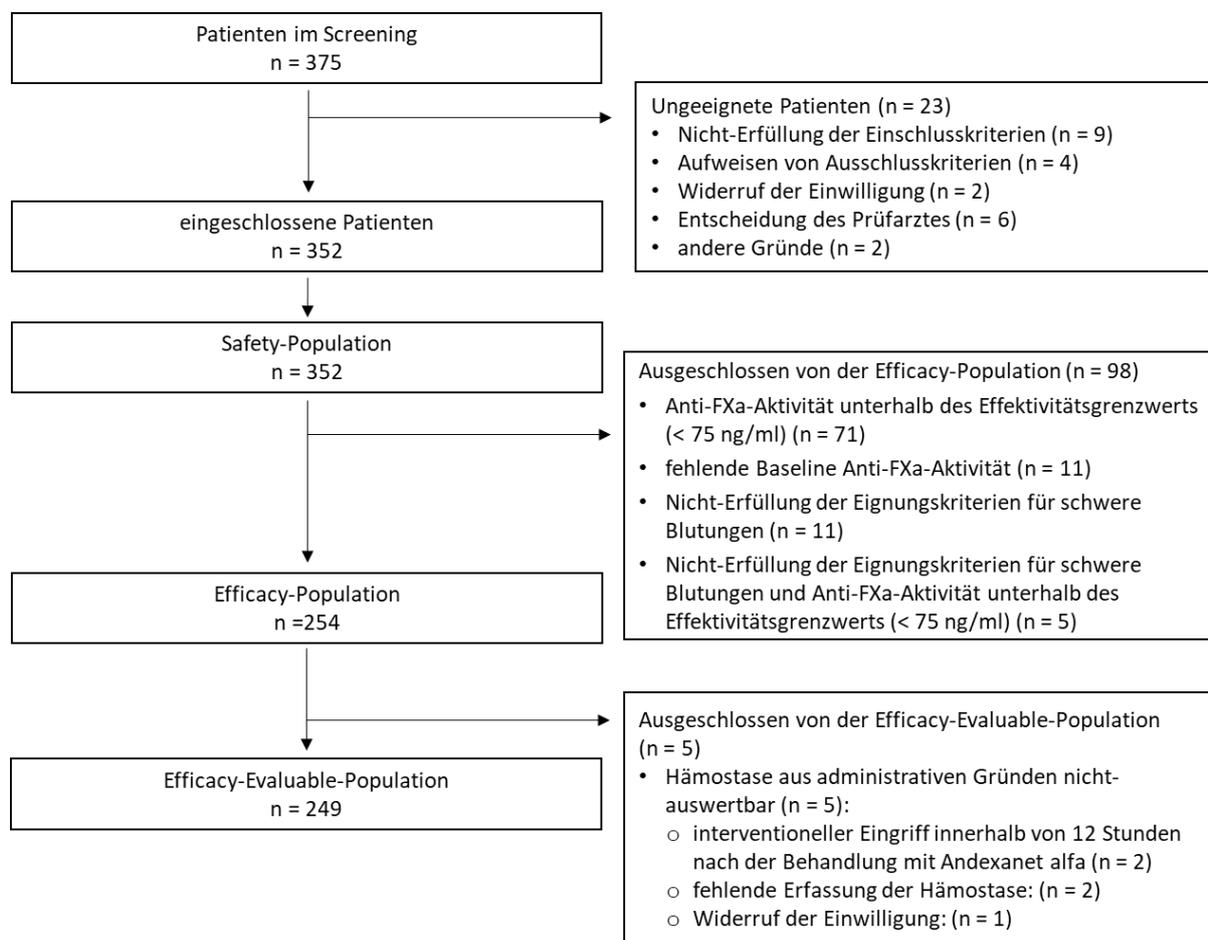


Abbildung 4-8: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Allison et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b></p> <p>Ziel: Das Ziel der Studie ist die Untersuchung des prozentualen Anteils an Patienten, welche durch die Behandlung mit 4-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentrate (4F-PPSB) in einer Konzentration von 35 Einheiten/kg eine Hämostase erreichten. Der primäre Endpunkt der Studie war die Bewertung des Effekts des 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) auf die Progression der Blutung mittels Computertomographie (CT).</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie von Patienten mit schweren Blutungen. Die Patienten wurden in dem Level 1 Traumazentrum des Memorial Hermann – Texas Medical Center zwischen dem 1. Mai 2013 und dem 15. Juni 2015 zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitors mit 4-Faktor PPSB in einer Konzentration von 35 Einheiten/kg behandelt.</p> <p>Ergebnisse: Es wurden 33 Patienten in die Studie aufgenommen und 31 Patienten für die finale Analyse berücksichtigt. Das durchschnittliche Alter (Standardabweichung) betrug 73 (14,8) Jahre und 54,5 % der Patienten waren weiblich. Von den 33 Patienten hatten 13 Patienten ein Schädel-Hirn-Trauma, neun Patienten zeigten aneurysmatische Subarachnoidalblutungen, acht Patienten erlitten intrazerebrale Blutungen und jeweils ein Patient wurde vorstellig aufgrund von gastrointestinalen Blutungen, einem Hämatom mit aktiver Extravasation bzw. intraabdominalen Blutungen. Der am häufigsten eingenommene FXa-Inhibitor war Rivaroxaban (81,8 %). Insgesamt erreichten 83,8 % der Patienten durch die Behandlung mit 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) eine Hämostase. Eine Progression der Blutung wurde bei vier Patienten mittels wiederholter CT erfasst und ein Patient zeigte eine anhaltende postoperative Blutung. Es wurden keine thrombotischen Ereignisse berichtet.</p> <p>Schlussfolgerung: Niedrig dosiertes 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) erzeugte bei der Mehrheit der Patienten eine Hämostase. Die eingesetzte Konzentration von 4F-PPSB kann eine effektive Dosierung zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen FXa-Inhibitor bei Patienten mit klinisch relevanten Blutungen sein.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b></p> <p>Direkte orale Antikoagulantien, wie z. B. Rivaroxaban, bieten praktische Vorteile gegenüber Warfarin für die langfristige Antikoagulation zur Behandlung und Prävention von thrombotischen Ereignissen. Nachteile von direkten oralen Antikoagulantien waren bis vor kurzem das Fehlen von spezifischen Antidots zur Aufhebung der Antikoagulation im Falle von schweren Blutungen sowie Schwierigkeiten bei der Einstellung des Ausmaßes der Antikoagulation. Im Oktober 2015 wurde Idarucizumab (Praxbind) für die Aufhebung von Dabigatran-assoziierten Blutungen zugelassen, gefolgt von der Zulassung von Andexanet alfa (Andexxa) im Mai 2018 für die Aufhebung von Apixaban- und Rivaroxaban-assoziierten Blutungen. Aufgrund des Fehlens von spezifischen Antidots für direkte FXa-Inhibitoren wird 4F-PPSB zur Aufhebung des antikoagulierenden Effekts eingesetzt. 4F-PPSB wird häufig in einer Konzentration von 50 Einheiten/kg eingesetzt, es besteht jedoch kein Konsens über die optimale Konzentration aufgrund der begrenzten Studienlage.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Die vorliegende Studie untersucht die Wirksamkeit von 4F-PPSB in einer niedrigen Konzentration von 35 Einheiten/kg bei Patienten mit schweren Blutungen, welche zuvor mit direkten FXa-Inhibitoren zur Antikoagulation behandelt wurden.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob eine geringe Dosis von 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) bei Patienten mit schweren Blutungen zu einer Hämostase führt</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive Beobachtungsstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 medizinisches Zentrum in den USA (Level 1 Traumazentrum des Memorial Hermann – Texas Medical Center)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse von geeigneten Patienten, die zwischen dem 1. Mai 2013 und dem 15. Juni 2015 in dem medizinischen Zentrum behandelt wurden</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen, welche in dem medizinischen Zentrum zwischen dem 1. Mai 2013 und dem 15. Juni 2015 mit 4F-PPSB in einer Konzentration von 35 Einheiten/kg zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen direkten FXa-Inhibitor behandelt wurden</li> <li>• Eine schwere Blutung war definiert durch eines der nachfolgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lebensbedrohliche oder potenziell lebensbedrohliche Blutung, welche eine Notoperation oder einen invasiven Eingriff erfordert</li> <li>○ akute Blutungen, assoziiert mit einem Absinken der Hämoglobinkonzentration um <math>\geq 2</math> g/dl im Vergleich zu Baseline innerhalb der ersten 48 Stunden</li> <li>○ Blutungen, welche eine Transfusion mit Blutprodukten erfordern</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• inhaftierte Patienten</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden mittels Abrechnungsdaten von 4F-PPSB identifiziert</li> </ul>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ereignisgesteuerte Akutbehandlung</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>eine Dosis 4F-PPSB (35 U/kg). Dosis wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg gedeckelt; die berechnete Dosis wurde <math>\pm 10\%</math> auf die nächst verfügbare Packungsgröße gerundet</li> <li>weitere Dosen an 4F-PPSB (35 U/kg) zum Erreichen einer Hämostase erforderten die Zustimmung eines Hämatologen</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b> k. A.</p> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stabiles Röntgenbild nach der Verabreichung mit 4F-PPSB</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Bluttransfusionen</li> <li>die Indikationen für Transfusionen mit Erythrozyten wurde nicht standardmäßig dokumentiert; in den meisten Fällen hatten die Patienten anhaltende Blutungen oder eine Anämie im Zusammenhang mit dem ursprünglichen Blutungsereignis</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an thrombotischen Ereignissen, die in Zusammenhang mit der 4F-PPSB-Gabe stehen</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> nicht zutreffend</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4F-PPSB-Gabe basierend auf dem Patientengewicht</li> </ul> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Hämostase war definiert als stabiles radiographisches Bild nach der Behandlung mit 4F-PPSB. Die Bewertung einer Hämostase erfolgte anhand des radiologischen Abschlussberichts</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik bewertet: Mittelwert (Standardabweichung, StD) für normalverteilte Daten, Median (Interquartilabstand, IQR) für nicht-parametrische oder nicht-normalverteilte Daten</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen</li> <li>• 31 Patienten wurden in der finalen Analyse berücksichtigt <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Patienten wurden von der Analyse des primären Endpunktes ausgeschlossen</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rücktritt von der Betreuung</li> <li>• Unvermögen zur Bestimmung der Wirksamkeit des Arzneimittels</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Rasse</li> <li>• Blutungstyp</li> <li>• Anamnese</li> <li>• APACHE II-Score</li> <li>• Glasgow-Koma-Score</li> <li>• Chirurgische Eingriffe</li> <li>• Medikation mit direkten FXa-Inhibitoren</li> <li>• antithrombozytäre Therapie zu Hause</li> <li>• Indikation zur Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Patienten (15 %) sind gestorben</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 Patienten (83,8 %) erreichten eine Hämostase nach der Behandlung mit 4F-PPSB</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Patienten (21,2 %) erhielten Transfusionen mit 1 bis 2 Einheiten an Erythrozyten</li> <li>• 1 Patient erhielt eine Transfusion mit 4 Einheiten an Erythrozyten</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	Thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum): <ul style="list-style-type: none"> <li>es wurden keine thrombotischen Ereignisse berichtet, welche in einem Zusammenhang mit der Behandlung mit 4F-PPSB stehen.</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	<b>Progression der Blutung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 Patienten zeigten eine Progression der Blutung</li> <li>1 Patient zeigte eine anhaltende postoperative Blutung</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
<b>17</b>	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Behandlung mit 4F-PPSB (35 Einheiten/kg) scheint bei der Mehrheit der Patienten eine Hämostase zu erzeugen.</li> </ul>
Einschränkungen	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringe Anzahl an Patienten.</li> <li>retrospektive, nicht-vergleichende Studie.</li> <li>Schwierigkeiten bei der Ermittlung der letzten Dosis der jeweiligen direkten oralen Antikoagulantien</li> <li>Untersuchung auf thrombotische Ereignisse erfolgte ausschließlich bei klinischer Indikation und wurde nicht routinemäßig mittels Röntgenanalyse erfasst</li> <li>das Ausmaß der Antikoagulation wurde nicht ermittelt</li> </ul>
Interpretation	
<b>20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eine reduzierte Dosis von 35 Einheiten/kg an 4F-PPSB ist effektiv zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von FXa-Inhibitoren bei Patienten mit einer klinisch signifikanten Blutung</li> </ul>
Übertragbarkeit	
<b>21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zur Bestätigung der Studienergebnisse sollte eine größer angelegte Studie durchgeführt werden.</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
<b>22</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Autoren erhielten keine finanzielle Unterstützung für die Forschung, Autorenschaft und/ oder Publikation dieses Artikels.</li> </ul>
a: nach STROBE (40) Quelle: Allison et al. (41). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Arachchillage et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Ziel: Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) zur Kontrolle schwerer Blutungen bei Patienten, die mit den Antikoagulantien Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin behandelt werden. Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die individuelle Patientendaten von 344 Patienten mit schweren Blutungen über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren (Januar 2016 - April 2018) an einem Krankenhaus in UK analysiert. Ergebnisse: Die mediane PPSB-Dosis [Spanne] über die gesamte Studienpopulation betrug 2000 Einheiten [1000 – 4500 Einheiten]. Intrakranielle Blutungen stellten die häufigste Indikation (137/344; 39,8 %) für die Behandlung mit PPSB dar, gefolgt von gastrointestinalen Blutungen (93/344; 27 %). Intrakranielle Blutungen traten im Vergleich häufiger bei Patienten, die mit Rivaroxaban (62,5 %) oder Apixaban (52,5 %) behandelt wurden, als bei Warfarin-behandelten Patienten auf (34,5 %); p = 0,002. Viszerale Blutungen traten hingegen häufiger bei Warfarin-behandelten Patienten (24,2 %) als bei Rivaroxaban- (5 %) oder Apixaban-behandelten Patienten (10 %) auf; p = 0,003. Die medianen Rivaroxaban- bzw. Apixaban-Serumkonzentrationen betrugen 230 ng/ml [47 - 759 ng/ml] bzw. 159 ng/ml [45 - 255 ng/ml]. Die mediane International Normalised Ratio prä- und post-PPSB-Gabe in Warfarin-behandelten Patienten war 3,4 [1,9 - 15,4] und 1,2 [1,0 - 1,9]. Die Verwendung von Blutprodukten war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die 30 Tage-Mortalität und die Rate erneuter Blutungen bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen betrug 35 % (p = 0,50) bzw. 18 % (p = 0,90), ohne dass Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet wurden. Innerhalb von 30 Tagen traten bei 4,1 % der Patienten Thrombosen auf; es lag kein Unterschied zwischen den Gruppen vor. Zwei von 91 Patienten mit intrakraniellen Blutungen (2,2 %) (beide mit Warfarin behandelt) hatten einen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach PPSB-Gabe. Fazit: Es gibt keinen Unterschied in der Sicherheit (Thrombosen) oder Wirksamkeit (30 Tage-Mortalität, erneute Blutungen) bei der Verwendung von PPSB bei Patienten mit schweren Blutungen, die mit Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin behandelt werden.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Die direkten oralen Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban werden vielfältig eingesetzt und haben sich zu den bevorzugten Erstlinientherapie der Antikoagulantien entwickelt. Das Auftreten von Blutungen (z. B. intrakraniell, gastrointestinal) stellt die häufigste Komplikation der Behandlung dar. Daher ist die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung für die Behandlung schwerer Blutungen von hoher Bedeutung. Eine der wichtigsten Behandlungsmethoden stellt die intravenöse Gabe von PPSB dar. Durch die Gabe von PPSB kann jedoch das hämostatische Gleichgewicht gestört werden, was zu einem verstärkten Auftreten thrombotischer Ereignisse führen kann.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Um die Wirksamkeit und Sicherheit von PPSBs in der Aufhebung der Antikoagulation von Rivaroxaban und Apixaban zu untersuchen, wurden 344 Patienten mit schweren Blutungen in einem Lehrkrankenhaus mit zwei Notaufnahmeeinrichtungen und einer Station für Schlaganfallpatienten eingeschlossen. Dafür wurden die elektronischen Patientenkrankenakten zwischen Januar 2016 und April 2018 ausgewertet.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Die vorliegende Studie untersucht die Wirksamkeit (30 Tage-Mortalität, erneute Blutungen) und Sicherheit (Thrombosen) von 4-Faktor (4F)-PPSB in der Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban und Rivaroxaban im Vergleich zu dem am häufigsten verwendeten Vitamin-K-abhängigen Antagonisten Warfarin.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive monozentrische Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Krankenhaus in UK (Imperial College London)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: Januar 2016</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: April 2018</li> <li>• Follow-up: k. A.</li> <li>• retrospektive Auswertung elektronischer Patientenakten von PPSB-behandelten Patienten eines</li> <li>• eine Auflistung der PPSB-behandelten Patienten innerhalb dieses Zeitraums erfolgte durch den zuständigen Bluttransfusionsdienst</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schweren Blutungen, die PPSB zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin erhielten</li> <li>• Klassifikation schwerer Blutungen bei nicht-chirurgiebedürftigen Patienten erfolgten im klinischen Versorgungsalltag anhand der Definitionen der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Studie nicht geprüft und bewertet <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nicht-intrakranielle Blutungen wurden anhand des Hämoglobinspiegel, der Transfusion von Blutprodukten, der Intervention oder des chirurgischen Eingriffs zur Blutungsstillung, der Administration anderer hämostatischer Arzneimittel vor oder nach PPSB-Gabe charakterisiert</li> <li>○ intrakranielle Blutungen wurden anhand von computertomografischen Aufnahmen des Kopfes, der Veränderung des neurologischen Status des Patienten und der Erforderlichkeit weiterer PPSB-Gaben charakterisiert</li> </ul> </li> <li>• die Klassifikation intrakranieller Blutungen erfolgte anhand von computertomografischen (CT) Aufnahmen des Kopfes und der Veränderung des neurologischen Status der Patienten</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die PPSB vor einem chirurgischen Eingriff erhielten</li> <li>• Patienten, die PPSB nicht aufgrund von Blutungen unter Therapie von Antikoagulation erhielten</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Variablen	
7	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 48 Stunden und 30 Tagen)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ereignisgesteuerte Akutbehandlung</li> <li>• mediane Dosis von PPSB <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gesamte Studienpopulation: 2000 Einheiten [1000 – 4500 Einheiten]</li> <li>○ Apixaban-behandelte Patienten: 25,0 Einheiten/kg [18,5 – 43,0 Einheiten/kg]</li> <li>○ Rivaroxaban-behandelte Patienten: 26,8 Einheiten/kg [16,7 – 50,0 Einheiten/kg]</li> <li>○ Warfarin-behandelte Patienten: 25,8 Einheiten/kg [16,8 – 44,3 Einheiten/kg]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• demografische Patientencharakteristika</li> <li>• Art des Antikoagulans und Indikation für die Behandlung</li> <li>• Begleitbehandlung mit antithrombozytären Arzneimitteln oder nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAID)</li> <li>• Dauer des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• Auftreten und Lokalisation der schweren Blutungsereignisse</li> <li>• Auftreten thrombotischer Ereignisse</li> <li>• Auftreten erneuter Blutungen</li> <li>• 30 Tage-Mortalität</li> <li>• Laborparameter (Apixaban- und Rivaroxabanspiegel, Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogenspiegel, Serumkreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>30 Tage-Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Todesfällen innerhalb von 30 Tagen</li> <li>• die Todesursache wurde den medizinischen Aufzeichnungen des behandelnden Arztes in den elektronischen Patientenakten entnommen</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusionen an Erythrozyten erhalten haben</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 48 Stunden und 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 48 Stunden bzw. 30 Tagen erneute Blutungen hatten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auftreten eines objektiv verifizierten arteriellen (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder arterieller Thromboembolismus) oder venöser Thromboembolismus (tiefe Venenthrombose oder pulmonaler Embolismus) nach Behandlung mit PPSB</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nicht zutreffend (nur eine Gesamtkohorte; die Subgruppen wurden identisch ausgewertet)</li> </ul>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <p>k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <p>k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse wurden deskriptiv als Anzahl und Prozentangabe bzw. als Median und Spanne bzw. als Mittelwert und Standardabweichung (basierend auf der Verteilung der Ergebnisse)</li> <li>Gruppen wurden in kategorialen Analysen mittels Chi-Quadrat-Test oder Fischers Exaktem Test verglichen</li> <li>in kontinuierlichen Analysen wurden je nach Eignung der T-Test, Mann-Whitney Test, ANOVA oder Kruskal-Wallis Test verwendet</li> <li>ein p-Wert von &lt; 0,05 wurde in einem zweiseitigen Testverfahren als statistisch signifikant gewertet</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten wurden in Abhängigkeit einer Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin vor PPSB-Gabe in Gruppen zusammengefasst und Gruppenunterschiede, wie zuvor berichtet, untersucht</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>388 Patienten erhielten während des Beobachtungszeitraums PPSB</li> <li>44 Patienten wurden nicht zur Bewertung herangezogen</li> <li>Daten zu 344 Patienten wurden für den Beobachtungszeitraum (Januar 2016 - April 2018) ausgewertet</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban: n = 40</li> <li>○ Rivaroxaban: n = 40</li> <li>○ Warfarin: n = 264</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 44 Patienten wurden nicht zur Bewertung herangezogen, da sie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PPSB vor einem chirurgischen Eingriff erhielten</li> <li>○ nicht zur Behandlung von Blutungen unter Therapie mit Antikoagulantien erhielten</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Body-Mass-Index (BMI)</li> <li>• Indikation für Antikoagulantien</li> <li>• Lokalisation der Blutung</li> </ul>
Ergebnisdaten	
15	<p>30-Tage Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 24,7 %</li> <li>• Apixaban: 33,5 %</li> <li>• Rivaroxaban: 32,5 %</li> <li>• Warfarin: 22,3 %</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebungszeitraum unbekannt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: k. A.</li> <li>• Apixaban: 30,0 %</li> <li>• Rivaroxaban: 30 %</li> <li>• Warfarin: 27,7 %</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 48 Stunden und 30 Tagen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• innerhalb von 48 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt: 15,7 %</li> <li>○ Apixaban: 27,5 %</li> <li>○ Rivaroxaban: 17,5 %</li> <li>○ Warfarin: 13,6 %</li> </ul> </li> <li>• innerhalb von 30 Tagen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt: 18 %</li> <li>○ Apixaban: 30,8 %</li> <li>○ Rivaroxaban: 20 %</li> <li>○ Warfarin: 15,8 %</li> </ul> </li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 14 (4,1 %)</li> <li>• Apixaban: 2,5 %</li> <li>• Rivaroxaban: 5,1 %</li> <li>• Warfarin: 4,2 %</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Hauptergebnisse	
16	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen (<math>p = 0,17</math>)</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen (<math>p = 0,92</math>)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen (<math>p = 0,83</math>)</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass PPSB effektiv die antikoagulatorische Wirkung bei Apixaban-, Rivaroxaban- oder Warfarin-behandelten Patienten mit schweren Blutungen aufheben kann, auch wenn es Anzeichen eines erhöhten Risikos von erneuten Blutungen bei Apixaban- und Rivaroxaban-behandelten Patienten gab</li> <li>es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit (Thrombosen) im Zusammenhang mit der Gabe von PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen unabhängig von der untersuchten Gruppe</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch das retrospektive, beobachtende Studiendesign wird die Datenqualität gemindert</li> <li>die Entscheidung zur Gabe von PPSB und die PPSB-Dosis lag im Ermessen des zuständigen Hämatologen, was zu Verzerrungen bei der Bestimmung von Wirksamkeit und Sicherheit führen kann</li> <li>da es sich um eine nicht-vergleichende Studie handelt, wurde die Wirkung von PPSB nicht im Vergleich zur Standardtherapie erhoben und der tatsächliche Effekt von PPSB in der Aufhebung von Blutungen kann nicht abgeschätzt werden</li> <li>eine andere retrospektive Studie mit vergleichbarer Fragestellung kam zu abweichenden Ergebnissen (17)</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>es gibt keinen Unterschied in der Sicherheit (Thrombosen) oder Wirksamkeit (30 Tage-Mortalität, erneute Blutungen) bei der Verwendung von PPSB bei Patienten mit schweren Blutungen, die mit Apixaban, Rivaroxaban oder Warfarin behandelt werden</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch die Stichprobengröße der Studie, den Einschluss von Apixaban-, Rivaroxaban- und Warfarin-behandelten Patienten, die Auswertung relevanter klinischer und laboratorischer Variablen (inklusive Apixaban- und Rivaroxabanspiegel) sind die Studienergebnisse repräsentativ für ein breites Spektrum an Patienten mit schweren Blutungen</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie wurde im Rahmen einer Service-Evaluierung durchgeführt</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Arachchillage et al. (27), Gerner et al. (17).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Berger et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> A Low-Dose 4F-PCC Protocol for DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b></p> <p>Ziel der Studie: Gegenwärtige Richtlinien bevorzugen 4-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentrate (4F-PPSB) gegenüber Plasma zur Aufhebung von Warfarin. Eine Unsicherheit besteht bezüglich der hämostatischen Wirksamkeit und dem thrombotischen Risiko von 4F-PPSB bei direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), vor allem bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen. Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer niedrigen Dosierung (25 Einheiten/kg 4F-PPSB) in Bezug auf das Management von DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen in einem Real-World-Setting zu untersuchen.</p> <p>Material und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit erwachsenen Patienten, die von März 2014 bis Dezember 2015 mindestens eine Dosis 4F-PPSB zur Behandlung von DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen erhalten haben. Der primäre Endpunkt war die hämostatische Wirksamkeit innerhalb von 24 Stunden. Der sekundäre Endpunkt waren thrombotische Ereignisse innerhalb von 14 Tagen.</p> <p>Ergebnisse: 22 Patienten erhielten 4F-PPSB zur Behandlung von DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen und wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Hämostase war bei 19 Patienten mit einer verfügbaren Begehung nach der Verabreichung von PPSB auswertbar und trat bei 18 von 19 Patienten (94,7 %) auf. Eine Thromboembolie trat bei 2 von 22 Patienten auf (9,1 %).</p> <p>Schlussfolgerung: Die Verwendung von 25 Einheiten 4F-PPSB pro kg führte bei Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen zu einer hohen Rate an einer Hämostase. Zwei Patienten entwickelten innerhalb von 14 Tagen nach der Verabreichung von PPSB thrombotische Ereignisse.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b></p> <p>Die Evidenz zur Wirksamkeit von 4F-PPSB bei DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen ist in erster Linie von Tiermodellen und Studien mit gesunden Probanden abgeleitet. Unter den Studien, die die Wirksamkeit von PPSB bei DOAK-assoziierten Blutungen untersucht haben, liegen zwei kleine retrospektive und drei prospektive Studien vor, die Ergebnisse zu den Endpunkten Hämostase und Auftreten von thrombotischen Ergebnissen liefern.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Trotz der begrenzten Evidenz wird in Leitlinien die Behandlung mit 50 Einheiten 4F-PPSB pro kg bei schweren Blutungen unter der Behandlung mit Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren empfohlen.</p>
3	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <p>Das Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit einer niedrigeren Dosierung von 4F-PPSB bei Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen durch die Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit und der thrombotischen Wirkung zu untersuchen.</p> <p><b>Hypothesen:</b></p> <p>k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive Studie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Krankenhaus in den USA (New York-Presbyterian Hospital's Columbia University Irving Medical Center und Weill Cornell Medical Center)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektive Studie mit erwachsenen Patienten, die von März 2014 bis Dezember 2015 mindestens eine Dosis 4F-PPSB (Kcentra®) zur Behandlung von DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen erhalten haben</li> <li>Follow-up: 14 Tage</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten älter als 18 Jahre</li> <li>Patienten, die mindestens eine Dosierung 4F-PPSB zur Behandlung von DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen erhalten haben</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten, die eine Behandlung mit 4F-PPSB außerhalb des Krankenhauses erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 3 Tagen)</li> <li>thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 14 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b> k. A.</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhausaufenthalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Todesfälle während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p>Erreichen einer Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Erhebung der Hämostase erfolgte 24 Stunden nach der Gabe von 4F-PPSB</li> <li>• eine effektive Hämostase wurde erreicht, wenn das erste bildgebende Ergebnis innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von 4F-PPSB keine Veränderung oder eine Verbesserung des Hämatomvolumens zeigte.</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 3 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten mit erneuten Blutungen innerhalb von 3 Tagen</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 14 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kumulative Inzidenz von thrombotischen Ereignissen in den 14 Tagen nach der Behandlung mit 4F-PPSB</li> <li>• zu den thrombotischen Ereignissen gehörten tiefe Venenthrombosen der oberen und unteren Extremitäten, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, Katheter -assoziierte Thrombose und andere dokumentierte Thrombosen</li> <li>• Aufzeichnungen des Arztes wurden 14 Tage nach der Verabreichung von 4F-PPSB bewertet und thrombotische Ereignisse wurden mit zuverlässigen radiologischen Bildgebungstechniken und Laborparametern bestätigt. Tiefe Venenthrombosen wurden durch einen Doppler-Ultraschall, Lungenembolie durch Computertomographie (CT), Lungenangiographie und ischämischer Schlaganfall durch Bildgebung, Herzinfarkt durch ein Elektrokardiogramm und eine Troponin-Erhöhung, Katheter-assoziierte Thrombosen durch Doppler-Ultraschall mit Dokumentation von Verweil-Venenkathetern oder Anzeichen von oberen Extremitätenkatheter an der Stelle der Thrombose innerhalb von 7 Tagen nach der Feststellung der Thrombose und andere Thrombosen durch zuverlässige Röntgenbildgebung.</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <p>k. A.</p>
Bias	
9	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
Studiengröße	
10	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <p>k. A.</p>
Quantitative Variablen	
11	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <p>k. A.</p>
Statistische Methoden	
12	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistik: Darstellung als Median (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Prozent)</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	k. A. <b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A. <b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A. <b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 216 Patienten wurden mit 4F-PPSB behandelt               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 22 Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen (Primäre Analyse)</li> <li>○ Die Hämostase konnte von 19 Patienten bestimmt werden</li> </ul> </li> </ul> <b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie vor dem Studienende verstorben sind oder weil sie keine zweite Bildgebung hatten</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	Folgende Daten wurden beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• 4F-PPSB Behandlung</li> <li>• Blutungstyp</li> <li>• Patienten unter Therapie mit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran</li> <li>• begleitende Thrombozytenaggregationshemmer</li> <li>• Gründe für die Antikoagulation</li> <li>• Historie thrombotischer Ereignisse</li> <li>• Thromboembolie innerhalb von drei Monaten</li> <li>• zusätzliche hämostatische Mittel innerhalb von vier Stunden nach der Gabe von 4F-PPSB</li> <li>• zusätzliche Blutprodukte sechs Stunden vor bis 24 Stunden nach der Gabe von 4F-PPSB</li> <li>• Länge des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• Mortalität während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 von 22 Patienten (18,2 %) verstarben während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 von 22 Patienten hatten eine verfügbare zweite Bildgebung, weshalb die Beurteilung der Hämostase möglich war               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine effektive Hämostase konnte in 18 von 19 Patienten (94,7 %) erzielt werden.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban: Die effektive Hämostase wurde bei 4 von 4 Patienten (100 %) erzielt</li> <li>○ Rivaroxaban: Die effektive Hämostase wurde bei 13 von 14 Patienten (92,9 %) erzielt</li> <li>○ Dabigatran: Die effektive Hämostase wurde bei einem Patienten (100 %) erzielt</li> <li>• Die Hämostase wurde auch bei Patienten mit subduralem Hämatom und intraparenchymalen Blutungen einzeln ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 10 von 11 Patienten (90,9 %) erreichten eine effektive Hämostase</li> </ul> </li> <li>• bei keinem Patienten war eine Operation notwendig, um die Blutung zu stoppen</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase nach Blutungsort: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intraparenchymale Blutung: 5 von 6 Patienten (83,3 %)</li> <li>○ subdurales Hämatom: 5 von 5 Patienten (100 %)</li> <li>○ Subarachnoidalblutung: 7 von 7 Patienten (100 %)</li> <li>○ supraselläres Hämatom: 1 von 1 Patient (100 %)</li> </ul> </li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 3 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient, der anfangs eine stabile Bildgebung hatte, zeigte später eine erneute Blutung. Dieser Patient erhielt eine zweite Dosis 4F-PPSB (25 Einheiten/kg) nach zwei Behandlungen zur Aufhebung des Blutgerinnsels. Später entwickelte der Patient einen ischämischen Schlaganfall und verstarb.</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 14 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Patienten von 22 Patienten (9,1 %) entwickelten ein thrombotisches Ereignis nach der Verabreichung von 4F-PPSB. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 Patient (4,5 %) entwickelte einen ischämischen Schlaganfall 0,5 Tage nach der Verabreichung von 4F-PPSB</li> <li>○ 1 Patient (4,5 %) entwickelte eine tiefe Venenthrombosen der linken unteren Extremität 7,3 Tage nach der Verabreichung von 4F-PPSB</li> </ul> </li> <li>• 1 thrombotisches Ereignis trat bei 1 Patienten von 15 Patienten (6,7 %) unter Therapie mit Rivaroxaban und 1 vom 5 Patienten (20 %) unter Therapie mit Apixaban auf</li> </ul>
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>16</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 von 22 Patienten (18,2 %) verstarben während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 von 22 Patienten hatten eine verfügbare zweite Bildgebung, weshalb die Beurteilung der Hämostase möglich war <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine effektive Hämostase konnte in 18 von 19 Patienten (94,7 %) erzielt werden.</li> <li>○ Apixaban: Die effektive Hämostase wurde bei 4 von 4 Patienten (100 %) erzielt</li> <li>○ Rivaroxaban: Die effektive Hämostase wurde bei 13 von 14 Patienten (92,9 %) erzielt</li> <li>○ Dabigatran: Die effektive Hämostase wurde bei einem Patienten (100 %) erzielt</li> </ul> </li> <li>• die Hämostase wurde auch bei Patienten mit subduralem Hämatom und intraparenchymalen Blutungen einzeln ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 10 von 11 Patienten (90,9 %) erreichten eine effektive Hämostase</li> </ul> </li> <li>• bei keinem Patienten war eine Operation notwendig, um die Blutung zu stoppen</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase nach Blutungsort: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intraparenchymale Blutung: 5 von 6 Patienten (83,3 %)</li> <li>○ subdurales Hämatom: 5 von 5 Patienten (100 %)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Subarachnoidalblutung: 7 von 7 Patienten (100 %)</li> <li>○ supraselläres Hämatom: 1 von 1 Patient (100 %)</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 3 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Patient, der anfangs eine stabile Bildgebung hatte, zeigte später eine erneute Blutung. Dieser Patient erhielt eine zweite Dosis 4F-PPSB (25 Einheiten/kg) nach zwei Behandlungen zur Aufhebung des Blutgerinnsels. Später entwickelte der Patient einen ischämischen Schlaganfall und verstarb.</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 14 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Patienten von 22 Patienten (9,1 %) entwickelten ein thrombotisches Ereignis nach der Verabreichung von 4F-PPSB. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 Patient (4,5 %) entwickelte einen ischämischen Schlaganfall 0,5 Tage nach der Verabreichung von 4F-PPSB</li> <li>○ 1 Patient (4,5 %) entwickelte eine tiefe Venenthrombose der linken unteren Extremität 7,3 Tage nach der Verabreichung von 4F-PPSB</li> </ul> </li> <li>• 1 thrombotisches Ereignis trat bei 1 Patienten von 15 Patienten (6,7 %) unter Therapie mit Rivaroxaban und 1 vom 5 Patienten (20 %) unter Therapie mit Apixaban auf</li> </ul>
	Weitere Auswertungen
17	k. A.
	<b>Diskussion</b>
	Hauptergebnisse
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studie untersuchte die Verwendung von niedrig dosiertem 4F-PPSB bei Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen</li> <li>• die hämostatische Wirksamkeit wurde bei 18 von 19 Patienten erreicht (94,7 %)</li> <li>• die thrombotische Ergebnisrate betrug in der Kohorte 9,1 %</li> </ul>
	Einschränkungen
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• da diese Studie als Real-World deskriptive Studie gedacht war, wurden auch Patienten eingeschlossen, die ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen). 7 von 19 Patienten (36,8 %), bei denen eine Hämostase beurteilt wurde, waren Patienten mit Subarachnoidalblutungen. Der Einschluss dieser Patienten könnte einen Einfluss auf die hohe Rate an Patienten mit effektiver Hämostase gehabt haben. Nach Ausschluss der Patienten mit Subarachnoidalblutungen betrug die Gesamtrate an Patienten mit effektiver Hämostase 90,9 %.</li> <li>• Patienten mit vorherigen thrombotischen Ereignissen wurden nicht ausgeschlossen; in vielen prospektiven Studien werden diese Patienten ausgeschlossen</li> <li>• thrombotische Ereignisse wurden nach 14 Tagen erhoben. In einigen Studien sind diese Ereignisse über einen längeren Zeitpunkt erhoben worden. Allerdings liegt kein standardisierter Zeitpunkt für die Erhebung dieses Endpunkts vor.</li> <li>• retrospektive Studie</li> <li>• keine Vergleichsgruppe</li> <li>• konservative Definition von Hämatomvergrößerungen (alle Hämatomvergrößerungen wurden als Nichterreichen einer Hämostase gewertet).</li> <li>• die Definition einer Hämatomvergrößerung beruhte ausschließlich auf der Interpretation vorliegender CT-Aufnahmen, welche nicht unabhängig von einem Neurochirurgen oder Neurologen bewertet wurde.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit der letzten DOAK-Dosis und die Dosis wurde nicht gesammelt, da es nicht zuverlässig für alle Patienten erhoben werden konnte. Somit besteht die Möglichkeit, dass einige Patienten bereits eine Abnahme der Antikoagulation erfahren haben.</li> <li>• Koagulationstests wurden nicht durchgeführt</li> <li>• die genaue Blutungszeit konnte bei einigen Patienten nicht bestimmt werden</li> <li>• 3 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie vor dem Studienende verstorben sind oder weil sie keine zweite Bildgebung hatten. Diese Patienten könnten vor ihrem Tod eine Hämatomvergrößerung erfahren haben.</li> <li>• viele Patienten erhielten eine Transfusion mit Thrombozyten. Das konnte einen Einfluss auf die Daten haben.</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktuelle Leitlinien empfehlen 50 Einheiten/kg PPSB</li> <li>• die Wirksamkeit von 25 Einheiten/kg PPSB, deren Wirksamkeit in jüngsten Studien berichtet wurde, zeigt, dass diese Dosierung für Patienten mit DOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen angemessen sein kann</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	k. A.
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Berger et al. (19).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Beyer-Westendorf et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b></p> <p>Ziel: Das Ziel der Studie ist die Untersuchung von Patienten hinsichtlich der Rate, der Versorgung und dem Ausgang der Behandlung von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen.</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie basierend auf Patientendaten des prospektiven Registers zur Markteinführung von neuen oralen Antikoagulantien (NOAC Register, Dresden). Für die Analyse wurden 1.776 Patienten, welche zwischen dem 1. Oktober 2011 und dem 31. Dezember 2013 mit Rivaroxaban behandelt wurden, eingeschlossen.</p> <p>Ergebnisse: Zum aktuellen Stand berichteten 762 Patienten (42,9 %) insgesamt 1082 Ereignisse von Blutungen während bzw. innerhalb von drei Tagen nach der letzten Behandlung mit Rivaroxaban: Davon waren 58,9 % der Blutungen als gering; 35,0 % als mittelschwer und klinisch relevant und 6,1 % als schwer einzuschätzen (gemäß der Definition der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“). In 37,8 % der Fälle von schweren Blutungen war ein chirurgischer Eingriff oder eine interventionelle Therapie erforderlich und in 9,1 % der Fälle von schweren Blutungen war eine Behandlung mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) notwendig. In der time-to-event Analyse betrug die Rate an schweren Blutungen bezogen auf 100-Patientenjahre bei der Behandlung mit Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern 3,1 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 2,2 ; 4,3) und zur Behandlung von venösen Thromboembolien 4,1 (95 %-KI: 2,5 6,4). In der as-treated Analyse betrug die Rate an Todesfällen bei Blutungen, welche zu einer Krankenhausaufnahme führten, 5,1 % bzw. 6,3% zu Tag 30 bzw. zu Tag 90 nach der Blutung.</p> <p>Schlussfolgerung: Die Rate bzw. der Ausgang an Rivaroxaban-assoziierten schweren Blutungen scheint geringer bzw. zu mindestens nicht schwerwiegender und wahrscheinlich sogar besser zu sein als bei Vitamin K-Antagonisten (VKA)-assoziierten Blutungen.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b></p> <p>VKA galten lange Zeit als Standard zur langfristigen Antikoagulationstherapie für die Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern und zur Behandlung von venösen Thromboembolien. Allerdings ist die patientenindividuell optimierte Einstellung des Ausmaßes der Antikoagulation eine große Herausforderung bei der Therapie, so dass thrombotische Ereignisse und Blutungen zu den häufigen Komplikationen bei der VKA-Therapie zählen. Das Nicht-Vitamin-K-abhängige-Antikoagulans (NOAK/NOAC) Rivaroxaban ist ein selektiver Inhibitor des Faktor-Xa (FXa), wodurch keine routinemäßige Kontrolle des Ausmaßes der Koagulation erforderlich ist. Nichtsdestotrotz zählen Blutungen zu den häufigsten Komplikationen bei der Rivaroxaban-Therapie. Es ist zu erwarten, dass sich die Rate, die Eigenschaften und der Ausgang von Rivaroxaban-assoziierte Blutungen im Versorgungsalltag von den Ergebnissen aus klinischen Studien unterscheidet. Da eine routinemäßige Überwachung der Blutgerinnung in einer Notfallsituation nicht generell zur Verfügung stehen und spezifische Antidots zur Aufhebung der Antikoagulation fehlen, besteht die Befürchtung, dass Blutungen im Rahmen einer Rivaroxaban-Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Die vorliegende Studie untersucht die Rate, die Versorgung und den Ausgang von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen in der täglichen Versorgung. Für die Analyse wurden die Daten von 1.776 Patienten aus dem NOAC Register (Dresden) herangezogen.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <p>Das Ziel der Studie ist die Analyse und Beurteilung:</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• der Rate an Rivaroxaban-assoziierten Blutungen im Versorgungsalltag,</li> <li>• der Verteilung des Auftretens von geringen, mittelschweren und klinisch relevanten sowie schweren Blutungen,</li> <li>• der Versorgung von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen mit Fokus auf der Erforderlichkeit von chirurgischen Eingriffen oder interventionellen Therapien und den Einsatz einer pro-Koagulationstherapie und</li> <li>• Mortalität jeglicher Ursache und Mortalität aufgrund von Blutungen zu Tag 90 nach einer Rivaroxaban-assoziierten Blutung.</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektives Register zur Markteinführung von neuen oralen Antikoagulantien (NOAC Register, Dresden)</li> </ul>
Rahmen (Setting)	
5	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Einschluss von Patienten in das NOAC Register erfolgte durch mehr als 230 Ärzte in Privatpraxen und Krankenhäusern im Verwaltungsbezirk Dresden (Sachsen) in Deutschland</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse von Patienten, welche im Rahmen des NOAC Registers (Dresden) zwischen dem 1.Oktober 2011 und dem 31. Dezember 2013 mit Rivaroxaban behandelt wurden</li> <li>• Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Telefon-Besuch zu Tag 30 nach der Studieneinschreibung</li> <li>○ anschließende vierteljährliche Erfassung der Wirksamkeit, Sicherheit, und Durchführung der NOAC-Therapie in der täglichen Versorgung durch Telefon-Besuche</li> </ul> </li> <li>• zu jeder Studienuntersuchung wurden mutmaßliche Ereignisse einer Blutung im Prüfbogen dokumentiert sowie weitere Daten erfasst (Laboruntersuchungen, Bildergebnisse, Berichte von behandelnden Ärzten, Protokolle von chirurgischen Eingriffen oder Interventionen, Entlassungsbriefe, Todesurkunden und, sofern verfügbar, Obduktionsberichte)</li> </ul>
Studienteilnehmer	
6	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geplante Antikoagulation mit NOAC für mindestens drei Monate</li> <li>• Indikation zu einer Therapie mit NOAK einschließlich Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern, tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie und andere Indikationen</li> <li>• Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>• Schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>• Verfügbarkeit zum Follow-up auf Basis von Telefon-Besuchen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Einschluss von Patienten in das NOAC Register erfolgt unter Berücksichtigung durch mehr als 230 Ärzte aus Privatpraxen und Krankenhäusern im Verwaltungsbezirk Dresden (Sachsen) in Deutschland</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• 90-Tage Mortalität</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b> k. A.</p> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> 30-Tage Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p>90-Tage Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 90 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> nicht zutreffend</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppierungen für die Schwere der Rivaroxaban-assoziierten Blutungen gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jegliche Blutungen</li> <li>○ geringe Blutungen</li> <li>○ mittelschwere, klinisch relevante Blutungen</li> <li>○ schwere Blutungen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Statistische Methoden	
12	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Mortalität wurde auf Basis der as-treated Population ausgewertet (Patienten mit jedweder Blutung, welche innerhalb von drei Tagen nach der letzten Behandlung mit Rivaroxaban aufgetreten ist, unabhängig von der Art der Antikoagulationstherapie zu Baseline)</li> <li>• die Rate der Mortalität jeglicher Ursache aufgrund von Blutungen nach einer Rivaroxaban-assoziierten Blutung wurde anhand der Kaplan-Meier Methode analysiert, einschließlich der Berechnung des 95%-KI nach Clopper-Pearson</li> <li>• die Mortalität jeglicher Ursache nach der Krankenhausaufnahme aufgrund von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen wurde als prozentualer Anteil angegeben</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere der Rivaroxaban-assoziierten Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jegliche Blutungen</li> <li>○ geringe Blutungen</li> <li>○ mittelschwere, klinisch relevante Blutungen</li> <li>○ schwere Blutungen</li> </ul> </li> <li>• Indikation für Rivaroxaban-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern</li> <li>○ venöse Thromboembolien</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
13	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwischen dem 1. Oktober 2011 und dem 31. Dezember 2013 wurden 2.346 Patienten in das NOAC Register (Dresden) eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1.776 Patienten wurden mit Rivaroxaban behandelt</li> <li>○ für die Analyse wurden 1.775 Patienten berücksichtigt (ein Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Off-label Indikation (peripherer arterieller Bypass)</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• BMI</li> <li>• koronare Herzkrankheit</li> <li>• vorhergegangener Schlaganfall oder systemische Embolie</li> <li>• begleitende antithrombozytäre Therapie oder Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>beeinträchtigte Nierenfunktion</li> <li>Antikoagulationstherapie</li> </ul>
Ergebnisdaten	
15	<p>30-Tage/90-Tage Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zu Tag 90 nach einer Rivaroxaban-assoziierten Blutung betrug die Rate der Mortalität jeglicher Ursache <ul style="list-style-type: none"> <li>für jegliches Ereignis einer Blutung: 1,2 % (95 %-KI: 0,4-2,0)</li> <li>für geringe Blutungen: 0,4 % (95 %-KI: 0,0-1,0)</li> <li>für mittelschwere, klinisch relevante Blutungen: 1,3 % (0,0-2,5)</li> <li>für schwere Blutungen: 10,2 % (95 %-KI: 0,0-1,0)</li> </ul> </li> <li>die Rate der Mortalität aufgrund von Blutungen zu Tag 90 für schwere Blutungen betrug 5,1 % (95 %-KI: 0,0-10,7)</li> <li>die Rate der Mortalität jeglicher Ursache nach der Krankenhausaufnahme aufgrund von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen betrug <ul style="list-style-type: none"> <li>zu Tag 30: 5,1 %</li> <li>zu Tag 90: 6,3 %</li> </ul> </li> </ul>
Hauptergebnisse	
16	k. A.
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studiendaten zeigen einen akzeptablen Ausgang von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bias in der Selektion der Patienten: Die am NOAC Register (Dresden) teilnehmenden Ärzte sind nicht instruiert, welche ihrer Patienten eine Therapie mit NOAC oder VKA erhalten sollen.</li> <li>die Erfassung von Ereignissen basiert überwiegend auf Informationen, welche durch den Patienten bereitgestellt werden. Es besteht somit ein Risiko von nicht berichtete Ereignisse.</li> <li>Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe (wie z. B. Patienten mit VKA-Therapie).</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>der Ausgang von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen und Blutungen, welche zu einer Krankenhausaufnahme führten, ist zu mindestens nicht schlechter und allem Anschein nach sogar besser ist als der Ausgang von VKA-assoziierten Blutungen</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>das NOAC Register (Dresden) wird unterstützt durch Fördermittel der Carl Gustav Carus Universität Dresden (Abteilung Gefäßmedizin) und Zuschüssen von Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim und Pfizer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
a: nach STROBE (40)	
Quelle: Beyer-Westendorf et al. (8).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Beynon et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b></p> <p>Ziel: Die Untersuchung von Patienten, bei denen nach der direkten oralen Antikoagulation (DOAK)-Behandlung zur Prävention und Behandlung von thrombotischen Ereignissen potenziell lebensbedrohliche intrakranielle Blutungen auftraten.</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten unter DOAK-Behandlung und anschließenden intrakraniellen Blutungen, die im Krankenhaus der Universität Heidelberg von September 2011 bis März 2015 behandelt wurden. Dabei wurden Patientencharakteristika mit besonderem Fokus auf Laboruntersuchungen, Behandlungsmodalitäten und Patientenoutcomes untersucht. Die Ergebnisse wurden zwischen überlebenden (Survivors, SV) und verstorbenen Patienten (Non-Survivors, NSV) an Tag 30 nach Verabreichung verglichen.</p> <p>Ergebnisse: Insgesamt wurden 55 Patienten identifiziert. Die 30-Tages-Mortalitätsrate lag in der Patientenkohorte bei 20%. Neurooperative Eingriffe wurden bei 37 Patienten (67%) durchgeführt. Die Werte der medianen internationalen normalisierten Ratio (INR) unterschieden sich nicht signifikant zwischen SV und NSV. Die renale Funktion war bei den NSV signifikant geringer als bei den SV und alle Patienten mit einem Serumkreatininlevel &gt; 125 µmol/l sind im Krankenhaus verstorben. Eine pro-hämostatische Behandlung mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) hatte keinen Effekt auf die INR in wiederholten Messungen.</p> <p>Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass ein erfolgreiches neurooperatives Management der Patienten mit DOAK-bedingter intrakranieller Blutungen möglich ist. Dennoch wurden drastische Verschlechterungen bei einigen Patienten, insbesondere bei jenen mit beeinträchtigter renaler Funktion, beobachtet. Die Rolle der PPSB-Behandlung ist unklar. Die Ergebnisse unterlegen den dringenden Bedarf an verbesserten Behandlungsmodalitäten für diese Patienten.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b></p> <p>DOAK werden weit verbreitet eingesetzt bei der Prävention und Behandlung von thrombotischen Ereignissen. Im Vergleich zur Behandlung von thrombotischen Ereignissen mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), die häufig mit schweren Blutungen einhergehen, treten diese weniger häufig nach DOAK-Behandlung auf. Dennoch sind wenige Informationen zum Management von Patienten, bei denen es Anschluss an die DOAK-Behandlung zu potenziell lebensbedrohlichen intrakraniellen Blutungen kommt, vorhanden.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Aufgrund der fehlenden Evidenz zum Management von DOAK-vorbehandelten Patienten mit anschließenden intrakraniellen Blutungen, bei denen neurooperative Eingriffe vorgesehen sind, wurde diese Studie aufgesetzt. Zum besseren Verständnis wurden hierfür retrospektiv Patientencharakteristika, Behandlungsmodalitäten, das Auftreten erneuter Blutungen sowie die Mortalität im Krankenhaus sowie innerhalb von 30 Tagen untersucht.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Das Ziel der Studie ist die Identifizierung von Parametern, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität von DOAK-vorbehandelten Patienten mit intrakraniellen Blutungen bei neurooperativen Eingriffen führen, um zur Verbesserung beim Therapiemanagement in dieser Behandlungssituation beizutragen.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektive Kohortenstudie</li> </ul>
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten der Universität Heidelberg, die entweder von externen Institutionen (n = 31) oder direkt von der Notfallstation des Universitätskrankenhauses Heidelberg (n = 24) kamen</li> <li>Erhebungszeitraum: 09/2011 bis 03/2015</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b> k. A.</p>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten unter Therapie mit DOAK (Apixaban, Dabigatan oder Rivaroxaban) vorbehandelt und akuten intrakraniellen Blutungen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30-Tage Mortalität</li> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Auftreten von erneuten Blutungen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis auch die Mortalitätsendpunkte wurden alle Outcomes sowohl für alle Patienten mit DOAK-bedingter intrakranieller Blutungen ausgewertet (n = 55) als auch getrennt für SV (n = 44) und NSV (n = 11) ermittelt</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b> k. A.</p> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> 30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zur Festzustellen, ob erneute Blutungen aufgetreten sind, wurden die Patienten computertomographisch untersucht.</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>allgemein wurden zur statistischen Auswertung p-Werte für kategorielle Variablen (wie z.B. Todesfälle) mittels des exakten Tests nach Fischer ermittelt</li> <li>zum Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde ein zweiseitiger Student t-test verwendet</li> <li>Analyse der 30-Tages Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>eine univariate logistische Regression wurde durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit des Effektes der beschriebenen Variable zu bestätigen. Zudem wurde das Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen 95%-igen Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert berichtet.</li> <li>alle Analysen der Studie wurden mittels GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA) und R 3.1.3 mit R Package rms 4.2-1 (The R Foundation)</li> <li>bei der Subgruppe der SV wurde die Mortalität im Krankenhaus und die Mortalitätsrate aufgrund der Kausalität, dass alle Patienten überlebt haben, nicht bestimmt.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analysen wurden sowohl für alle eingeschlossenen Patienten mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen (n = 55) ausgewertet als auch für die Subgruppen dieser Population von Überlebenden (Subgruppe SV; n = 44) und Nicht-Überlebenden (NSV; n = 11)</li> <li>es wurde ermittelt, ob zwischen den beiden Subgruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte zu detektieren waren</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A. <b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A. <b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>die eingeschlossenen Patienten mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen umfasste 55 Patienten.</li> </ul> <b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine Vorbehandlung mit Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	Folgende Daten wurden für alle Patienten als auch für die Subgruppen der SV und NSV beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Geschlecht</li> <li>Alter</li> <li>Antikoagulantien</li> <li>Gründe für die Antikoagulation</li> <li>Median Laborwerte</li> <li>intrakranielle Pathologie</li> <li>initiale klinische Präsentation</li> <li>Komorbiditäten</li> <li>Pro-hämostatische Therapie</li> <li>Verlauf der Blutungen im Krankenhaus</li> <li>Outcome (u.a. Mortalität im Krankenhaus und 30-Tage Mortalitätsrate, wobei diese aufgrund der Kausalität nicht für die SV-Subgruppe beschrieben wurde)</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	30-Tage Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>16,4 % der Patienten starben</li> </ul> Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>9/55 Patienten starben im Krankenhaus, was in einer Mortalitätsrate im Krankenhaus von 16,4 % resultierte</li> </ul> Auftreten von erneuten Blutungen (unbekannter Erhebungszeitraum): <ul style="list-style-type: none"> <li>40/55 Patienten (73 %) wurden erneut computertomographisch bezüglich erneuter Blutungen untersucht und die Rate an erneuten Blutungen lag bei 38 %</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	30-Tage Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>16,4 % der Patienten starben</li> </ul> Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>9/55 Patienten starben im Krankenhaus, was in einer Mortalitätsrate im Krankenhaus von 16,4 % resultierte</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>40/55 Patienten (73 %) wurden erneut computertomographisch bezüglich erneuter Blutungen untersucht und die Rate an erneuten Blutungen lag bei 38 %</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	<ul style="list-style-type: none"> <li>64% der NSV-Patienten wiesen eine Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale, GCS) von 13 – 15 zu Baseline auf</li> <li>die Rate an erneuten Blutungen im Computertomograph (CT) und die Gesamtrate an erneuten Blutungen war in der Gruppe der NSV signifikant höher als in jener der SV</li> <li>die Rate an erneuten Blutungen im CT lag in der Gruppe der NSV bei 91 % (10/11) und der Hauptgrund der insgesamt 11 Todesfälle waren zu 91 % (10/11) intrakranielle Blutungen</li> <li>der Serum-Kreatininspiegel war in der Gruppe der SV signifikant geringer (69 µmol/L) als in der Gruppe der NSV (115 µmol/L), die glomeruläre Filtrationsrate war in letzterer Gruppe geringer (50 ml/min) als in der Gruppe der SV (85 ml/min)</li> <li>einen Trend hinsichtlich einer möglichen signifikanten Effektmodifikation bezüglich der 30-Tage Mortalitätsrate wurde für das männliche Geschlecht beobachtet (p = 0,0521)</li> <li>neurochirurgische Eingriffe wurden bei 37/55 (67 %) der Patienten durchgeführt</li> <li>PPSB wurde bei 31/55 (56 %) der Patienten verabreicht und die mediane Dosis unterschied sich zwischen den Gruppen der SV und NSV nicht signifikant</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass scheinbar eine eingeschränkte Nierenfunktion fatale Auswirkungen für das Überleben von Patienten mit DOAK-bedingter intrakraniellen Blutungen hat</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektives Studiendesign</li> <li>Daten kommen nur von einem Studienzentrum</li> <li>limitierte Anzahl der Patienten in der retrospektiven Analyse</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Ergebnisse der Studie sind dahingehend zu interpretieren, als das ein erfolgreiches neurochirurgisches Management von Patienten mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen möglich ist und dabei Parameter wie die Nierenfunktion bei der Behandlung der Patienten berücksichtigt werden sollten</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>der Author C. Beynon wurde finanziell von CSL Behring und Boehringer Ingelheim unterstützt</li> <li>der Author O. Sakowitz erhielt von CSL Behring ein Präsentationshonorar</li> </ul>
a: nach STROBE (40) Quelle: Beynon et al. (28).	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Engelbart et al. nach STROBE

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Ziel: Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität von FEIBA, einem aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPPSB) in einer Patientenpopulation die notfallmäßig eine Umkehrung der direkten oralen Antikoagulation (DOAK) nach entsprechender Behandlung bei Blutungen oder dringenden operativen Interventionen benötigen.</p> <p>Methodik: Diese Studie ist eine Serie von Fallstudien. Medizinische Aufzeichnungen von Studienteilnehmern, die eine dringende Aufhebung der DOAK-assoziierten lebensbedrohlichen Blutung oder einer dringenden operativen Intervention benötigten, wurden im Zeitraum vom 1. Februar 2014 bis 1. April 2017 gesammelt und gesichtet. Daten, inklusive demographischer Charakteristika sowie Angaben zur Sicherheit und Effektivität als auch zur Dosierung von FEIBA zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von DOAKs wurden gesammelt und zur deskriptiven statistischen Analyse verwendet.</p> <p>Ergebnisse: 42 Studienteilnehmer, die FEIBA erhalten haben, wurden in die Studie inkludiert. Die Raten thrombotischer Ereignisse (10 %), hämorrhagischer Progression (10 %) und Mortalität (29 %) war ähnlich zu kürzlich publizierten Raten aus der limitieren Literatur zur Evaluierung des aPPSB-Gebrauchs bei dieser Population.</p> <p>Interpretation: Diese Fallserie impliziert, dass die Verabreichung von FEIBA relativ sicher und effektiv bezüglich der Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung bei DOAK-assoziierten Blutungen oder beim dringenden Bedarf an operativen Eingriffen ist. Bis zielgerichtete Agenzien zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung bei DOAK-assoziierten Blutungen verfügbar sind, werden weitere Studien benötigt und die Effektivität der aPPSB-Verabreichung bei Blutungen, die in diesem Kontext als Komplikationen auftreten, zu evaluieren.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Blutungen aufgrund von Antikoagulationen sind schwerwiegende Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einhergehen und jährlich der Grund für viele Notfallbehandlungen und Notfallaufnahmen in den USA sind. Aufgrund von Limitationen bei der Warfarin-Therapie erlangt die Verwendung von DOAK einen immer höheren Stellenwert, da diese mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht und daher verstärkt in Leitlinien als Behandlung Vorhofflimmern und venösen Thromboembolien Zuspruch findet. Mit steigender Inzidenz des DOAK-Gebrauches bei Studienteilnehmern mit lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen werden daher Medikamente benötigt, welche diese Aktivität effektiv umkehren.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Die vorliegende Studie untersucht die Sicherheit und Effektivität von aPPSB (FEIBA) bei Studienteilnehmern, die eine Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung der DOAK aufgrund von Blutungen oder aufgrund von notwendigen operativen Eingriffen benötigen. Zudem soll die Studie zur Evaluierung der Dosierung und Effektivität von aPPSB bei Studienteilnehmern, die dringende Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung benötigen, beitragen. Daher wurden die Daten von 42 entsprechenden Studienteilnehmern untersucht und ausgewertet.</p>

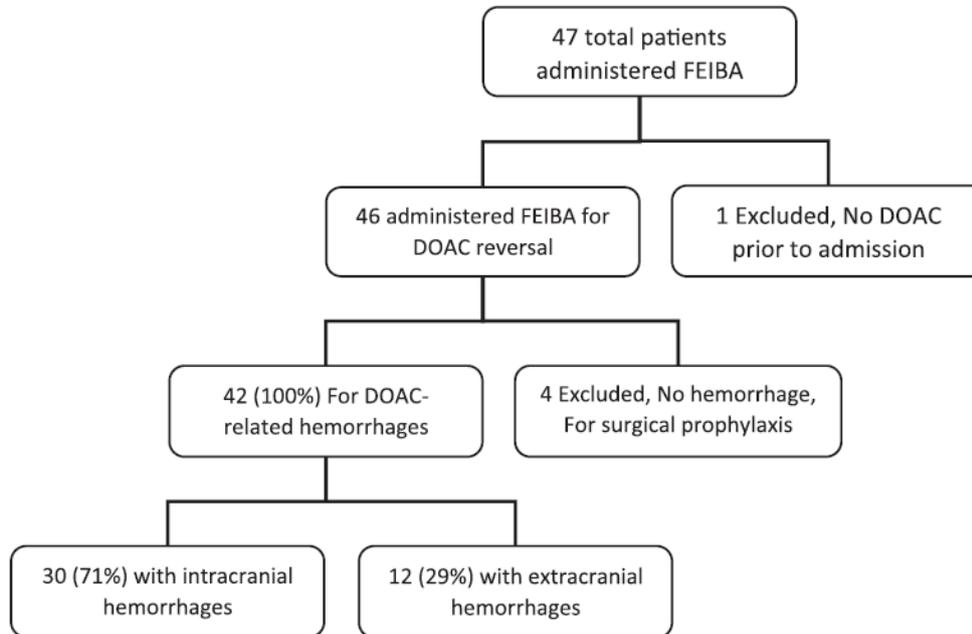
<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Das Ziel der Studie ist es, die Sicherheit und Effektivität von aPPSB (FEIBA) bei Studienteilnehmern, die eine Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung der DOAK aufgrund von Blutungen oder aufgrund von notwendigen operativen Eingriffen benötigen, zu untersuchen. Zudem soll die Dosierung und Effektivität von aPPSB bei Studienteilnehmern, die dringend eine entsprechende Aktivitätsumkehrung benötigen, evaluiert werden.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive Studie auf Basis von Fallstudien
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fallserien an einem Therapiezentrum</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>es wurden Daten, die im Zeitraum vom 1. Februar 2014 bis 1. April 2017 erhoben wurden, gesammelt und ausgewertet</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Volljährigkeit (<math>\geq 18</math> Jahre)</li> <li>vorherige Behandlung mit DOAK</li> <li>Verabreichung von aPPSB (FEIBA) zur Behandlung von Blutungen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verordnung von aPPSB (FEIBA) ohne entsprechende Verabreichung</li> <li>keine vorherige Behandlung mit DOAK</li> <li>Verabreichung von aPPSB (FEIBA) vor operativen Eingriffen ohne vorherige Blutungen</li> <li>Vorliegen einer Hämophilie</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A.
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zur Auswertung wurden von den zu untersuchenden Studienteilnehmern krankheitsspezifische Daten herangezogen, die vom Krankenhaus anhand eines elektronischen medizinischen Protokolls (Electronic Medical Record, EMR) dokumentiert wurden</li> <li>die Daten wurden von zwei unabhängigen Reviewern beurteilt. Die Daten enthielten zusätzlich patientenindividuelle Angaben wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Körpergewicht</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus gestorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hämorrhagische Progression beurteilt durch bildgebende Verfahren und klinische Bewertung</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daten bezüglich des thrombotischer Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach FEIBA-Verabreichung auftraten, wurden gesammelt und umfassten sowohl den Verlauf bei Hospitalisierung als auch die Visiten nach Entlassung.</li> <li>Bei Vorliegen eines thrombotischen Ereignisses mussten folgende diagnostische Aspekte berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>tiefe Venenthrombose: Diagnostiziert anhand Duplex Ultraschall</li> <li>Myokardinfarkt: Diagnostiziert anhand klinisch definierter Kriterien (z. B. Biomarkerkonzentration, Verlauf Elektrokardiogramm)</li> <li>pulmonale Embolie: Diagnostiziert anhand computertomographischer Angiographie</li> <li>ischämischer Schlaganfall: Diagnostiziert durch Neuroimaging</li> <li>verbreitete intravaskuläre Koagulation: Assoziation mit FEIBA-Verabreichung</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <p>k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <p>k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <p>k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>es wurden beschreibende statistische Auswertungen durchgeführt, bei denen die statistischen Analysen mittels der GraphPrism Software (GraphPrism, San Diego, CA, USA) generiert wurden.</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung von Studienteilnehmern mit DOAK-bedingten Blutungen (n = 42), von denen wiederum die Subgruppe mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen (n = 30) genauer untersucht wurde.</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit aPPSB (FEIBA) behandelte Studienteilnehmer: n = 47</li> <li>• Studienteilnehmer, die mit aPPSB (FEIBA) zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von DOAK behandelt wurden: n = 46</li> <li>• mit aPPSB (FEIBA) behandelte Studienteilnehmer mit DOAK-bedingten Blutungen: n = 42</li> <li>• mit aPPSB (FEIBA) behandelte Studienteilnehmer mit DOAK-bedingten intrakraniellen Blutungen: n = 30</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine vorherige DOAK-Behandlung: n = 1</li> <li>• Behandlung mit aPPSB (FEIBA) zur Prophylaxe und nicht aufgrund von akuten Blutungen: n = 4</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche Abbildung 4-9</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<p>Folgende Daten wurden sowohl für mit aPPSB (FEIBA) behandelte Studienteilnehmer mit intrakraniellen Blutungen (n = 30) als auch für Studienteilnehmer mit anderen DOAK-bedingten Blutungen beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Kreatinin-Clearance</li> <li>• Transfer zur Klinik</li> <li>• Art der vorherigen DOAK-Behandlung</li> <li>• Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern</li> <li>• Grund der Antikoagulation</li> <li>• Art der Blutung</li> <li>• Lokalisation der Blutung</li> <li>• Behandlungsstrategie der Blutung</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/30 (33 %) verstarben im Krankenhaus</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4/42 (10%) der Patienten hatten eine Progression der Blutung</li> <li>• 2/42 (5%) der Patienten wiesen eine unbekannte Hämostase oder Progression auf, welche bei den Untersuchungen nicht zu sehen war</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4/42 (10 %) der Patienten hatten ein thrombotisches Ereignis (3 Patienten hatten einen tiefe Venenthrombose, ein Patient hatte einen Myokardinfarkt)</li> </ul>
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>16</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/30 (33 %) verstarben im Krankenhaus</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4/42 (10%) der Patienten hatten eine Progression der Blutung</li> <li>• 2/42 (5%) der Patienten wiesen eine unbekannte Hämostase oder Progression auf, welche bei den Untersuchungen nicht zu sehen war</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <p>4/42 (10 %) der Patienten hatten ein thrombotisches Ereignis (3 Patienten hatten einen tiefe Venenthrombose, ein Patient hatte einen Myokardinfarkt)</p>
<b>Weitere Auswertungen</b>	
<b>17</b>	k. A.
<b>Diskussion</b>	
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Ergebnisse belegen, dass aPPSB ein thrombotisches Risiko darstellen</li> <li>• eine Dosis von 25 Einheiten/kg aPPSB in Kombination mit chirurgischen Eingriffen limitiert die hämorrhagische Progression</li> </ul>
<b>Einschränkungen</b>	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• das retrospektive Studiendesign</li> <li>• der geringe Stichprobenumfang</li> <li>• mögliche methodische Schwachstellen bei der Evaluierung anhand von Laborparametern</li> <li>• Fehlen von spezifischen Studien zum Antikoagulationseffekt von DOAK</li> <li>• nur thrombotische Ereignisse, die im Krankenhaus aufgetreten sind, wurden berücksichtigt</li> </ul>
<b>Interpretation</b>	
<b>20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Verabreichung von aPPSB (FEIBA) nach vorheriger DOAK-Behandlung zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von DOAK relativ sicher und effektiv bei akuten Blutungen oder bei Bevorstehen dringender operativer Eingriffe sind</li> </ul>
<b>Übertragbarkeit</b>	
<b>21</b>	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
<b>Finanzierung</b>	
<b>22</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studie erhielt keine spezifischen Fördermittel oder Zuwendungen von Stiftungen sowie öffentlichen oder kommerziellen Einrichtungen</li> </ul>
a: nach STROBE (40)	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Quelle: Engelbart et al. (42).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



Quelle: Engelbart et al. (42).

Abbildung 4-9: Patientenfluss für die Studie Engelbart et al.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Gerner et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Association of Prothrombin Complex Concentrate Administration and Hematoma Enlargement in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Ziel: Das Ziel der Studie ist es Parameter, die im Zusammenhang mit der Hämatomvergrößerung bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen bedingt durch Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) stehen, zu identifizieren.</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die individuelle Patientendaten von 190 Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen über einen Zeitraum von fünf Jahren (2011-2015) an 19 neurologischen Kliniken in Deutschland untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie ist es einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) mit der Hämatomvergrößerung zu untersuchen. Zudem wurden in einer Subanalyse das Blutdruckmanagement und ein Zusammenhang mit dem primären Endpunkt untersucht. Sekundäre Endpunkte sind die Untersuchung eines Zusammenhangs mit der Mortalität während des Krankenhausaufenthalts und funktionellen Outcomes nach drei Monaten, bewertet anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS).</p> <p>Ergebnisse: Die Studienpopulation zur Analyse des primären und der sekundären Endpunkte besteht aus 146 Patienten mit NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen und verfügbarem Follow-up-Imaging. Eine Hämatomvergrößerung trat bei 49/146 (33,6 %) der Patienten mit NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen auf. Ein Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg innerhalb von vier Stunden und im Falle von intrakraniellen Blutungen unter der Einnahme eines Faktor-Xa (FXa)-Inhibitors, der Anti-FXa-Spiegel bei der Aufnahme waren mit einer Hämatomvergrößerung assoziiert. Die Verabreichung von PPSB vor dem bildgebenden Follow-up-Imaging war nicht signifikant mit einer verringerten Rate der Hämatomvergrößerung bei Patienten mit NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen oder bei Patienten mit Anti-FXa-Inhibitor-assoziierten intrazerebralen Blutungen verknüpft. Dieser Effekt war unabhängig von der PPSB-Dosierung oder dem Zeitintervall bis zur Bildgebung oder Behandlung. Systolische Blutdruckwerte <math>&lt; 160</math> mmHg innerhalb von vier Stunden nach der Aufnahme waren signifikant mit einer Verringerung des Anteils an Patienten mit Hämatomvergrößerungen assoziiert. Die Administration von PPSB hatte keinen Einfluss auf die Mortalität und funktionellen Outcomes nach der Entlassung aus dem Krankenhaus oder nach drei Monaten.</p> <p>Interpretation: Im Gegensatz zur Kontrolle des Blutdrucks war die Gabe von PPSB nicht mit einer verringerten Rate an Hämatomvergrößerungen bei NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen assoziiert. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von Strategien für die Behandlung von FXa-Inhibitor-assoziierten intrakraniellen Blutungen.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Intrazerebrale Blutungen sind die bedeutendste Komplikation bei der Einnahme von NOAKs. Es liegen kaum Studien vor, die eine Wirksamkeit der bisher verfügbaren Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von NOAKs belegen. Spezifische Antidots für die Aufhebung der Wirkung von NOAKs liegen derzeit nicht vor. Aktuelle internationale Guidelines empfehlen trotzdem die Verabreichung von PPSB, wobei die Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von PPSB auf die Hämatomvergrößerung (primärer Endpunkt), Mortalität und funktionelle Outcomes (sekundärer Endpunkt) bei Patienten mit NOAK-assoziierten Blutungen. Um dies zu untersuchen, wurden 103 Patienten mit PPSB behandelt und 43 Patienten ohne PPSB.</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
3	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Das Ziel der Studie ist es zu untersuchen ob Parameter, wie zum Beispiel die Gabe von PPSB, bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen bedingt durch NOAK mit einer verringerten Hämatomvergrößerung assoziiert sind.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektive multizentrische Kohortenstudie</li> <li>die Untersuchung berichtet den zweiten Teil des registrierten RETRACE-Programms (deutschlandweite multizentrische Analyse von oralen Antikoagulantien-assoziierten Blutungen, erster Teil: NCT01829581; zweiter Teil: NCT03093233)</li> </ul>
Rahmen (Setting)	
5	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>19 Hochschulzentren in Deutschland</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse zwischen 2011 und 2015.</li> <li>Start des Studieneinschlusses: 01.01.2011</li> <li>Ende des Studieneinschlusses: 31.12.2015</li> <li>Follow-up: nach drei Monaten</li> <li>individuellen Patientendaten wurden retrospektiv durch Überprüfung von Patientenakten und Institutionsdatenbanken an den einzelnen Hochschulzentren erhoben</li> </ul>
Studienteilnehmer	
6	<p><b>Einschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten ohne verfügbares zweites Imaging</li> <li>Patienten mit primärer ventrikulärer Blutung</li> <li>Patienten mit einem chirurgischen Eingriff („surgical evacuation“) vor dem Follow-up-Imaging</li> <li>Patienten mit intrakraniellen Blutungen und sekundären Ätiologien, wie z. B. intrazerebrale Blutungen im Zusammenhang mit einem Trauma, Tumor, arteriovenöse Malformation, aneurysmatische Subarachnoidalblutung, akute Thrombolyse oder andere Gerinnungsstörungen</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
7	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>90-Tage Mortalität</li> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Erhebung nach 90 Tagen)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> Zeit vom Auftreten des Symptoms bis zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Einnahme</li> <li>• Zeit bis zur ersten kranialen Bildgebung</li> <li>• Zeit bis zu hämostatischen Behandlung</li> <li>• Zeit bis zur Nachuntersuchung der Bildgebung des Gehirns</li> </ul> <p>○ Subgruppenanalysen für zeitabhängige Zusammenhänge der Intervention mit dem primären Endpunkt in den oben genannten Zeitintervallen wurden durchgeführt.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b> k. A.</p> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> 90-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 90 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Auftreten einer Hämatomvergrößerung definiert als die Zunahme des parenchymalen Volumens von &gt; 33 % von der ersten Untersuchung bis zum Follow-up-Imaging. Dieser konservative Schwellenwert wird auch in zahlreichen anderen Studien verwendet, um falsch-positive Bewertungen aufgrund technischer Variabilität in der Computertomografie auszuschließen.</li> </ul> <p>Alle verfügbaren Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Scans wurden untersucht. Aus den Scans wurde das parenchymale Volumen gemäß der zuvor beschriebenen Hämatomform (ABC/2 und ABC/3) berechnet. Wenn unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten vorlagen, wurde ein validiertes Umrechnungsmodell für die genaue Volumenberechnung verwendet. Intraventrikuläre Blutungen wurden aufgenommen und ihr Ausmaß durch den Graeb-Score bewertet.</p> <p>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Erhebung nach 90 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung anhand des modifizierten Rankin-Scores</li> </ul> <p>Der Zusammenhang zwischen der hämostatischen Behandlung und dem primären und sekundären Endpunkt wurde untersucht. Eine hämostatische Behandlung wurde als eine Gabe von PPSB vor dem Follow-up-Imaging definiert.</p> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>

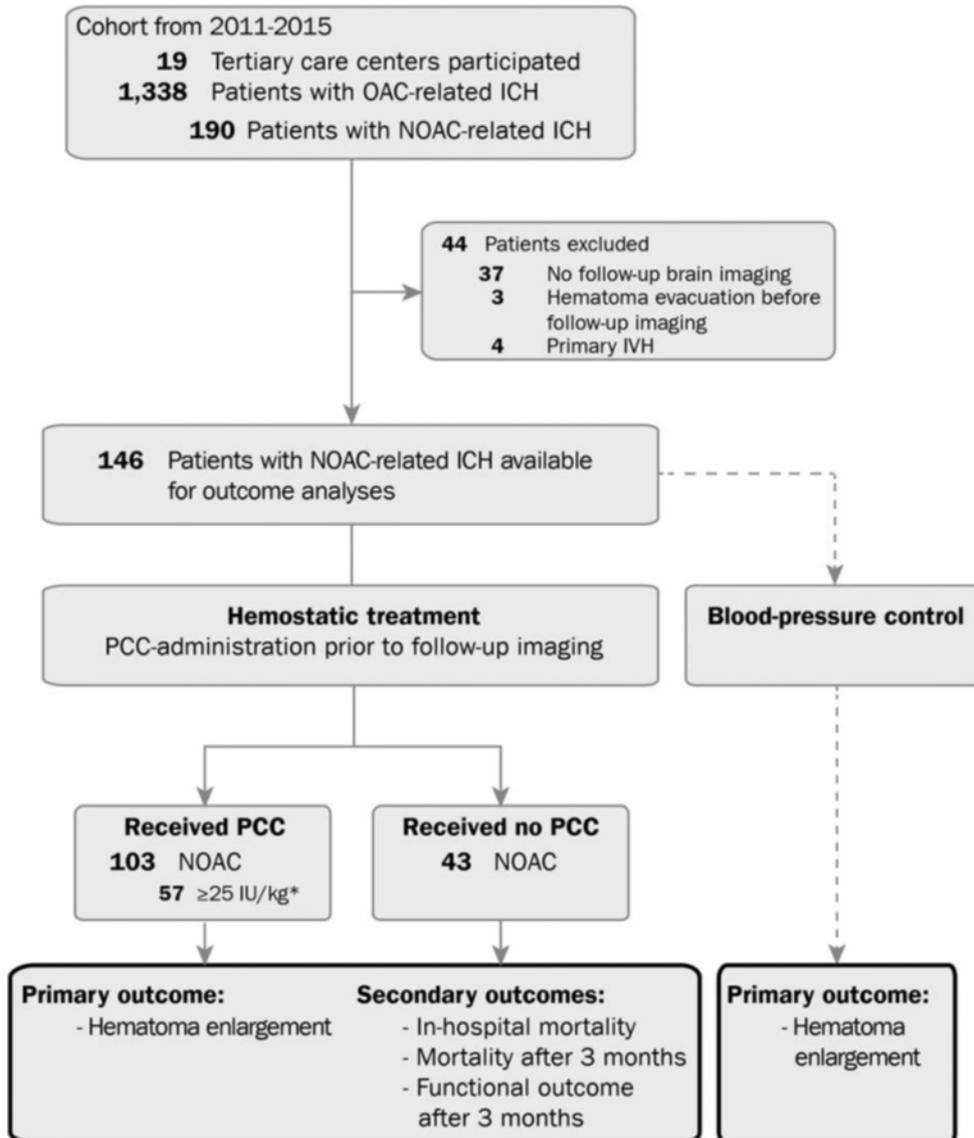
<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Studiengröße	
<b>10</b>	<b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A. <b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für Gruppenvergleiche wurden Daten auf Normalverteilung getestet (Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test)</li> <li>• bei einer Normalverteilung wurden die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und mittels des Student-T-Tests verglichen; ansonsten wurde der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben und mit dem Mann-Whitney U Test oder dem Kruskal-Wallis Test verglichen</li> <li>• das Signifikanzniveau wurde auf <math>\alpha = 0.05</math> (2-seitig) gesetzt</li> <li>• zum Vergleich der Verteilung der Anzahl von kategorisierten Variables wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fischer-Test verwendet</li> <li>• die Bonferroni-Korrektur wurde angewendet, um die Akkumulation des Fehlers vom Typ 1 bei Mehrfachtests zu korrigieren</li> <li>• eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) wurde durchgeführt, um die Assoziation von Anti-FXa-Spiegeln bei der Krankenhausaufnahme der Patienten mit einer Hämatomvergrößerung bei Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen zu untersuchen</li> <li>• der beste Cut-off-Punkt zur Unterscheidung des Risikos einer Hämatomvergrößerung wurde durch den Youden-Index identifiziert</li> <li>• alle multivarianten Modelle bestanden aus einem generalisierten linearen Modell mit log-Poisson-Regression unter Verwendung eines robusten Schätzers als Kovarianzmatrix, um die Verzerrung zu berücksichtigen, die durch eine verzerrte Verteilung und Ausreißer (d.h. Effekte durch Behandlungsjahre und Behandlungszentrum) entsteht</li> <li>• multivariante adjustierte Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Parameter zu identifizieren, die unabhängig mit der Hämatomvergrößerung bei Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen verknüpft sind</li> <li>• für die Analyse der hämostatischen Behandlung und des systolischen Blutdrucks bei Hämatomvergrößerungen wurden Regressionsanalysen durchgeführt, adjustiert für identifizierte und validierte Prädiktoren für die Hämatomvergrößerung bei intrakraniellen Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schlaganfallskala der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</li> <li>○ intraventrikuläre Blutung</li> <li>○ systolischer Blutdruck</li> <li>○ Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur ersten Bildgebung</li> <li>○ Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Wiederholung der Bildgebung</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Assoziationen der hämostatischen Behandlung (PPSB vor dem Follow-up-Imaging im Vergleich zu kein PPSB) und des Blutdrucks (systolischer Blutdruck &lt; 160 mmHg im Vergleich zu 160 mmHg innerhalb von vier Stunden nach der Aufnahme) mit einer Hämatomvergrößerung wurden als Risikoverhältnis (RR) mit 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und grafisch als Forest Plots dargestellt</li> <li>• der Heterogenitätstests der Subgruppen wurde durch die Einbeziehung von Interaktionstermen bestimmt</li> <li>• die sekundären Endpunkte wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test verglichen und als mRS-Diagramm bei der Krankenhausentlassung und nach drei Monaten dargestellt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedliche Dosierungen der PPSB-Behandlung</li> <li>• Subgruppenanalysen für zeitabhängige Zusammenhänge der Intervention mit dem primären Endpunkt in den unten genannten Zeitintervallen wurden durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit vom Auftreten des Symptoms bis zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur Einnahme</li> <li>○ Zeit bis zur ersten kranialen Bildgebung</li> <li>○ Zeit bis zu hämostatischen Behandlung</li> <li>○ Zeit bis zur Nachuntersuchung der Bildgebung des Gehirns</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• multiple Imputationsanalysen wurden durchgeführt, um die Verzerrung aufgrund fehlender Daten zu minimieren; die Mehrfachimputation (10 imputierte Datensätze) wurden unter Verwendung einer vollständig bedingten Spezifikation separat durchgeführt, um fehlende Ergebnisdaten zu berücksichtigen</li> </ul> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
	<b>Ergebnisse</b>
	Teilnehmer
13	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1338 Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter der Einnahme von orale Antikoagulantien (OAK)</li> <li>• 190 Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter der Einnahme von neuen orale Antikoagulantien (NOAK) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 44 Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen wurden aus der Studie ausgeschlossen</li> <li>○ bei 146 Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen wurden die Endpunkte erhoben <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 103 Patienten erhielten eine Behandlung mit PPSB</li> <li>▪ 43 Patienten erhielten kein PPSB</li> </ul> </li> <li>○ unter den 146 Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen wurden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 21 Patienten mit Apixaban behandelt</li> <li>▪ 110 Patienten mit Rivaroxaban behandelt</li> <li>▪ 15 Patienten mit Dabigatran behandelt</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Follow-up-Imaging des Gehirns</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschwinden des Hämatoms vor dem Follow-up-Imaging</li> <li>• primäre intraventrikuläre Blutung</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche Abbildung 4-10</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<p>Folgende Daten wurden jeweils für Patienten mit und ohne Hämatomvergrößerung beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• frühere Komorbiditäten</li> <li>• Glasgow-Koma-Skala</li> <li>• NIHSS</li> <li>• intrazerebrale hämorrhagische Skala</li> <li>• Erstes Imaging</li> <li>• Follow-up-Imaging</li> <li>• hämostatische Behandlung</li> <li>• Blutdruck</li> </ul> <p>Folgende Daten wurden für Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen und Follow-up-Imaging beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulans</li> <li>• hämostatische Behandlung</li> <li>• hämostatische Behandlung mit PPSB</li> <li>• Hämatomvergrößerung (Follow-up-Imaging)</li> <li>• Parameter, die mit der Hämatomvergrößerung assoziiert sind</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 von 146 Patienten (19,9 %) verstarben vor der Krankenhausentlassung</li> <li>• die Sterblichkeitsraten unterschieden sich nicht in Patienten mit oder ohne Behandlung der intrakraniellen Blutungen</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Hämatomvergrößerung fand bei 49/146 Patienten mit einer NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutung (33,6 %) statt</li> <li>• die Analyse ergab keine Parameter, die sich zwischen Patienten mit und ohne Hämatomvergrößerung in Bezug auf die NOAK-Gesamtpopulation signifikant unterschieden</li> <li>• die Anzahl der Patienten mit einer Hämatomvergrößerung bei Patienten unter einer Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran war nicht signifikant verschieden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban: Hämatomvergrößerung bei 47,6 % der Patienten</li> <li>○ Rivaroxaban: Hämatomvergrößerung bei 32,7 % der Patienten</li> <li>○ Dabigatran: Hämatomvergrößerung bei 20,0 % der Patienten</li> </ul> </li> <li>• bei Patienten mit Rivaroxaban-assoziierten intrakraniellen Blutungen wurde eine signifikante Assoziation der Hämatomvergrößerung mit höheren Anti-FXa-Spiegeln, einem schlechteren klinischen Zustand bei Aufnahme (gemessen mittels NIHSS) und ein höheres initiales intrakranielles Volumen sowie eine kürzere Zeitspanne zwischen Beginn und Ende der Bildgebung festgestellt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neben der Anwesenheit von intraventrikulären Blutungen in der ersten Bildgebung, ist der systolische Blutdruck vier Stunden nach der Krankenhausaufnahme unabhängig mit der Hämatomvergrößerung assoziiert (RR = 1,004, 95 %-KI = 1,000-1,008 pro mmHg Anstieg, p = 0,03)</li> <li>• weitere Analysen des Blutdrucks zeigten ein signifikant reduziertes Risiko für eine Hämatomvergrößerung bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck &lt; 160 mmHg 4 Stunden nach der Krankenhausaufnahme (RR = 0,550, 95 %-KI = 0,353 – 0,856; p = 0,01).</li> <li>• die Hämatomvergrößerung trat bei Patienten mit Anti-FXa-Spiegeln über 118 ng/ml signifikant häufiger auf (Ergebnisse für 40 Patienten lagen vor)</li> </ul> <p><b>Behandlung mit PPSB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 106 von 146 Patienten (73,9 %) wurden in der Studie aufgrund von intrakraniellen Blutungen behandelt</li> <li>• die Behandlung bestand hauptsächlich aus PPSB mit einer medianen Dosierung von 2.000 Internationale Einheiten (IU) (Spanne 1.500 – 3.000)</li> <li>• bei 130 von 146 Patienten (70,5 %) erhielten die Patienten PPSB vor dem Follow-up-Imaging.</li> <li>• weniger als die Hälfte der Patienten erhielten die in den Guidelines empfohlene Dosierung von <math>\geq 25</math> IU/kg PPSB</li> <li>• die Gabe von PPSB war nicht signifikant mit einem reduzierten Risiko für eine Hämatomvergrößerung in der NOAK-Kohorte assoziiert</li> <li>• systolische Blutdruckwerte &lt; 160 mmHg 4 Stunden nach der Krankenhausaufnahme traten bei 113 Patienten auf und waren mit einem geringeren Anteil an Patienten mit Hämatomvergrößerung assoziiert (RR = 0,598, 95 %-KI = 0,365-0,978, p = 0,04)</li> <li>• die Sterblichkeitsraten unterschieden sich nicht in Patienten mit oder ohne Behandlung der intrakraniellen Blutungen</li> <li>• das Outcome der Patienten unterschied sich nicht nennenswert bei Patienten mit ohne Behandlung mit PPSB</li> </ul>
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>16</b>	<p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Hämatomvergrößerung fand bei 49/146 Patienten mit einer NOAK-assoziierte intrakraniellen Blutung (33,6 %) statt</li> <li>• die Anzahl der Patienten mit einer Hämatomvergrößerung bei Patienten unter einer Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran war nicht signifikant verschieden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban: Hämatomvergrößerung bei 47,6 % der Patienten</li> <li>○ Rivaroxaban: Hämatomvergrößerung bei 32,7 % der Patienten</li> <li>○ Dabigatran: Hämatomvergrößerung bei 20,0 % der Patienten</li> </ul> </li> <li>• die Gabe von PPSB war nicht signifikant mit einem reduzierten Risiko für eine Hämatomvergrößerung in der NOAK-Kohorte assoziiert; dies gilt auch für Patienten mit FXa-Inhibitor-Einnahme (RR = 1,057, 95 %-KI = 0,565-1,977).</li> <li>• das Outcome der Patienten unterschied sich nicht nennenswert bei Patienten mit ohne Behandlung mit PPSB</li> </ul>
<b>Weitere Auswertungen</b>	
<b>17</b>	k. A.

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
<b>18</b>	Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass die Behandlung mit PPSB – unabhängig von dem Zeitpunkt und der Dosierung – nicht mit einem verringerte Risiko einer Hämatomvergrößerung, einer geringeren Mortalitätsrate oder zu einem selteneren Auftreten eines ungünstigen funktionellen Outcome führt.
Einschränkungen	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>das retrospektive Studiendesign weist auf eine verminderte Datenqualität hin</li> <li>die Bestimmung der Hämatomvergrößerung ist mit Unsicherheiten behaftet; mehrfache Imputationen wurden verwendet, um fehlende Werte auszugleichen</li> <li>Patienten mit fehlender zweiter Bildgebung wurden ausgeschlossen</li> <li>nur wenige Patienten waren in den Subgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen von PPSB enthalten; auch ein Vergleich der verschiedenen NOAC-assoziierten Blutungen ist aufgrund der geringen Patientenzahl in den Subgruppen schwierig</li> <li>es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nicht-signifikanten Befunde bei Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen in Bezug auf die Wirkung von PPSB auf kleinen Patientenzahlen und einer geringen statistischen Power beruhen</li> <li>Sicherheitsdaten zu der Behandlung mit PPSB wurden nicht erhoben</li> <li>„center effects“ können nicht ausgeschlossen werden</li> </ul>
Interpretation	
<b>20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>im Gegensatz zur Kontrolle des Blutdrucks war die Gabe von PPSB nicht mit einer verringerten Rate an Hämatomvergrößerungen bei NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen assoziiert</li> <li>die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von Strategien für die Behandlung von FXa-Inhibitor-assoziierten intrakraniellen Blutungen</li> </ul>
Übertragbarkeit	
<b>21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>da nur 8 Patienten, von denen 5 Patienten eine Hämatomvergrößerung zeigten, mit der hohen Dosierung von PPSB (<math>\geq 50</math> IU/mg) behandelt wurden, kann kein aussagekräftiger Rückschluss auf die Wirksamkeit der hohen Dosierung von PPSB getroffen werden.</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
<b>22</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie des Universitätsklinikums Erlangen wurde durch Forschungsstipendien der Johannes und Frieda Marohn Foundation (FWN/Zo-Hutt/2011) und dem Elan-Fond (ELAN12.01.04.1) unterstützt</li> <li>die Förderer der Studie haben nicht in die Gestaltung und Durchführung der Studie; der Sammlung, Verwaltung, Analyse und Interpretation der Daten; der Vorbereitung, Überprüfung und Genehmigung des Manuskripts; oder der Entscheidung zur Einreichung der Veröffentlichung eingegriffen</li> </ul>
a: nach STROBE (40)	
Quelle: Gerner et al. (17).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



Quelle: Gerner et al. (17).

Abbildung 4-10: Patientenfluss für die Studie Gerner et al.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Green et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Haematological management of major bleeding associated with direct oral anticoagulants – UK experience</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Da es kein Antidot zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) gibt, müssen auftretende Blutungen durch die bereits existierenden unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Ziel: (I) Untersuchung der relativen Häufigkeit von DOAK-assoziierten schweren Blutungen bezogen auf die Verschreibung von DOAK im Studienverlauf; (II) Beschreibung der Art und der hämatologischen Behandlung der DOAK-assoziierten schweren Blutung; (III) Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) und dem Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die Daten zu hämatologischen Behandlungen von 421 DOAK-assoziierten schweren Blutungen über einen Zeitraum von ca. drei Jahren (Oktober 2013 – August 2016) an 32 Kliniken in UK analysiert. Ergebnisse: Der Datenpool umfasst 421 Ereignisse von DOAK-assoziierten schweren Blutungen (21 % in Apixaban-, 67 % in Rivaroxaban-, 11 % in Dabigatran- und 1 % in Edoxaban-behandelten Patienten). Insgesamt wiesen 44 % eine gastrointestinale Blutung auf und 37 % eine intrakranielle Blutung. Eine Behandlung mit einer geringen Dosis an PPSB (<math>\leq 25</math> Einheiten/kg) zeigte im Vergleich zu Patienten, die nicht mit PPSB behandelt wurden, eine geringfügige Verbesserung hinsichtlich des Mortalitätsrisikos (Hazard Ratio (HR): 0,15; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,02; 1,19; <math>p = 0,07</math>). Bei Patienten, die mit einer höheren Dosis an PPSB behandelt wurden, war dies nicht der Fall. Fazit: Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine PPSB-Behandlung das Mortalitätsrisiko verringert.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Das Auftreten schwerer Blutungsereignisse, insbesondere intrakranieller Blutungen, ist eine schwerwiegende Nebenwirkung von oralen Antikoagulantien und verursacht ein signifikant erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Im Gegensatz zu Warfarin, dessen antikoagulatorische Wirkung durch die Gabe von 4-Faktor (4F)-PPSB vollständig aufgehoben werden kann, stellt das Fehlen eines Antidot bei DOAK-assoziierten schweren Blutungen für Ärzte eine große Herausforderung dar. Im Versorgungsalltag greifen Ärzte daher auf unterstützende Maßnahmen wie Transfusionen mit Blutprodukten, Gabe anderer hämostatischer Arzneimittel oder chirurgische Maßnahmen zurück. PPSB hebt teilweise die durch DOAK supprimierte endogene Thrombinaktivität wieder auf und wird daher häufig in Leitlinien zur Behandlung empfohlen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Da die zukünftige Verfügbarkeit und der Nutzen eines gegen die DOAK-assoziierte Antikoagulation gerichteten Antidot ungewiss und die entstehenden Kosten voraussichtlich hoch sein werden, ist es wichtig, die Ergebnisse der Behandlung DOAK-assoziiierter schwerer Blutungen in der Zeit vor der Markteinführung eines Antidot zu untersuchen, daher wurden in einer prospektive Kohortenstudie, die Daten zu hämatologischen Behandlungen Patienten mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen analysiert.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Die vorliegende Studie (I) vergleicht den relativen Anteil von DOAK-assoziierten schweren Blutungen mit den Verschreibungsmustern von oralen Antikoagulantien in England innerhalb des Studienzeitraums; (II) beschreibt die Koagulationsstörungen und hämatologischen Maßnahmen zur Behandlung der DOAK-assoziierten schweren Blutung; (III) untersucht den Zusammenhang zwischen PPSB-Behandlung und Behandlungsergebnis (Zeit bis zum Tod).</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	prospektive, multizentrische Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 Krankenhäuser in Großbritannien (UK)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: Oktober 2013</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: August 2016</li> <li>• Follow-up: k. A.</li> <li>• zwischen Oktober 2013 und August 2018 wurden DOAK-behandelte Patienten, die mit einer schweren Blutung ins Krankenhaus aufgenommen wurden, durch das medizinische Personal oder das Studienpersonal identifiziert und individuelle Patientendaten erhoben</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• zum Zeitpunkt der schweren Blutung unter Behandlung mit einem oralen Antikoagulans</li> <li>• Definition einer schweren Blutung entspricht einer erweiterten Version der Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); eine Blutung musste demnach mind. eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tod</li> <li>○ Transfusion von <math>\geq 2</math> Einheiten Erythrozyten oder einen Abfall der Hämoglobinkonzentration um <math>\geq 20</math> g/l</li> <li>○ symptomatische Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom)</li> <li>○ Transfusion mit gefrorenem Frischplasma</li> <li>○ Gabe von PPSB, rekombinantem aktivierten Faktor VII, FEIBA oder Fibrinogenkonzentraten</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Variablen	
7	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Erhebung schnellstmöglich bis zwei Tage nach der Behandlung)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ereignisgesteuerte Akutbehandlung</li> <li>• mediane Dosis von PPSB: 35 Einheiten/kg [25 – 49 Einheiten/kg]</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisation der Blutung, Erythrozyten- oder Plasmatransfusion, Komorbiditäten und Auftreten schwerwiegender Komplikationen</li> </ul> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art des oralen Antikoagulantiums und zugrundeliegende Indikation</li> <li>• Komorbiditäten</li> <li>• Lokalisation der Blutung</li> <li>• Hämatologische Laborparameter (Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Clauss Fbrinogenkonzentration, Wirkstoffkonzentration im Plasma und Anti-FXa-Aktivität)</li> <li>• Behandlung der Blutung</li> <li>• Ergebnis der Behandlung nach 30 Tagen (Tod, Entlassung oder weitere Hospitalisierung)</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung gestorben sind</li> </ul> <p>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Erhebung schnellstmöglich bis zwei Tage nach der Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung vor der Behandlung mit Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und bis zu einem Tag nach der Aufnahme</li> <li>• Erhebung so bald wie möglich nach der Verabreichung von Hämostatika (wie PPSB) oder Bluttransfusionen und innerhalb von zwei Tagen nach der Aufnahme</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten mit thrombotischen Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> nicht zutreffend (nur eine Gesamtkohorte; die Subgruppen wurden identisch ausgewertet)</p>
Bias	
9	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es fand keine Interaktion zwischen Patienten und dem Studienpersonal statt und die Behandlung wurde nicht zum Zwecke der Studiendurchführung geändert</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Studiengröße	
<b>10</b>	<b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPSB-Gabe basierend auf Patientengewicht</li> </ul> <b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPSB-Kategorien: keine; niedrig (<math>\leq 25</math> Internationale Einheiten (IU)/kg); mittel (26 - 49 IU/kg); hoch (<math>\geq 50</math> IU/kg)</li> <li>Begründung: k. A.</li> </ul>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variablen wurden deskriptiv als Häufigkeiten mit Anteilen, Mittelwerte mit Standardabweichungen oder Mediane mit Interquartilbereichen (IQR) dargestellt</li> <li>Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels Fischers Exaktem Test, T-Test, ANOVA oder nicht parametrischen Verfahren durchgeführt</li> <li>alle Tests erfolgten zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %</li> </ul> 30-Tage Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten, die länger als 30 Tage im Krankenhaus waren, in eine andere Einrichtung verlegt wurden oder lost to follow-up Patienten wurden am letzten Tag, an dem sie bekanntlich noch lebten, zensiert</li> <li>für den Einfluss der PPSB-Dosis auf die Zeit bis zum Tod wurde mittels multivariablen Models für konkurrierende Risiken nach Fine and Gray (1999) ein adjustiertes Hazard Ratio und die kumulative Inzidenz berechnet</li> <li>die Entlassung aus dem Krankenhaus wurde als konkurrierendes Ereignis gewertet, da die Annahme von nicht-informativer Zensierung (z. B. Patienten haben das gleiche zukünftige Risiko zu versterben wie Patienten im Krankenhaus) für die klassische Überlebenszeitanalyse nicht zutrifft (Patienten werden nur entlassen, wenn die schwere Blutung erfolgreich behandelt wurde)</li> <li>um den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Tod in einer hypothetischen Umgebung, in der keine konkurrierenden Risiken existieren, zu untersuchen, wurden Cox Proportional Hazards Modelle zur Berechnung ursachenspezifischer HR verwendet</li> <li>ein halber Tag follow-up wurde für die Patienten hinzugerechnet, die am selben Tag verstarben, an dem sie aufgrund der schweren Blutung hospitalisiert wurden</li> <li>adjustierte Analysen mittels multivariabler Modelle umfassten die a priori definierten Faktoren Art des DOAK, Gabe von PPSB und Tranexamsäure</li> <li>univariable Analysen wurden genutzt, um weitere Variablen zu untersuchen, die potenziell prädiktiv für das Ergebnis sind; z. B. Blutungsstelle (intrakraniell oder nicht), Erythrozyten- oder Plasmatransfusion (als Maß für die Schwere der Blutung), Komorbiditäten (Alter, Krebs, Leber- oder Nierenerkrankungen, Diabetes, vorausgegangener Schlaganfall, kongestiver Herzfehler und ischämische Herzerkrankung) oder Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation (Überweisung auf die Intensivstation, künstliche Beatmung oder akutes Atemnotsyndrom)</li> <li>die Annahme einer proportionalen Risikoverteilung wurde für jede Kovariable getestet</li> <li>alle Analysen wurden mit STATA Version 14 durchgeführt</li> </ul> <b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden in Abhängigkeit einer Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Edoxaban vor PPSB-Gabe in Gruppen zusammengefasst und Gruppenunterschiede, wie zuvor berichtet, untersucht</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Angaben</li> </ul> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lost to follow-up Patienten wurden am letzten Tag, an dem sie bekanntlich noch lebten, zensiert</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>nicht zutreffend</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten von 421 Patienten wurden für den Beobachtungszeitraum (Oktober 2013 – August 2016) ausgewertet <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban-behandelte Patienten n = 89</li> <li>○ Rivaroxaban-behandelte Patienten n = 283</li> <li>○ Dabigatran-behandelte Patienten n = 46</li> <li>○ Edoxaban-behandelte Patienten n = 3</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die 30 Tage-Mortalität wurden Daten zu 413 Patienten der Gesamtpopulation ausgewertet, Grund für fehlende Daten: lost to follow-up</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Alterskategorien</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• FXa-Inhibitor</li> <li>• Blutungstyp</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• venöse Thromboembolie</li> <li>• kongestive Herzinsuffizienz</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>30 Tage-Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 88 der Patienten sind gestorben (21,3 %); 95 %-KI: 17,5 %; 25,6 %</li> </ul> <p>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Erhebung schnellstmöglich bis zwei Tage nach der Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erster Erhebungszeitpunkt: 231 ng/ml (IQR: 133 – 262)</li> <li>○ zweiter Erhebungszeitpunkt: 103,0 ng/ml (IQR: 102 – 104)</li> </ul> </li> <li>• Rivaroxaban:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ erster Erhebungszeitpunkt: 111 ng/ml (IQR: 41 – 360)</li> <li>○ zweiter Erhebungszeitpunkt: 65 ng/ml (IQR: 43 – 163)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• venöse thrombotische Ereignisse: 5 Patienten (1,2 %)</li> <li>• arterielle thrombotische Ereignisse: 3 Patienten (0,7 %)</li> </ul>
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>16</b>	<p>30 Tage-Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der 30 Tage-Mortalität zwischen den DOAK-Gruppen (<math>p = 0,66</math>).</li> <li>• im Vergleich zu Patienten, die kein PPSB erhielten, zeigten Patienten mit einer Dosis von <math>\leq 25</math> IU/kg (<math>p = 0,073</math>), 26 - 49 IU/kg (<math>p = 0,571</math>) und <math>\geq 50</math> IU/kg PPSB (<math>p = 0,092</math>) kein statistisch signifikant erhöhtes kumulatives Mortalitätsrisiko</li> <li>• auch die Behandlung mit Tranexamsäure (<math>p = 0,746</math>) war nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es gibt keinen Hinweis, dass das Auftreten thrombotischer Ereignisse mit der PPSB-Gabe in Zusammenhang stehen (<math>p = 0,49</math>)</li> </ul>
<b>Weitere Auswertungen</b>	
<b>17</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Tod für Patienten mit intrakraniellen Blutungen: Gesamtpopulation: HR = 3,35; 95 %-KI: 1,72; 6,52; <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>• Zeit bis zum Tod bei Patienten, die eine Transfusion mit Erythrozyten erhielten: Gesamtpopulation: HR = 0,97; 95 %-KI: 0,81; 1,17; <math>p = 0,755</math></li> <li>• es gab keinen Hinweis darauf, dass die Annahme einer proportionalen Risikoverteilung für eine der untersuchten Variablen verletzt wurde</li> <li>• es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den HR der Modelle (multivariables Modell für konkurrierende Risiken nach Fine and Gray vs. Cox Proportional Hazards Modell).</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPSB war die im Rahmen der Studie am häufigsten eingesetzte Behandlung (ca. 40 %) zur Aufhebung der Antikoagulation und wurde am häufigsten bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen angewandt</li> <li>• in der Studie konnte gezeigt werden, dass nach Adjustierung für die Lokalisation der Blutung, Schwere der Blutung und andere potenzielle Confounder keine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos durch die Behandlung PPSB besteht</li> </ul>
<b>Einschränkungen</b>	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch das observative, nicht-randomisierte und unverblindete Studiendesign wird die Datenqualität gemindert</li> <li>• die Zeit zwischen dem Auftreten der Blutung und der Behandlung mit PPSB wurde nicht erhoben</li> <li>• Patienten, die mit PPSB behandelt wurden und für die keine Gewichtsangaben vorlagen, wurden nicht für die Analyse herangezogen</li> <li>• die Wirkstoffkonzentration der Antikoagulantien wurden häufig nicht erhoben</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine PPSB-Behandlung das Mortalitätsrisiko verringert</li> <li>eine mögliche Erklärung ist, dass PPSB als letzte Therapieoption zur Behandlung von Patienten verabreicht wird, die eine schnelle Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund von lebensbedrohlichen Blutungen aufweisen und es daher zu spät ist, damit die Behandlung einen Effekt zeigen kann</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>die vorliegende Studie umfasst Ergebnisse aus mehreren Krankenhäusern in UK, darum sind die Ergebnisse verallgemeinerbar und bieten einen Einblick in den Versorgungsalltag dieser geografischen Region</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie wurde von der British Society for Haematology über ein Stipendium für Nachwuchsforscher gesponsort</li> <li>der Sponsor war am Studiendesign, der Datensammlung und -auswertung sowie der Vorbereitung des Artikels beteiligt.</li> </ul>
a: nach STROBE (40) Quelle: Green et al. (43). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Harrison et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonist treated with 4-factor prothrombin complex concentrate</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome</b></p> <p>Ziel: Das Ziel der Studie ist der Vergleich von Wirksamkeitsparameter, inklusive Mortalitätsraten, bei Patienten mit Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor assoziierten intrakraniellen Blutung, die mit 4-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentraten (4F-PPSB) behandelt worden mit jenen Patienten mit einer Vitamin-K-Antagonist (VKA)-assoziierten intrakraniellen Blutungen. Zudem zielt die Studie ab, die Inzidenz von Hämatom-Expansionen, venösen thrombotischen Komplikationen und die Dauer von Krankenhausaufenthalten sowie intensiven Behandlungseinheiten (Intensive Care Unit, ICU) zu evaluieren.</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, vergleichende Beobachtungstudie, bei der Patienten, die in der Notaufnahme von neun Krankenhäusern eines integrierten Gesundheits- und Pflegesystems in Texas zwischen Juli 2013 und Dezember 2015 vorstellig wurden. Die Untersuchung von Todesfällen ist der primäre Endpunkt der Studie. Sekundäre Endpunkte ist die postreversible internationale normalisierte Ratio (INR), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (partial thromboplastion time, PTT) und die Prothrombinzeit. Für die Patienten beider Studienarme wurden zu Studienbeginn sowohl patientenindividuelle Baseline-Charakteristika wie krankheitsspezifische und demographische Merkmale erhoben.</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<p>Ergebnisse: 42 Patienten wurden mit intrakraniellen Blutungen, die mit einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien assoziiert ist und von denen 24 Patienten unter Therapie mit VKA und 14 Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren waren und zur Behandlung der Blutung mit 4F-PPSB behandelt wurden. Die Patienten wiesen zur Baseline ähnliche demographische Charakteristika auf mit Ausnahme der vermuteten Ätiologie der Blutungen. Die Ergebnisse der VKA-Gruppe war ähnlich zu jenen der FXa-Gruppe, ohne signifikante Unterschiede in der Gesamtmortalität im Krankenhaus (32,1 % vs. 14,2 %), Dauer des Aufenthaltes oder Rate der Hämatom-Expansion, Thromboembolie oder Entlassung nach Hause. Zusammenfassend wies das kleine Patientenkollektiv der Patienten, die zuvor mit einem VKA oder mit einem oralen FXa-Inhibitor vorbehandelt waren und dann mit 4F-PPSB behandelt wurden, ähnliche Ergebnisse bezüglich Mortalität und Neurologie auf und es wurden zudem keine venösen Thromboembolien berichtet.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b></p> <p>Aktuelle Richtlinien empfehlen die Behandlung mit 4F-PPSB gegenüber frischem gefrorenem Plasma für die Notfallbehandlung für die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung bei Patienten, die eine VKA-assoziierte Blutung aufweisen. Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit 4F-PPSB einen ähnlichen Effekt auf die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung bei Patienten unter Therapie mit den FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban hat.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss der therapieassoziierten intrakranieller Blutungen auf den Effekt der 4F-PPSB Behandlung zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von VKA und FXa-Inhibitoren.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel der Studie ist es zu untersuchen, wie sich die Behandlung mit 4F-PPSB in Bezug auf die Gesamtmortalität sowie der Hämatom-Expansion oder dem Auftreten von venösen Thromboembolien bei Patienten mit FXa-Inhibitor oder VKA assoziierten intrakraniellen Blutungen auswirkt</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anhand von prä-klinischen Studien (Tierstudien, ex vivo-Studien) könnte der Behandlungseffekt mit 4F-PPSB bei Patienten mit FXa-Inhibitor assoziierten intrakraniellen Blutungen ähnlich sein wie bei Patienten mit VKA assoziierten intrakraniellen Blutungen</li> </ul>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einarmige, retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie</li> </ul>
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Krankenhäuser eines integrierten Gesundheits- und Pflegesystems in Texas</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angaben zu Patienten, die zwischen Juli 2013 und Dezember 2015 hospitalisiert waren</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intrakranielle Blutungen unter Therapie mit Antikoagulantien</li> <li>• Volljährigkeit</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die eine Behandlung mit 4F-PPSB erhalten haben, die intrakraniellen Blutungen aber nicht unter Therapie mit Antikoagulantien auftraten</li> <li>• Patienten, die Thrombin-Inhibitoren, andere Koagulationsfaktoren oder frisch gefrorenes Plasma zur Behandlung erhalten haben</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
7	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spontanes Auftreten der intrakraniellen Blutungen</li> </ul> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Charakteristika zur Baseline (wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Größe, Serum-Kreatinin, medizinische Vorgeschichte bzgl. Schlaganfall und/oder Koagulopathie) wurden für beide Patientengruppen erhoben</li> <li>• zudem wurden Informationen zur Antikoagulation (wie Medikation, Indikation, Dosis, Dosierungsregime) sowie zur INR, aktivierten PTT und postreversiblen PTT vermerkt</li> <li>• die Erhebung der Daten erfolgte in Einklang mit den Vorgaben der Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale, GCS) sowie der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus gestorben sind</li> <li>• da Tod ein eindeutiges Ereignis ist wurde kein „Interobserver agreement“ aufgesetzt</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten mit hämorrhagischer Expansion</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die ein thrombotisches Ereignis (Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall) hatten</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
9	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Studiengröße	
<b>10</b>	<b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A. <b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Daten wurden mittels des Gebrauchs von JMP10 (SAS Institute Inc., Cary, NC) ausgewertet</li> <li>• zur Präsentation der Charakteristika und demographischen Daten wurden dessen Häufigkeiten und prozentualen Anteilen für kategorische Variablen wie Alter und Geschlecht ausgewertet</li> <li>• bei der Auswertung von kontinuierlichen Variablen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet</li> </ul> <b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Chi-Square oder der t-Test zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den Patientenkollektiven verwendet</li> </ul> <b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A. <b>Umgang mit lost to Follow-up:</b> k. A. <b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42 Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit VKA oder FXa-Inhibitoren und mit 4F-PPSB behandelt wurden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 28 Patienten mit VKA-assoziiertes ICH</li> <li>○ 14 Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziiertes ICH</li> </ul> </li> </ul> <b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• andere Gründe für intrakranielle Blutungen</li> <li>• andere Behandlung als mit 4F-PPSB</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	Folgende Daten wurden für die VKA-Gruppe und FXa-Inhibitor-Gruppe dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Körpergewicht</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatin-Clearance</li> <li>• vorheriger ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall</li> <li>• Indikation der Antikoagulation</li> <li>• ICH-Ätiologie</li> <li>• Größe des Hämatoms</li> <li>• Volumen des Hämatoms</li> <li>• Zeit von Diagnose bis Verabreichung von 4F-PPSB</li> <li>• initiale GCS</li> <li>• intrazerebraler, hämorrhagische Skala</li> <li>• initiale NIHSS</li> <li>• initiale und wiederholte INR</li> <li>• initiale und wiederholte PTT</li> <li>• Kcentra Dosis</li> <li>• Gesamtmortalität im Krankenhaus</li> <li>• Dauer des Krankenhausaufenthaltes</li> <li>• Dauer der intensiven medizinischen Betreuung</li> <li>• Expansion der Blutung</li> <li>• Auftreten von Thromboembolien</li> <li>• Anzahl und Art der Entlassungen</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 9/28 (32,1%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 2/14 (14,2%)</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 3/28 (10,7%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 1/14 (7,1%)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 0/28 (0%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 0/14 (0%)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 9/28 (32,1%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 2/14 (14,2%)</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 3/28 (10,7%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 1/14 (7,1%)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 0/28 (0%)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 0/14 (0%)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Weitere Auswertungen	
17	Dauer des Krankenhausaufenthalts: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter Therapie mit VKA: 7 Tage (Standardabweichung (SD) 7,05)</li> <li>• Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren: 7,1 Tage (SD 3,85)</li> <li>• VKA vs. FXa-Inhibitoren: p = 0,84</li> </ul> Erreichen einer effektiven Hämostase (unbekannter Erhebungszeitraum): <ul style="list-style-type: none"> <li>• VKA vs. FXa-Inhibitoren: p-Wert = 0,71</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Therapieeffekte von 4F-PPSB unterschieden sich nicht bezüglich der Mortalität im Krankenhaus, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Expansion der Blutung, dem Auftreten von thrombotischen Ereignissen sowie der Entlassungsrate zwischen Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit VKA oder FXa-Inhibitoren</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geringer Stichprobenumfang</li> <li>• spontane Auftreten der intrakraniellen Blutungen</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anwendung von 4F-PPSB hat einen ähnlichen Behandlungseffekt bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitoren und VKA</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studie wurde von der pharmazeutischen Abteilung der Baylor Universität in Dallas (Texas) unterstützt</li> </ul>
a: nach STROBE (40) Quelle: Harrison et al. (44) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Majeed et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hinsichtlich der Wirksamkeit und dem Vorkommen von thrombotische Ereignissen bei Patienten, die mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) für die Behandlung von schweren Blutungen unter Therapie von Rivaroxaban und Apixaban besteht Unsicherheit. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von PPSB für die Behandlung von schweren Blutungen bei Patienten unter Therapie von Rivaroxaban oder Apixaban. Zwischen dem 1. Januar 2014 und 1. Oktober 2016 wurden Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban, die mit PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen prospektiv eingeschlossen. Die Wirksamkeit von PPSB wurden nach den International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Subcommittee criteria zur Beurteilung der Wirksamkeit zur Behandlung von schweren Blutungen untersucht. Die Sicherheitsendpunkte waren thrombotische Ereignisse und die 30-Tage Mortalität. Insgesamt erhielten 84 Patienten PPSB für die Aufhebung der Wirkung von Rivaroxaban oder Apixaban. Die mediane Zufuhr von PPSB lag bei 2000 Internationale Einheiten (IU) (Interquartilabstand (IQR) 1500 – 2000 IU). Intrakranielle Blutungen war der häufigste Blutungstyp (n = 59, 70,2 %), gefolgt von gastrointestinalen Blutungen (n = 13, 15,5 %). Die Behandlung mit PPSB war effektiv bei 58 der Patienten (69,1 %) und ineffektiv bei 26 der Patienten (30,9 %). Die Mehrzahl der Patienten mit ineffektiver Hämostase hatten intrakranielle Blutungen (n = 16, 61,5 %). Zwei Patienten hatten 5 und 10 Tage nach der Behandlung mit PPSB einen ischämischen Schlaganfall. Insgesamt starben 27 der Patienten (32 %) innerhalb von 30 Tagen nach der schweren Blutung. Die Verabreichung von PPSB für die Behandlung von schweren Blutungen unter Therapie von Rivaroxaban oder Apixaban ist in den meisten Fällen effektiv und ist mit einem niedrigsten Risiko für Thromboembolien assoziiert. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu beurteilen.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Blutungen sind schwerwiegende Komplikationen unter Therapie mit Antikoagulanzen, wie Rivaroxaban und Apixaban. Das spezifische Antidot Andexanet alfa zeigt in der Phase III Studie vielversprechende Ergebnisse zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren, ist jedoch für die klinische Anwendung noch nicht verfügbar. Darüber hinaus wird von verschiedenen Leitlinien die Gabe von PPSB für die Behandlung von schweren Blutungen unter Therapie mit Rivaroxaban oder Apixaban empfohlen. Bis auf eine kleine Fallserie, liegen keine Daten vor, die die Verwendung von PPSB bei Blutungskomplikationen aufgrund dieser Antikoagulanzen belegen. Ebenfalls fehlen Daten zur Sicherheit von PPSB zur Aufhebung der Wirkung von Rivaroxaban und Apixaban.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Die Ziel der multizentrischen, prospektiven UPRATE Studie (Unactivated Prothrombin complex concentrates for the Reversal of Anti-factor Xa inhibitors) ist die Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von 4-Faktor-Prothrombinkomplex zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban bei schweren Blutungen. Hierzu wurden 84 Patienten untersucht, die mit PPSB behandelt wurden.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von PPSB zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban bei schweren Blutungen</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A.
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektive, multizentrische Kohortenstudie</li> </ul>
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>25 Krankenhäuser in Schweden</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>der Studieneinschluss erfolgte zwischen dem 01.01.2014 und 01.10.2016</li> <li>die Follow-up Phase umfasste 30 Tage</li> <li>Interimsanalyse wurden nach 10 Patienten durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (data safety monitoring board, DSMB) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) inkl. thrombotischer Ereignisse und Tod durchgeführt</li> <li>die Datensammlung erfolgte patientenindividuell bis nach Abschluss des Follow-up; die medizinischen Aufzeichnungen wurden nach Abschluss dieser Phase begutachtet</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>notwendige Behandlung mit PPSB aufgrund einer akuten oder aktiven schwerwiegenden Blutung bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban (aktiv weist auf einen Blutverlust oder eine Abnahme der Hämoglobinspiegel hin und bei intrazerebralen Blutungen auf eine Verschlechterung von neurologischen Symptomen in den letzten 24 Stunden)</li> <li>schwere Blutungen entsprechend den ISTH-Kriterien für nicht-chirurgische Patienten</li> <li>letzte Einnahme des FXa-Inhibitors nicht länger als 24 Stunden</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Verzicht-auf-Wiederbelebung</li> <li>Abfall des Hämoglobin-Wert ohne offensichtliche Blutungsquelle</li> <li>präoperative Aufhebung der FXa-Inhibitor bedingten Antikoagulation</li> <li>Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder ischämischen Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage</li> <li>Erhalt von rekombinantem Faktor IIa oder aktiviertem PPSB vor der Verabreichung von PPSB</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coagulation Unit des Karolinska University Hospital (Koordinierung) und 25 Krankenhäuser in Schweden</li> </ul> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschluss der Patienten, sobald PPSB aufgrund der FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) bedingten Blutung gegeben wurden.</li> <li>nach Abschluss des Follow-up wurden die medizinischen Aufzeichnungen inkl. der medizinischen Notizen, der Transfusionsaufzeichnungen, Laborergebnisse, radiologische und andere relevante Unterlagen, wie chirurgische Notizen, begutachtet.</li> </ul>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 Tage-Mortalität</li> <li>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden)</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (30-Tage)</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle, Bewertungs- bzw. Messmethoden,</b> 30 Tage-Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind inkl. Todesursache</li> <li>• Todesursache anhand der medizinischen Aufzeichnungen des behandelten Arztes</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die aufgrund der Blutung innerhalb von 30 Tagen gestorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebungszeitpunkt abhängig vom Blutungstyp):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung erfolgt je nach Blutungstyp (sichtbare, nicht-sichtbare, muskuloskeletale und intrazerebrale Blutungen)</li> <li>• Klassifizierung nach effektiver/ineffektiver Hämostase entsprechend den Kriterien der Standardization Subcommittee on the Control of Anticoagulation of ISTH (57)</li> <li>• eine effektive Hämostase ist erreicht, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sichtbare Blutungen: die sichtbaren Blutungen hören innerhalb von vier Stunden nach der Verabreichung eines hämostatischen Mittels auf, spätestens 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung keine weitere Infusionen von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich ist und invasive Eingriffe entweder vermieden oder mit einem maximalen Blutverlust durchgeführt werden, der die erwartete Menge des Blutverlusts bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet</li> <li>○ nicht-sichtbare Blutungen: der Hämoglobinspiegel 48 Stunden nach der ersten Behandlung mit Erythrozyten und Blutstillungsmittel stabil ist (eine Reduktion um <math>\leq 10\%</math> des initialen Hämoglobinlevels stellt ein stabiles Niveau dar), spätestens 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich ist und invasive Eingriffe entweder vermieden oder mit einem maximalen Blutverlust durchgeführt werden, der die erwartete Menge des Blutverlusts bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet</li> <li>○ muskuloskeletale Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine effektive Hämostase wird erreicht, wenn Schmerzen gelindert werden und sich die Schwellung innerhalb von 24 Stunden verbessert, eine Fasziotomie entweder vermieden oder mit einem Blutverlust durchgeführt wird, der den erwarteten Wert bei einem Patienten mit normaler Blutstillung nicht überschreitet und 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich ist</li> <li>▪ eine gute Hämostase ist erreicht, wenn bei der Entlassung keine neurologische Dysfunktion oder der Verlust von Gliedmaßen feststellbar ist (der Zeitpunkt Krankenhausentlassung kann gegebenenfalls durch Tag 30 ersetzt werden)</li> </ul> </li> <li>○ intrakranielle Blutungen:</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine effektive Hämostase wird erreicht, wenn das Hämatomvolumen stabil ist oder die Erhöhung des Hämatomvolumens um &lt; 35 % im Vergleich zum Ausgangswert liegt (bestimmt durch Computertomographie (CT)-Scans innerhalb von 12 Stunden (Zeitfenster: 6 – 24 Stunden nach dem ersten CT)), keine Verschlechterung des erweiterten Glasgow-Koma-Score (GOS-E) nach 24 Stunden im Vergleich zu Baseline ist und 48 Stunden nach Beginn der Erstbehandlung keine weitere Infusion von Blutstillungsmitteln oder Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion anderer Blutprodukte erforderlich ist</li> <li>▪ eine effektive Hämostase mit einem guten klinischen Outcome ist erreicht, wenn: bei der Entlassung keine neurologische Verschlechterung/Dysfunktion vorliegt (der Zeitpunkt Krankenhausentlassung kann gegebenenfalls durch Tag 30 ersetzt werden), erhoben mittels einem validierten Wertungssystem (z. B. GOS-E) im Vergleich zu Baseline und alle oben genannten Kriterien erfüllt sind, damit die Therapie als wirksam angesehen werden kann</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patientenindividuelle Beurteilung erfolgte anhand von zwei unabhängigen Gerinnungsspezialisten und bei Unstimmigkeiten wurden diese durch Diskussion behoben</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die eine Transfusion mit Erythrozyten erhalten haben</li> <li>• transfundierte Einheiten an Erythrozyten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (30 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ein thrombotisches Ereignis hatten</li> <li>• Bewertung: Schlaganfall, Myokardinfarkt, arterielle Thromboembolie, tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	k. A.
Studiengröße	
<b>10</b>	k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontinuierliche Daten wurden als Median und IQR dargestellt und bei Nicht-Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.</li> </ul> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einteilung der Population nach FXa-Inhibitor (Apixaban/Rivaroxaban) und nach der Effektivität der Behandlung mit PPSB</li> </ul>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontinuierliche Daten wurden als Median und IQR dargestellt und bei Nicht-Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert</li> <li>• Unterschiede in Subgruppen wurden für ausgewählte Daten anhand des Chi-Quadrat Tests beschrieben</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in Subgruppen wurden für ausgewählte Daten anhand des Chi-Quadrat Tests beschrieben</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A. <b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A. <b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase und Gründe für die Nicht-Teilnahme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>92 Patienten wurden während der Studienphase eingeschlossen, davon wurden 8 Patienten ausgeschlossen (kein PPSB oder Gabe von aktiviertem (a)PPSB)</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	Darstellung für die Gesamtpopulation und nach FXa-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter</li> <li>Geschlecht</li> <li>Körpergewicht</li> <li>Indikation der Antikoagulation</li> <li>vorheriger Schlaganfall</li> <li>Begleitmedikament</li> <li>Laborergebnisse (International Normalized Ratio, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Kreatinin)</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	30 Tage-Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 27/84 (32 %)</li> <li>intrakranielle Blutungen: 20/59 (33,8 %)</li> </ul> Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität): <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 18/84 (21,4 %)</li> </ul> Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden): <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 58/88 (69,1 %)</li> </ul> Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum): <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 18/84 (21,4 %) nach der PPSB-Gabe</li> <li>Gesamt: 12/84 (14,3 %) vor der PPSB-Gabe</li> </ul> Thrombotische Ereignisse (30-Tage): <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 3/84 (3,6 %)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	30 Tage-Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 27/84 (32 %)</li> <li>intrakranielle Blutungen: 20/59 (33,8 %)</li> </ul> Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität): <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt: 18/84 (21,4 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 58/88 (69,1 %)</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 18/84 (21,4 %) nach der PPSB-Gabe</li> <li>• Gesamt: 12/84 (14,3 %) vor der PPSB-Gabe</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (30-Tage):</p> <p>Gesamt: 3/84 (3,6 %)</p>
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Gabe von PPSB zeigt eine gute Effektivität und eine niedrige Rate an schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen</li> <li>• eine ineffektive Hämostase wurde insbesondere bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen beobachtet</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei einigen Patienten radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt, um die Hämostase zu beurteilen; in diesen Fällen erfolgte eine Beurteilung nach den ISTH-Kriterien</li> <li>• keine Kontrollgruppe vorhanden</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Mehrheit der Patienten mit Blutungen, die mit PPSB behandelt wurden, erreichte eine effektive Kontrolle der Blutung; nur wenige thrombotische Ereignissen wurden beobachtet</li> <li>• eine anfängliche PPSB-Dosis von 2000 Einheiten wird für die Behandlung von Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban wird empfohlen</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förderung durch Octapharma</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)</p> <p>Quelle: Khorsand et al. (57), Majeed et al. (12).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Milling et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Management of Factor Xa inhibitor-associated life-threatening major hemorrhage: A retrospective multi-center analysis</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren werden zur Schlaganfallprävention, zur Behandlung und Prävention von Vorhofflimmern und venösem Thromboembolismus eingesetzt und sind die marktführenden Nicht-Vitamin-K-abhängigen Antikoagulantien (NOAK). Obwohl im Vergleich zu Warfarin weniger schwere Blutungen auftreten, stellt die Behandlung mit FXa-Inhibitoren immer auch ein Risiko für lebensbedrohliche Blutungen dar. Ziel: Diese Studie beschreibt eine Kohorte von Patienten mit FXa-Inhibitoren-assoziierten lebensbedrohlichen Blutungsereignissen, ihre klinischen Charakteristika, die Interventionen und die Ergebnisse der Behandlung. Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, 5-zentrierte Kohortenstudie. Durch den Abgleich von ICD-9/10 Codes für Blutungen mit Medikamentenlisten wurden individuelle Patientendaten von FXa-Inhibitoren-behandelten Patienten mit schweren Blutungen identifiziert, bei denen nach Einschätzung der Studienleiter eine sofortige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich war. Ergebnisse: Für die Studie wurden 56 Patienten eingeschlossen. Von diesen hatten 29 (52 %) gastrointestinale Blutungen, 19 (34 %) intrakranielle Blutungen und 8 (14 %) andere Blutungsstellen. 24 Patienten (43 %) erhielten mindestens Gerinnungsfaktoren oder Plasmaprodukte, während die übrigen Patienten nur eine unterstützende Behandlung erhielten. Die 30-Tage Mortalität lag bei 21 % (n = 12). Bei 23 Patienten (41 %) wurde nach 30 Tagen erneut mit einer Antikoagulationstherapie begonnen. Thrombotische Ereignisse traten bei 6 Patienten (11 %) auf. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der zugrundeliegenden Behandlung. Fazit: Diese Kohorte von Patienten mit FXa-Inhibitoren-assoziierten schweren Blutungen, bei denen eine sofortige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, zeigt die verschiedenen Behandlungsansätze in Abwesenheit eines spezifischen Antidot.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> NOAKs (inklusive FXa-Inhibitoren wie Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) zeigen ein besseres Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Dennoch treten in den USA jährlich ca. 80.000 Fälle von FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen auf. Zum Zeitpunkt der Studie waren außerhalb von klinischen Studien keine Arzneimittel zur Aufhebung der Antikoagulation von FXa-Inhibitoren verfügbar und die klinischen Charakteristika, Interventionen und Behandlungsergebnisse dieser Patientenpopulation wurden noch nicht außerhalb von klinischen Studien untersucht.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Um den Versorgungsalltag von Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen zu untersuchen, wurden die individuellen Patientendaten von 56 Patienten hinsichtlich Behandlung und Behandlungsergebnis nach 30 Tagen ausgewertet.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Die vorliegende Studie charakterisiert eine multizentrische Kohorte von Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten lebensbedrohlichen Blutungsereignissen anhand von klinischen Charakteristika, Interventionen und den Ergebnissen der Behandlung</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive, multizentrische Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Kliniken in den USA</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: 01.01.2014</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: April 2016</li> <li>• Follow-up: k. A.</li> <li>• zwischen Januar 2014 und April 2016 wurden durch den Abgleich der von ICD-9/10 Codes für Blutungen aus elektronischen Patientenakten mit Medikamentenlisten retrospektiv individuelle Patientendaten von Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen identifiziert</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation mit einem direkten oder indirekten FXa-Inhibitor begrenzt auf Apixaban, Rivaroxaban oder niedermolekularem Heparin</li> <li>• Krankenhausaufnahme am oder nach dem 01.01.2014 wegen einer schweren oder lebensbedrohlichen Blutung, bei der nach Einschätzung der Studienleiter eine sofortige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</li> <li>• eine unkontrollierte schwere Blutung wurde anhand der modifizierten Version der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definiert</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer Intervention zur Aufhebung von Antikoagulation</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 Patienten (77 %) waren kaukasischer, nicht-hispanischer Herkunft</li> </ul> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <p>k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Tage-Mortalität</li> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ereignisgesteuerte Akutbehandlung im Ermessen des Prüfarztes</li> <li>• mediane Dosis der häufigsten Gerinnungshemmer und Plasmaprodukte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plasmafraktion mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität: 1803,0 Einheiten [1690,0 – 2719,5 Einheiten]</li> <li>○ gefrorenes Frischplasma: 2,0 Einheiten [2,0 – 2,8 Einheiten]</li> <li>○ Thrombozyten: 2,0 Pools [1,8 – 3,5 Pools]</li> <li>○ Prothrombinkomplex-Konzentrate: 1740,0 Einheiten [1620,0 – 2120,0 Einheiten]</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vitamin K: 7,5 mg [6,3 – 8,8 mg]</li> <li>○ Protaminsulfat: 92,5 mg [88,8 – 96,3 mg]</li> <li>• mediane Dosis der häufigsten unterstützenden Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythrozytenkonzentrate: 2,5 Einheiten [2,0 – 4,0 Einheiten]</li> <li>○ Krystalloid: 1050,0 ml (1000,0 – 2000,0 ml)</li> </ul> </li> <li>• mediane Anzahl der häufigsten unterstützende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Endoskopie: 1,0 [1,0 – 1,8]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
	Datenquelle/Messmethoden
8	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientencharakteristika</li> <li>• Begleitmedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern</li> <li>• Typ und Lokalisation der Blutung</li> <li>• Anwendung von Gerinnungshemmern und Plasmaprodukten zur Behandlung eines Blutungsereignisses</li> <li>• 30 Tage-Mortalität</li> <li>• Wiederaufnahme einer Behandlung mit Antikoagulantien innerhalb von 30 Tagen</li> <li>• Auftreten thrombotischer Ereignisse</li> <li>• Dauer und Kosten des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>30 Tage-Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstorben sind</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusion mit Erythrozyten erhalten haben</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ein thrombotisches Ereignis hatten</li> <li>• unter thrombotischen Ereignissen wurden Schlaganfälle, systemische Embolie, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie erfasst</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> nicht zutreffend (nur eine Gesamtkohorte)</p>
	Bias
9	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um eine standardisierte Prüfung der Präzision der Datenextraktion aus den elektronischen Patientenakten vorzunehmen, wurden 10 % der Patientenakten von einem zweiten, unabhängigen Dienstleister geprüft</li> <li>• die Interrater Reliabilität wurde mittels Kappa-Statistik berechnet</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Interrater Reliabilität wurde für sechs der wichtigsten Variablen der Studie (Diagnoseangaben, Begleitmedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, Anwendung von Gerinnungshemmern und Plasmaprodukten zur Behandlung eines Blutungsereignisses, 30 Tage-Mortalität, Wiederaufnahme einer Behandlung mit Antikoagulantien innerhalb von 30 Tagen und Auftreten thrombotischer Ereignisse) berechnet</li> </ul>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subgruppenanalysen basierend auf einem 95 %-Konfidenzniveau und einer Power von 80 % würden eine Stichprobe von &gt; 1000 Patienten erfordern</li> <li>aufgrund der geringen Inzidenz von FXa-assoziierten schweren oder lebensbedrohlichen unkontrollierten Blutungen in Verbindung mit dem verhältnismäßig kurzem Beobachtungszeitraum, ist eine Stichprobe dieser Größenordnung nicht umsetzbar</li> </ul>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sowie die Studienergebnissen wurden deskriptiv dargestellt</li> <li>dichotome und kategoriale Variablen wurden mittels Anzahl und Anteil dargestellt und mittels Fischers Exaktem Test auf statistische Signifikanz getestet</li> <li>kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilbereich dargestellt und mittels Kruskal-Wallis Test auf statistische Signifikanz getestet</li> <li>alle Analysen wurden mit SPSS Version 24 durchgeführt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Endpunkte der Hauptanalyse sowie die demografischen Patientencharakteristika und Angaben zur Blutung und Behandlung mit Antikoagulantien wurden für Subgruppen der Blutungslokalisierung (intrakraniell, gastrointestinal oder andere) erhoben</li> <li>es werden jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis und der prozentuale Anteil für die Subgruppenmerkmale berichtet</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daten zu 56 Patienten wurden für den Beobachtungszeitraum (Januar 2014 - April 2016) ausgewertet <ul style="list-style-type: none"> <li>o Patienten mit intrakraniellen Blutungen: n = 19</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit gastrointestinalen Blutungen: n = 29</li> <li>○ Patienten mit anderen Blutungsstellen: n = 8</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Patientenakten wurden für die Auswertung herangezogen</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Herzinfarkt</li> <li>• Schlaganfall</li> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• FXa-Inhibitor</li> <li>• Blutungstyp</li> </ul>
Ergebnisdaten	
15	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 Patienten (21 %)</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Patienten (13 %)</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 Patienten (50 %)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Patienten (11 %)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
16	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es trat eine Tendenz zu einer erhöhten Mortalität bei DOAK-behandelten Patienten, die begleitend mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, auf (p = 0,084)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es traten statistisch signifikanter mehr thrombotische Ereignisse bei DOAK-behandelten Patienten, die begleitend mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, auf (p = 0,034)</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	<p>Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage], Median [Interquartilabstand (IQR)]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,0 Tage [3,0 – 8,0]</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>das Hauptergebnis dieser Kohortenstudie ist, dass Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen trotz einer sofortigen Behandlung ohne ein spezifisches Gegenmittel ein hohes Mortalitätsrisiko haben</li> <li>das höchste Mortalitätsrisiko besteht beim Auftreten intrakranieller Blutungen</li> <li>thrombotische Ereignisse (z. B. Schlaganfall, systemische Embolien, Herzinfarkte, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien) könnten mit der Behandlungsmethode zur Aufhebung der Antikoagulation oder der Indikation, für die der Patienten ursprünglich die Antikoagulationstherapie erhielt, zusammenhängen</li> </ul>
Einschränkungen	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch das retrospektive Studiendesign ist die Qualität und Vollständigkeit der Daten abhängig von der Qualität und Genauigkeit der Angaben der medizinischen Unterlagen</li> <li>eine Ursache für unvollständige Daten sind nicht durch den Arzt dokumentierte Informationen im Verlauf von Routineuntersuchungen</li> <li>durch die kleine Stichprobe könnte die Studie hinsichtlich des Nachweises signifikanter Unterschiede zwischen den Subgruppen nicht ausreichend gepowert sein</li> </ul>
Interpretation	
<b>20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diese retrospektive Kohortenstudie zu Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen, bei denen eine sofortige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, zeigt die verschiedenen Behandlungsansätze in Abwesenheit eines spezifischen Antidot und die damit verbundene hohe Mortalität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem</li> </ul>
Übertragbarkeit	
<b>21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>da an der Studie nur 5 Krankenhäuser beteiligt waren, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse begrenzt.</li> <li>es ist möglich, dass die in dieser Studie dargestellten Behandlungsmethoden nicht repräsentativ für den allgemeinen Versorgungsalltag ist, da Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden, die an Interventionsstudien mit Medikamenten zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung teilnahmen</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
<b>22</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie wurde durch Portola Pharmaceuticals gesponsort</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Milling et al. (45).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Müller et al. nach STROBE

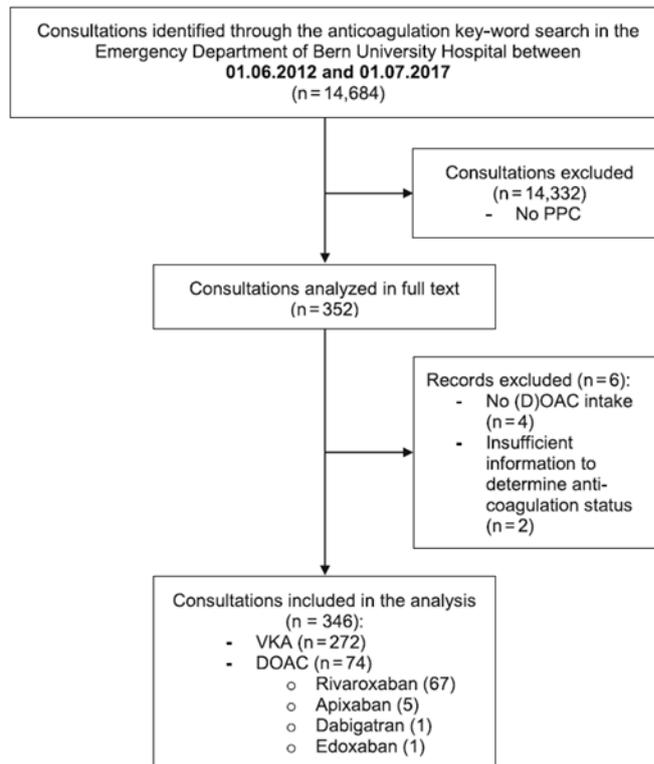
Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) wird in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien und wegen eines fehlenden Antidots häufig angewendet, um die Wirkung direkter oraler Antikoagulantien (DOAKs) aufzuheben. Indikationen, klinische Charakteristika und Outcomes der Patienten können sich im Vergleich zu Patienten mit einer Aufhebung der Antikoagulation nach Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) unterscheiden. Bei Patienten unter Therapie mit VKA ist die Behandlung mit PPSBs bereits gut etabliert. Methoden: In dieser Kohortenstudie werden die Patientencharakteristika, Indikationen und das Outcome von Patienten unter Therapie mit DOAKs (Behandlung mit PPSB) im Vergleich zu Patienten unter Therapie mit VKA untersucht. Patienten wurden in einem Zeitraum vom 01.06.2012 bis 01.07.2017 in der Notaufnahme aufgenommen. Ergebnisse: Von insgesamt 199.982 Patienten wurden 346 Patienten entweder unter Therapie mit DOAKs (n=74) oder unter Therapie mit VKA (n=272) mit PPSB behandelt. Der häufigste Grund für eine Behandlung war eine akute Blutung bei 86,7 % der Patienten in beiden Gruppen. 37,3 % der Blutungen wurden durch ein Trauma ausgelöst (p = 0,666). Am häufigsten traten intrakranielle Blutungen (61,6 %, p = 0,881) auf. Gastrointestinale Blutungen wurden häufiger bei Patienten unter Therapie mit DOAKs beobachtet (18,9 % vs. 8,8 %, p = 0,014). Mehr Erythrozytenkonzentrate wurden Patienten unter Therapie mit DOAKs mit Bluttransfusionen verabreicht (p = 0,014). Tranexamsäure wurde häufiger bei DOAK-assoziierten Blutungen als bei VKA-assoziierten Blutungen verwendet (28,4 % vs. 7,4 %, p &lt; 0,001). Für folgende Endpunkte wurden keine Unterschiede zwischen Patienten unter Therapie mit DOAKs oder VKA festgestellt: Mortalität während des Krankenhausaufenthalts, Aufenthalt auf der Intensivstation, Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation oder im Krankenhaus. Schlussfolgerung: Bei DOAK-behandelten Patienten wurde PPSB häufiger bei gastrointestinalen Blutungen eingesetzt und Patienten erhielten mehr Erythrozyten-Konzentrate und häufiger eine Behandlung mit Tranexamsäure. Kein Unterschied bei DOAK-assoziierten oder VKA-assoziierten Blutungen wurde in Hinblick auf die wichtigsten Endpunkte festgestellt.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> PPSB wird in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien und wegen eines fehlenden Antidots häufig angewendet, um die Wirkung von DOAK aufzuheben. Indikationen, klinische Charakteristika und Outcomes der Patienten können sich im Vergleich zu Patienten mit einer Aufhebung der Antikoagulation nach Einnahme von VKA unterscheiden. Bei Patienten unter Therapie mit VKA ist die Behandlung mit PPSBs bereits gut etabliert. <b>Rationale zum Studiendesign:</b> Während die Verbreitung von DOAKs wächst und spezifische Antidots auf den Markt kommen, gibt es immer noch nur eine geringe Evidenz oder klinische Erfahrungen mit der Aufhebung der Antikoagulation durch DOAKs. Deshalb sind weitere Untersuchungen notwendig.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Das Ziel der Studie ist es, die Patientencharakteristika von Patienten unter Therapie mit DOAKs und Patienten unter Therapie mit VKA bei einer Behandlung mit PPSBs zur Aufhebung der Antikoagulation zu untersuchen. Zudem werden die Indikationen und die Outcomes in den beiden Gruppen verglichen.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<b>Hypothesen:</b> k. A.
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<b>Rahmen und Ort der Studie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bern University Hospital (Inselspital), Schweiz</li> </ul> <b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten wurden in einem Zeitraum vom 01.06.2012 bis 01.07.2017 in der Notaufnahme aufgenommen.</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>alle Patienten unter Therapie mit DOAKs oder VKA, die mit PPSB behandelt werden (unabhängig von den Gründen)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine Dokumentation der Verabreichung von PPSB</li> <li>keine Medikamente zur oralen Antikoagulation im ärztlichen Bericht dokumentiert oder unzureichende Informationen, um den Antikoagulationsstatus zu bestimmen</li> </ul> <b>Herkunft:</b> k. A. <b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.
Variablen	
<b>7</b>	<b>Zielgrößen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> </ul> <b>Expositionen:</b> k. A. <b>Prädiktoren:</b> k. A. <b>Mögliche Confounder:</b> k. A. <b>Effektmodifikationen:</b> k. A.
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Entscheidung, welche Therapie aufgrund einer Blutung zur Aufhebung der Antikoagulation erfolgt, beruht auf einer Leitlinie</li> <li>die Entscheidung, ob ein Patient mit PPSB behandelt werden soll, wird von einem behandelten Arzt getroffen; es wurde generell nur 4-Faktor (4F)-PPSB verwendet</li> <li>Patienten unter Therapie mit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran und Edoxaban wurden in der DOAK-Gruppe eingeschlossen.</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alle medizinischen Berichte wurden für jeden Patienten elektronisch erfasst und in einer Datenbank gespeichert</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die statistische Analyse wurde mit Stata<sup>®</sup> 13.1 (StataCorp, The College Station, Texas, USA) durchgeführt</li> <li>kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und relativen Zahlen dargestellt</li> <li>kontinuierliche Variablen wurden als Median mit IQR dargestellt</li> <li>Fisher's exakter Test wurde durchgeführt, um kategoriale Variablen zu vergleichen</li> <li>der Wilcoxon-rank-sum-Test wurde angewendet, um kontinuierliche Variablen zu vergleichen</li> <li>p-Wert von &lt; 0,05 wurde als signifikant definiert</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>von insgesamt 199.982 Patienten wurden 14.684 (7,2 %) der Konsultationen durch die Schlüsselwortsuche identifiziert</li> <li>14.332 Patienten wurden nicht mit PPSB behandelt und somit ausgeschlossen</li> <li>352 Patienten wurden mit PPSB behandelt</li> <li>6 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie aktuell nicht mit DOAKs behandelt wurden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Analyse beinhaltete 346 Patienten, die entweder unter Therapie mit DOAKs (n=74) oder unter Therapie mit VKA (n=272) mit PPSB behandelt wurden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 5 Patienten (6,7 %) unter DOAK-Therapie wurden mit Apixaban behandelt</li> <li>○ 67 Patienten von 74 Patienten (90,5 %) unter DOAK-Therapie wurden mit Rivaroxaban behandelt</li> <li>○ 1 Patient unter DOAK-Therapie wurde mit Dabigatran behandelt</li> <li>○ 1 Patient unter DOAK-Therapie wurde mit Edoxaban behandelt</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit DOAKs nicht dokumentiert</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche Abbildung 4-11</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<p>Folgende Daten wurden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Komorbiditäten</li> <li>• Indikation für eine Antikoagulation</li> <li>• zusätzliche Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern</li> <li>• Blutungsort</li> <li>• Konzentration von 4F-PPSB</li> <li>• Verwendung von Thrombozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma und Tranexamsäure</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 von 74 Patienten (9,5 %) mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen verstarben während des Krankenhausaufenthalts.</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 von 74 Patienten (20,3 %) mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen erhielten eine Bluttransfusion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 von 74 Patienten (8,2 %) erhielten eine Bluttransfusion</li> <li>○ 3 von 74 Patienten (4,1 %) erhielten zwei Bluttransfusionen</li> <li>○ 4 von 74 Patienten (5,5 %) erhielten drei Bluttransfusionen</li> <li>○ 2 von 74 Patienten (2,7 %) erhielten vier Bluttransfusionen</li> <li>○ 0 von 74 Patienten (0,0 %) erhielten fünf Bluttransfusionen</li> </ul> </li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 von 74 Patienten (9,5 %) mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen verstarben während des Krankenhausaufenthalts.</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 von 74 Patienten (20,3 %) mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen erhielten eine Bluttransfusion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 von 74 Patienten (8,2 %) erhielten eine Bluttransfusion</li> <li>○ 3 von 74 Patienten (4,1 %) erhielten zwei Bluttransfusionen</li> <li>○ 4 von 74 Patienten (5,5 %) erhielten drei Bluttransfusionen</li> <li>○ 2 von 74 Patienten (2,7 %) erhielten vier Bluttransfusionen</li> <li>○ 0 von 74 Patienten (0,0 %) erhielten fünf Bluttransfusionen</li> </ul> </li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Patientencharakteristika von Patienten unter Therapie mit DOAKs und Patienten unter Therapie mit VKA bei einer Behandlung mit PPSBs zur Aufhebung der Antikoagulation waren ähnlich</li> <li>• ein höherer Prozentsatz der Patienten unter Therapie mit DOAKs erhielt eine Behandlung mit Tranexamsäure, meist aufgrund von intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Patienten unter Therapie mit DOAKs benötigten eine größere Anzahl an Bluttransfusionen</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studie fand nur an einem Zentrum statt, weshalb die Übertragbarkeit auf andere Patientenpopulationen nicht bekannt ist</li> <li>• eine Verzerrung der Dokumentation kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, trotz sorgfältiger Prüfung der Unterlagen, nicht vollständig ausgeschlossen werden</li> <li>• geringe Anzahl an Patienten</li> </ul>
Interpretation	
20	k. A.
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unabhängiges Forschungsstipendium der Gottfried und Julia Bangerter Rhyner Stiftung</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Müller et al. (46).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	



Quelle: Müller et al. (46).

Abbildung 4-11: Patientenfluss für die Studie Müller et al.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Purrucker et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Intrazerebrale Blutungen sind die schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse bei Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien. Für die Behandlung mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) ist hingegen nur wenig Evidenz für eine Assoziation mit intrazerebralen Blutungen vorhanden. Ziel: Untersuchung früher klinischer und radiologischer Ergebnisse, akuter Behandlungsmaßnahmen und Behandlungsergebnisse von intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs. Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, prüfartzitinierte, multizentrische Kohortenstudie, für die 61 Patienten mit nicht-traumainduzierten intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAK über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren (01. Februar 2012 – 31. Dezember 2014) an 38 Schlaganfallszentren in Deutschland beobachtet wurden. Ergebnisse: 41 Prozent der Patienten intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs waren weiblich und das durchschnittliche (SD) Alter der Patienten lag bei 76,1 Jahre (11,6). Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug der mediane National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS) 10 [Interquartilabstand (IQR): 4 - 18]. Das SD Volumen des Hämatoms zu Baseline war 23,7 ml (31,3). Bei Patienten mit sequenzieller Bildgebung zur Bewertung der Hämatomausbreitung, konnte bei 38 % eine substantielle Hämatomvergrößerung beobachtet werden. Neue oder verstärkte intraventrikuläre Einblutungen traten bei 18 % der Patienten auf. Die Gesamtmortalität lag nach 3 Monaten bei 28 % und 65 % der Überlebenden hatten ein ungünstiges Behandlungsergebnis (modifizierte Rankin Scale Score, mRS, 3 - 6). 57 Prozent der Patienten erhielten Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) ohne einen statistisch signifikanten Effekt auf die Häufigkeit substantieller Hämatomvergrößerung (43 % mit PPSB vs. 29 % ohne PPSB, p = 0,53) oder auf Auftreten eines ungünstigen Behandlungsergebnisses (Odds Ratio, OR: 1,20; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,37 - 3,87; p = 0,76). Fazit: Intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs sind mit einer erhöhten Mortalität und ungünstigen Behandlungsergebnissen verbunden und es treten häufig Hämatomvergrößerungen auf. Größere, prospektive Studien werden benötigt, um zu untersuchen, ob eine frühzeitige Gabe spezifischer Antidots die ungünstige Prognose von intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs verbessern kann.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Intrazerebrale Blutungen sind die häufigste Todesursache bei Blutungskomplikationen während einer Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. Im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist das Risiko von intrazerebralen Blutungen bei einer Behandlung mit NOAKs geringer. Trotz der guten Datenlage zum Langzeiteffekt der NOAK sind Charakteristika und der Verlauf bei intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs noch weitgehend unbekannt. Bisher werden die Behandlungsansätze für intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAKs von intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit VKAs extrapoliert. Allerdings unterscheiden sich die Vitamin-K-Antagonisten in ihren pharmakokinetischen und hämostatischen Eigenschaften. Auch wenn aktuell spezifische Antidots gegen NOAKs erprobt werden, sind diese bisher nicht im medizinischen Versorgungsalltag verfügbar. Unspezifische hämostatische Faktoren wie PPSB waren im nicht-klinischen Modell und bei gesunden Probanden wirksam, aber ihre Wirksamkeit bei akuten Blutungen wurde bisher nicht untersucht. Trotz der mangelnden Datenlage wird von Experten der Einsatz von PPSB zur Aufhebung der Antikoagulation durch NOAK empfohlen.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Um den Versorgungsalltag der Apixaban-, Rivaroxaban- oder Dabigatran-behandelten Patienten zu untersuchen, wurden 61 Patienten mit intrazerebralen Blutungen aus 38 Schlaganfallzentren in Deutschland eingeschlossen. Dafür wurden die Daten zu hämatologischen Behandlungen zwischen Februar 2012 und Dezember 2014 ausgewertet.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <p>Beschreibung des klinischen und radiologischen Verlaufs, der Behandlung und der Ergebnisse von Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAK im Versorgungsalltag.</p> <p><b>Hypothesen:</b></p> <p>k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	prospektive, präfaztinitiierte, multizentrische Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 Schlaganfallszentren in Deutschland</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: 01.02.2012</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: 31.12.2014</li> <li>• Follow-up: 90 Tage nach dem intrazerebralen Blutungsereignis</li> <li>• zwischen Februar 2012 und Dezember 2018 wurden NOAK-behandelte Patienten, die mit einer intrazerebralen Blutung in einem der 38 Schlaganfallzentren aufgenommen wurden, durch das medizinische Personal identifiziert und individuelle Patientendaten zu Baseline-Charakteristika (inkl. kardiovaskulärer Risikofaktoren), klinischen Beobachtungen und laboratorischen Befunde in papierbasierten Fallakten dokumentiert</li> <li>• die Daten wurden jeweils doppelt von zwei unabhängigen Mitarbeitern des Instituts für medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg erfasst</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit akuten, nicht-traumainduzierten intrazerebralen Blutungen</li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Behandlung mit einem NOAK (Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran)</li> <li>• schriftliche Einwilligungserklärung in die Studie durch den Patienten oder einen gesetzlichen Stellvertreter</li> <li>• intrazerebrale Blutungen mussten zu Baseline mittels Neuroimaging (Computertomografie, CT, oder Magnetresonanzbildgebung, MRT) messbar sein</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein strukturiertes, telefonisches Follow-up wurde 90 Tage nach der intrazerebralen Blutung durch in der Bewertung des mRS Scores geschultes Personal durchgeführt</li> <li>• im Follow-up wurden der mRS-Score und die aktuelle antithrombotische Behandlung erhoben.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wenn der Patient nicht persönlich befragt werden konnte, wurde ein gesetzlicher Vertreter, enger Verwandter oder der Hausarzt befragt.</li> </ul>
Variablen	
7	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>90-Tage Mortalität</li> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung zwischen 3 und 72 Stunden)</li> <li>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand des Patienten nach der Behandlung (Erhebung nach 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 90 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patientencharakteristika zu Baseline</li> <li>Volumen des Hämatoms und Hämatomvergrößerung</li> <li>Art des NOAK</li> <li>Begleitmedikationen</li> <li>Art der Behandlung</li> <li>NIHSS</li> <li>mRS</li> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc Score</li> <li>HAS-BLED Score</li> <li>Dauer des Krankenhausaufenthalts</li> <li>Mortalität</li> <li>Laborparameter</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>90-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die innerhalb von 90 Tagen gestorben sind</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die vor der Entlassung aus dem Krankenhaus gestorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung zwischen 3 und 72 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>das Hämatomvolumen wurde anhand von zwei identischen Aufnahmen mittels CT und MRT von zwei unabhängigen, erfahrenen Neurologen, die für die Patientencharakteristika verblindet waren</li> <li>das Volumen des Hämatoms wurde anschließend mit einem für die Volumenberechner für die spezifische Region bestimmt</li> <li>bei Abweichungen von &gt; 30 % zwischen den Bewertern oder technischen Problemen, wurden die Aufnahmen erneut ausgewertet, bis ein Konsens erreicht war</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aus dem arithmetischen Mittelwert beider Bewerter wurde der modifizierte Graeb Score nach der Methode von Hinson et al. berechnet</li> <li>• um die Vergrößerung des Hämatomvolumens zu bestimmen, wurden Aufnahmen zu Baseline und innerhalb von 3 bis 72 Stunden nach der ersten Aufnahme ausgewertet</li> <li>• eine substanzielle Hämatomvergrößerung war definiert als eine relative Zunahme des Hämatoms um <math>\geq 33\%</math> oder eine absolute Zunahme um <math>\geq 6</math> ml gegenüber der ersten Aufnahme</li> </ul> <p>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand des Patienten nach der Behandlung (Erhebung nach 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 90 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung des neurologischen Status anhand des NIHSS bei der Aufnahme des Patienten sowie nach 24, 48 und 72 Stunden</li> <li>• Erhebung des funktionellen Status anhand der mRS vor dem Schlaganfall, zum Zeitpunkt der Aufnahme, Entlassung und während des Follow-up an Tag 90; Analysepopulation zu Follow-up: Überlebende an Tag 90</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht zutreffend (nur eine Gesamtkohorte; die Subgruppen wurden identisch ausgewertet)</li> </ul>
	Bias
9	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
	Studiengröße
10	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <p>k. A.</p>
	Quantitative Variablen
11	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des mRS</li> </ul> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem mRS von 3 – 5</li> <li>• ein mRS Score von 3 – 5 entspricht einem ungünstigen Behandlungsergebnis</li> </ul>
	Statistische Methoden
12	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontinuierliche Variablen werden deskriptiv mittels Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Interquartilbereich beschrieben</li> <li>• für kategoriale Variablen werden die absolute und die relative Häufigkeit berichtet</li> <li>• die Verteilung der Daten wurde anhand des Shapiro-Wilk Tests geprüft</li> <li>• Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Follow-up Neuroimaging-Daten, mit oder ohne Hämatomvergrößerung bzw. mit oder ohne PPSB-Behandlung wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fischer's Exaktem Test berechnet</li> <li>• kontinuierliche Variablen wurden aufgrund der schiefen Verteilung der Daten mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney Test verglichen</li> <li>• um den Zusammenhang zwischen der Hämatomgröße zu Baseline und den Patientencharakteristika zu untersuchen wurden bivariate Korrelationen mittels Kendall <math>\tau</math> Rank Test berechnet</li> <li>• univariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen demografischen bzw. krankheitsspezifischen Patientencharakteristika mit einem ungünstigen klinischen Ergebnis im Follow-up (mRS Score 3 - 6) zu untersuchen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die logistische Regression nach Firth wurde verwendet, wenn keine Ergebnisbeobachtung für eine bestimmte Kategorie vorlag</li> <li>• die OR (95 %-KI) wurden durch ein Makro mit Likelihood-Schätzung und damit verbundenen Likelihood-Verhältnistests geschätzt</li> <li>• da die Anzahl der Studienteilnehmer gering ist, wurden keine multivariaten Analysen durchgeführt</li> <li>• alle Analysen wurden mit der Statistik Software IBM SPSS Statistics Version 22; IBM SPSS und SAS Version 9.3 durchgeführt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden in Gruppen nach mit und ohne bildgebende Untersuchung zum Follow-up; mit oder ohne Hämatomvergrößerung und mit oder nicht mit PPSB behandelt zusammengefasst</li> <li>• Patientencharakteristika und ausgewählte Studienergebnisse wurden für die häufigste NOAK-Behandlung (Rivaroxaban) dargestellt</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalysen mit einer Analysepopulation, die den Patienten mit den am häufigsten verschriebenen NOAK entspricht</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtpopulation: n = 61 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit PPSB behandelte Patienten: n = 35</li> <li>○ nicht mit PPSB behandelte Patienten: n = 26</li> </ul> </li> <li>• Rivaroxaban-behandelte Patienten: n = 49 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit PPSB behandelte Patienten: n = 27</li> <li>○ nicht mit PPSB behandelte Patienten: n = 22</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es wurden die Daten zu allen Patienten für die Auswertung herangezogen, für die Daten verfügbar waren</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• FXa-Inhibitor</li> <li>• Lokalisation der Blutung</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• venöse Thromboembolie</li> <li>• schwere periphere Gefäßerkrankung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Ergebnisdaten	
15	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 Patienten der Gesamtpopulation (16 %)</li> <li>• 8 Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban (16,3 %)</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung zwischen 3 und 72 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatomvergrößerung <math>\geq 33</math> %: 15 Patienten (33 %)</li> <li>• Hämatomvergrößerung <math>\geq 33</math> %: 13 Patienten der Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban (35,1 %)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Hauptergebnisse der Studie wurden nur deskriptiv berichtet</li> <li>• es wurden keine Gruppenunterschiede für relevante Subgruppen in relevanten Endpunkten berichtet</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	<p>90-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 Patienten der Gesamtpopulation (28 %)</li> <li>• 13 der Rivaroxaban-behandelten Patienten (27,1 %)</li> </ul> <p>Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand des Patienten nach der Behandlung (Erhebung nach 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 90 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIHSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufnahme im Krankenhaus: 10 [4 – 18]</li> <li>○ nach 24 Stunden: k. A.</li> <li>○ nach 48 Stunden: k. A.</li> <li>○ nach 72 Stunden: k. A.</li> </ul> </li> <li>• mRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vor dem Schlaganfall: 2 [0 – 3]</li> <li>○ Aufnahme im Krankenhaus: 5 [4 – 5]</li> <li>○ Entlassung aus dem Krankenhaus: k. A.</li> <li>○ nach 90 Tagen: 4 [2 – 5], 3 – 5: n = 28 (65 %), mRS von 3 – 6 bei PPSB-behandelten Patienten nach 90 Tagen: OR: 0,84; 95 %-KI: 0,24 - 2,96; p = 0,79</li> </ul> </li> </ul> <p>Dauer des Krankenhausaufenthalts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 Tage [5 – 16]</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch wenn eine Behandlung mit PPSB nach Expertenmeinung empfohlen wird, wurden in der vorliegenden Studie nur 57 % der Patienten mit PPSB zur Aufhebung der Antikoagulation bei Blutungen unter Therapie mit NOAK behandelt.</li> <li>• es konnte kein Einfluss der PPSB-Behandlung auf die Hämatomvergrößerung bzw. das Behandlungsergebnis beobachtet werden</li> <li>• das SD Hämatomvolumen von NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen lag im oberen Bereich (24 ml [31]) des Volumens intrazerebraler Blutungen bei Patienten, die keine Behandlung mit Antikoagulantien erhalten haben (13 – 26 ml). Somit widersprechen die Ergebnisse anderen retrospektiven Studiendaten, wonach das Hämatomvolumen bei intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit NOAK geringer sind als bei Blutungen unter Therapie mit VKA.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>der Anteil an substanziellen NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen war vergleichbar zu Blutungen, die mit Vitamin K-Antagonisten assoziiert sind und höher als bei Patienten, die keine Antikoagulantien erhielten</li> <li>bei Betrachtung der relativen Hämatomvergrößerung lag die Rate der Hämatomvergrößerung bei NOAK-assoziierten intrazerebralen Blutungen im oberen Bereich von relativen Vergrößerungen, die für Patienten ohne Antikoagulantien berichtet wurden und ist vergleichbar zu Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch das beobachtende Studiendesign und die geringe Stichprobengröße wird die Datenqualität gemindert</li> <li>zum Ergebnisvergleich wurden die Ergebnisse anderer retrospektiver Studien zu Vitamin K-Antagonist assoziierten intrazerebralen Blutungen und Blutungen bei Patienten ohne Behandlung mit Antikoagulantien herangezogen</li> <li>eine Validierung der Vergleichsgruppen durch zukünftige prospektive Studien ist erforderlich</li> <li>die Rekrutierung war an den meisten beteiligten Zentren unvollständig</li> <li>einige Patienten sind vor Gabe der schriftlichen Einwilligung in die Studie verstorben und wurden nicht für die Studie eingeschlossen, was zu einer Unterschätzung der Mortalität geführt haben könnte</li> <li>Neurochirurgiepatienten konnten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten</li> <li>die vorliegende Studie war nicht darauf ausgelegt Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsmethoden zu untersuchen</li> <li>durch die kleine Stichprobengröße ist eine detailliertere statistische Auswertung nicht möglich</li> <li>da nur ein geringer Anteil an Patienten zu einem frühen Zeitpunkt mittels bildgebender Verfahren untersucht wurde, konnte nur in 74 % der Patienten die Hämatomvergrößerung bestimmt werden</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>intrazerebrale Blutungen unter Therapie mit NOAK sind mit einer erhöhten Mortalität und ungünstigen Behandlungsergebnissen verbunden und es treten häufig Hämatomvergrößerungen auf</li> <li>größere, prospektive Studien werden benötigt, um zu untersuchen, ob eine frühzeitige Gabe spezifischer Antidote die ungünstige Prognose intrazerebraler Blutungen unter Therapie mit NOAKs verbessern kann</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>aufgrund der kleinen Stichprobengröße und des Studiendesigns sind die Studienergebnisse nicht übertragbar</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie war prüfartzinitiiert; neben Fördergeldern und Sprecherhonoraren für die Studienärzte erfolgte keine Sponsorschaft für die Studie</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Purrucker et al. (18).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Schenk et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) stellen aufgrund des Auftretens lebensbedrohlicher Blutungen eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit von 4 Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrate (4F-PPSB) in der Aufhebung der Antikoagulation des DOAKs Rivaroxaban. Methodik: Rivaroxaban-behandelte Patienten mit einer lebensbedrohlichen Blutung wurden mit 25 Einheiten/kg 4F-PPSB behandelt. Blutproben wurden unmittelbar nach der 4F-PPSB-Gabe und in prädefinierten zeitlichen Abständen gesammelt. Der primäre Endpunkt war definiert als der Unterschied in thrombinbildenden Parametern (endogenes Thrombinpotenzial, ETP) und <math>c_{max}</math> (Höhepunkt der Thrombinbildung) zwischen dem Zeitpunkt vor der 4F-PPSB-Gabe und 10 Minuten danach. Ergebnisse: 13 Patienten, von denen die Mehrzahl intrakranielle Blutungen oder subdurale Blutungen aufwies, wurden in die Studie eingeschlossen und mit 4F-PPSB behandelt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das ETP signifikant um 68 % (<math>p = 0,001</math>) und <math>c_{max}</math> um 54 % (<math>p = 0,001</math>) durch die 4F-PPSB-Behandlung verbessern. Außerdem verbesserte sich die Prothrombinzeit (QuickPT) signifikant um 28 % und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sank innerhalb von 10 Minuten nach der 4F-PPSB-Gabe um 7 %. Für <math>C_{max}</math> wurden zu Baseline niedrige Werte gemessen, aber nicht für ETP, aPTT oder QuickPT. Die Dauer bis zum Einsetzen der Thrombinbildung (<math>t_{lag}</math>), die thromboelastometrische Gerinnungszeit (CTEXTEM) und Zeit bis zum Höhepunkt der Thrombinbildung (<math>t_{max}</math>) korrelierten mit den gemessenen Rivaroxaban-Spiegeln und lagen zu Baseline außerhalb der Normbereiche. Die Werte verbesserten sich auch nicht durch die 4F-PPSB-Behandlung. 67 % der Patienten mit intrakraniellen bzw. subduralen Blutungen verstarben trotz 4F-PPSB-Gabe. Im Verlauf der Studie verstarben 3 weitere Patienten an anderen Komplikationen, die nicht mit der 4F-PPSB-Gabe in Zusammenhang standen. Die Bildung von Thrombosen wurde 7 Tage nach der 4F-PPSB-Gabe untersucht und keine Thrombosen beobachtet. Fazit: In der Studie konnte gezeigt werden, dass 4F-PPSB das ETP, <math>c_{max}</math>, QuickPT und aPTT verbessert. Von diesen Parametern war nur das <math>c_{max}</math> zu Baseline erniedrigt. CTEXTEM, <math>t_{lag}</math> und <math>t_{max}</math> korrelierten am besten mit den gemessenen Rivaroxaban-Spiegeln. Das Studienmedikament erwies sich als sicher. Nichtsdestotrotz sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien mittels klinischer Endpunkte bestätigt werden.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Rivaroxaban wird zur Prophylaxe und Therapie bei Thrombose eingesetzt. Obwohl Blutungen und Blutungskomplikationen bei chirurgischen Eingriffen bzw. nach einem Trauma die häufigsten Komplikationen bzw. Nebenwirkungen darstellen, gibt es bisher kein evidenzbasiertes Therapiekonzept von Rivaroxaban-behandelten Patienten mit Blutungen. Das spezifische Antidot Andexanet alfa ist in der Entwicklung aber aktuell noch nicht verfügbar. Daher wird der Off-Label Gebrauch von Koagulationsfaktoren wie 4F-PPSB zur Behandlung von Rivaroxaban-assoziierten lebensbedrohlichen empfohlen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Um die Wirksamkeit von 4F-PPSB auf den Koagulationsstatus nach einer lebensbedrohlichen Blutung bei Rivaroxaban-behandelten Patienten zu untersuchen, wurden die Daten zu 13 Patienten, die im Zeitraum von August 2014 bis Oktober 2016 an einer Pilotstudie der Medizinische Universität Innsbruck teilnahmen, ausgewertet.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von 4F-PPSB auf den Koagulationsstatus nach einer lebensbedrohlichen Blutung bei Rivaroxaban-behandelten Patienten</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	monozentrische, prospektive, unverblindete Beobachtungsstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Krankenhaus in Österreich (Medizinische Universität Innsbruck)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>erste Studienvisite des ersten Patienten: August 2014</li> <li>letzte Studienvisite des letzten Patienten: Oktober 2016</li> <li>Follow-up: k. A.</li> <li>es wurden Daten zu 13 Patienten, die im Zeitraum von August 2014 bis Oktober 2016 an einer Pilotstudie der Medizinische Universität Innsbruck teilnahmen, vor und nach einer Behandlung mit 4F-PPSB ausgewertet</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>Patienten erhalten eine Antikoagulationstherapie mit Rivaroxaban</li> <li>lebensbedrohliche Blutung, die die sofortige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkungen von Rivaroxaban erforderlich macht</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten, die bereits eine Therapie mit rekombinantem aktivierten Faktor VII, aktivierten 4F-PPSB oder anderen Koagulationsfaktorkonzentraten (außer z. B. Fibrinogenkonzentrat und Tranexamsäure) erhalten haben</li> <li>Patienten mit einem höheren thrombotischen Risiko als mit einem Blutungsrisiko</li> <li>Schwangerschaft</li> <li>Verdacht auf eine Sepsis oder bestätigte Sepsis</li> <li>kürzliches Auftreten von thrombotischen Ereignissen</li> <li>aktive Teilnahme an anderen klinischen Studien</li> <li>Verweigerung der Einwilligung in die Studie</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30-Tage Mortalität</li> <li>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>• Auftreten erneuter Blutungen (Erhebung nach 30 Tagen)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediane Dosis 4F-PPSB: 2000 Einheiten [1500 – 2400 Einheiten]</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b></p> <p>k. A.</p>
	Datenquelle/Messmethoden
8	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientencharakteristika</li> <li>• Art der DOAK-Behandlung</li> <li>• Lokalisation der Blutung</li> <li>• 4F-PPSB-Dosis</li> <li>• Art der Begleitmedikation</li> <li>• thrombotische Ereignisse</li> <li>• erneute Blutungen</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Untersuchungen wurden zu den folgenden Erhebungszeitpunkten vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visite 1 (V1, Baseline): unmittelbar vor der Gabe von 4 F-PPSB (25 Einheiten/kg Körpergewicht)</li> <li>• V2: 10 min nach Abschluss der 4-F PPSB-Gabe</li> <li>• V3: +1 h, V4: +3 h, V5: +6 h, V6: +12 h, V7: +24 h, V8: +2 Tage, V9: +4 Tage, V10: +7 Tage, V11: +30 Tage</li> <li>• zwischen Tag 5 und Tag 7 wurde eine Untersuchung der Beinarterien auf Thrombosen mittels Ultraschall vorgenommen</li> <li>• zu V11 (30 Tage nach V2) wurde eine Befragung zum Gesundheitszustand des Patienten durchgeführt</li> <li>• zu jeder Visite wurde der Blutungs- und Thrombosestatus erhoben und Laborparameter und Vitalparameter untersucht</li> </ul> <p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen aufgrund des blutungsbedingten Ereignisses gestorben sind</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die innerhalb von 24 Tagen eine Bluttransfusion mit Erythrozyten erhalten haben</li> </ul> <p>Auftreten erneuter Blutungen (Erhebung nach 30 Tagen):</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen erneute Blutungen aufwiesen</li> </ul> Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen): <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die innerhalb von 30 Tagen thrombotische Ereignisse hatten</li> </ul> <b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nicht zutreffend (einarmige Studie, nur eine Gruppe)</li> </ul>
Bias	
<b>9</b>	<b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.
Studiengröße	
<b>10</b>	<b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> nicht zutreffend <b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> nicht zutreffend
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>deskriptive Statistik wurde für die Darstellung aller Laborparameter verwendet</li> <li>der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um den primären Endpunkt und Unterschiede in Koagulationsparametern zwischen Baseline und V2 bis V10 aus Proben desselben Patienten zu bestimmen</li> <li>um Korrelationen zwischen dem Rivaroxaban-Spiegel und Blut-Koagulations-Assays bzw. Koagulationsfaktoraktivität zu bestimmen, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet</li> <li>p-Werte <math>\leq 0,05</math> wurden als statistisch signifikant gewertet</li> <li>alle Analysen wurden mit STATISTICA Version 10 durchgeführt</li> </ul> <b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> nicht zutreffend <b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A. <b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A. <b>Sensitivitätsanalysen:</b> nicht zutreffend
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>14 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen</li> <li>13 Patienten wurden für die Analysen herangezogen</li> </ul> <b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Patient widerrief seine Einverständniserklärung</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter</li> <li>Geschlecht</li> <li>Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor</li> <li>Blutungstyp</li> <li>Body-Mass-Index (BMI)</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 Patienten (23,1 %)</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Patient (7,7 %)</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Patient (7,7 %)</li> </ul> <p>Auftreten erneuter Blutungen (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 Patienten (23,1 %)</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 Patienten (15,4 %)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Hauptergebnisse der Studie wurden nur deskriptiv berichtet</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
<b>17</b>	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultraschalluntersuchungen 7 Tage nach Gabe von 4F-PPSB zeigten keine thrombotischen Ereignisse</li> <li>das Auftreten von Thrombosen lag in der vorliegenden Studie innerhalb von 30 Tagen bei 14%, was mit der Häufigkeit von Thrombosen in der ANNEXA-4 Studie vergleichbar ist (18%)</li> </ul>
Einschränkungen	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch die fehlende Randomisierung und die fehlende Kontrollgruppe wird die Aussagekraft der Daten gemindert</li> <li>durch die geringe Stichprobengröße sind Aussagen zur Mortalität und effektiver Hämostase begrenzt</li> <li>Patienten nahmen Begleitmedikationen ein, die die Studienergebnisse möglicherweise beeinflusst haben</li> </ul>
Interpretation	
<b>20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass 4F-PPSB eine gute Alternative zu spezifischen Antidots zur Aufhebung der Antikoagulation von Rivaroxaban-induzierten lebensbedrohlichen Blutungsereignissen</li> <li>die Ergebnisse sollten in weiteren Studien mit klinischen Endpunkten bestätigt werden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>aufgrund der geringen Stichprobengröße sind Aussagen zur Mortalität und effektiver Hämostase nur begrenzt übertragbar.</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>diese Arbeit und das Studienmedikament wurden durch CSL Behring (Marburg, Deutschland) finanziert</li> <li>CSL Behring war nicht an der Konzeption des Studiendesigns, der Sammlung, Analyse oder Interpretation der Daten oder am Verfassen des Manuskripts beteiligt</li> </ul>
a: nach STROBE (40) Quelle: Schenk et al. (13). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Schulman et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p><b>Titel:</b> Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Orale Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren werden zunehmend zur Antikoagulation eingesetzt, es gibt jedoch kein zugelassenes Antidot. Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) zur Behandlung von FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen wurden bisher in kleinen Fallserien und einer Kohortenstudie beschrieben. Patienten, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und an einer schweren Blutung litten, wurden in neun kanadischen Krankenhäusern gemäß dem bestehenden Krankenhausprotokoll mit einer festen Dosis von 2.000 Einheiten PPSB behandelt und anschließend für 30 Tage beobachtet. Der behandelte Arzt bewertete die am ersten Tag beobachtete hämostatische Wirksamkeit anhand einer Bewertungsrichtlinie als gut, moderat oder schlecht/nicht vorhanden. Sicherheitsdaten waren thrombotische Ereignisse oder Tod. 66 Patienten mit schweren Blutungen, die mit PPSB behandelt wurden und eine Therapie mit Rivaroxaban (56 %) oder Apixaban (44%) erhalten haben, wurden rekrutiert. Die hämostatische Wirksamkeit wurde bei 65 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 53-77) als gut, bei 20 % (95 %-KI: 10-30) als moderat und bei 15 % (95 %-KI: 6-24) als schlecht/nicht vorhanden bewertet. Für die 36 Patienten mit intrakraniellen Blutungen betrug die entsprechenden Bewertungen 67 %, 17 % und 17 % und für 16 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen 69 %, 12 % und 19 %. Es gab neun Todesfälle (14 %) innerhalb von 30 Tagen und fünf (8 %) schwerwiegende thrombotische Ereignisse. In einer Post-hoc-Analyse nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis war die Aufhebung der Antikoagulation in 68 % erfolgreich und bei 32 % nicht erfolgreich. Bei schweren Blutungen im Zusammenhang mit oralen FXa-Inhibitoren kann PPSB eine vorteilhafte Wirkung haben. Das Risiko einer Thromboembolie nach Aufhebung der Antikoagulation bei Patienten mit einem prothrombotischen Hintergrund muss berücksichtigt werden.</p>
<b>Einleitung</b>	
2	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Schwere Blutungen bei Patienten, die mit FXa-Inhibitoren behandelt werden, treten mit einer Rate von 1,6 bis 3,6 % pro Jahr in den Phase-III-Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern auf. Diese Blutungen wurden bisher fast ausschließlich durch unterstützende Behandlungen versorgt.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<p><b>Rationale zum Studiendesign:</b></p> <p>Es besteht ein großer Bedarf die antikoagulatorische Wirkung bei Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren aufzuheben, wenn eine Blutung in einem kritischen Organ vorliegt oder eine Notfall-Operation durchgeführt werden muss.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <p>Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer Behandlung mit PPSB (2.000 Einheiten) bei Patienten mit schweren Blutungen unter der Therapie mit FXa-Inhibitoren zu untersuchen.</p> <p><b>Hypothesen:</b></p> <p>k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	prospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Krankenhäuser in Kanada</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: Juli 2014 bis Juli 2017</li> <li>• Follow-up: 30 Tage (<math>\pm</math> 2 Tage) nach der Behandlung mit PPSB</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die eine Infusion von PPSB laut Krankenhausprotokoll (2.000 Einheiten) schwerer Blutungen während einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban erhalten haben</li> <li>• Patienten, die vor der Gabe von PPSB keine weiteren hämostatischen Arzneimittel erhalten haben, einschließlich Plasma, Thrombozyten, aktiviertes PPSB oder rekombinanter Faktor VIIA (Antifibrinolytika und lokale Hämostatika waren erlaubt) vor der Behandlung mit PPSB</li> <li>• Patienten, bei denen eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt</li> <li>• schwere Blutungen wurden nach den Kriterien der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ definiert</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer DNR-Anordnung (Weisung an medizinisches Personal, Maßnahmen der Reanimation zu unterlassen) vor der Gabe von PPSB aufgrund der Schwere der Blutung</li> <li>• Abfall des Hämoglobinwertes ohne Anzeichen einer Blutung</li> <li>• Auftreten eines akuten Koronarsyndroms oder eines ischämischen Schlaganfalls in den letzten 30 Tagen</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <p>k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage Mortalität</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität)</li> <li>• Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 7 Tagen und 30 Tagen)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
8	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b> k. A.</p> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> 30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle wurden dokumentiert</li> <li>• Sicherheitsendpunkte wurden von einem „Event Adjudication Committee“, bestehend aus zwei unabhängigen Mitgliedern bewertet und Diskrepanzen im Konsensus gelöst</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die aufgrund blutungsbedingter Ereignisse gestorben sind</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Studienpersonal trat 7 Tage nach dem Blutungsereignis an den behandelten Arzt heran, um die Effektivität der Hämostase nach 24 Stunden durch die Behandlung mit PPSBs zu bewerten</li> <li>• der behandelte Arzt bekam alle Informationen zu den Hämoglobinwerten des Patienten, Transfusionen, Berichte über invasive Eingriffe, bildgebende Diagnostik und die Bewertungsrichtlinie. Die Bewertungsrichtlinie basiert auf der Publikation von Sarode et al. 2013 (16). Abweichungen existieren jedoch in Bezug auf die Bewertung der intrakraniellen Blutungen. Neben der Erhöhung des Hämatomvolumens (laut Sarode et al. 2013) wurde eine neurologische Verbesserung bewertet</li> <li>• bei intrakraniellen Blutungen mussten folgende Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gute Hämostase: Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten Computertomographie (CT)-Scan) um <math>\leq 20\%</math> und/oder jede neurologische Verbesserung, die in den folgenden 12 Stunden festgestellt wird oder - wenn sich der Patient bis zur Behandlung mit PPSB zunehmend verschlechtert – sogar eine Stabilisierung des Zustands</li> <li>○ moderate Hämostase: Erhöhung des Hämatomvolumens im Vergleich zu Baseline (bestimmt durch einen erneuten CT-Scan) um <math>&gt; 20\%</math>, aber <math>\leq 35\%</math> und/oder eine minimale Verschlechterung des neurologischen Zustands</li> </ul> </li> <li>• zudem wurden die Kategorien abweichend zu Sarode et. al. 2013 benannt (gut und moderat anstatt ausgezeichnet und gut)</li> <li>• in einer Post-hoc Analyse wurde jedoch auch die Anzahl an Patienten mit einer effektiven Hämostase nach den Kriterien nach Sarode et al. 2013 berechnet. Diese Analyse konnte nur mit den Patienten durchgeführt werden, bei denen eine zweite Bildgebung vorhanden war, um die Veränderung des Hämatomvolumens zu bestimmen. Die Beurteilung erfolgte durch einen zweiten Scan nach einer medianen Zeit von 15 Stunden.</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebungszeitraum unbekannt):</p>

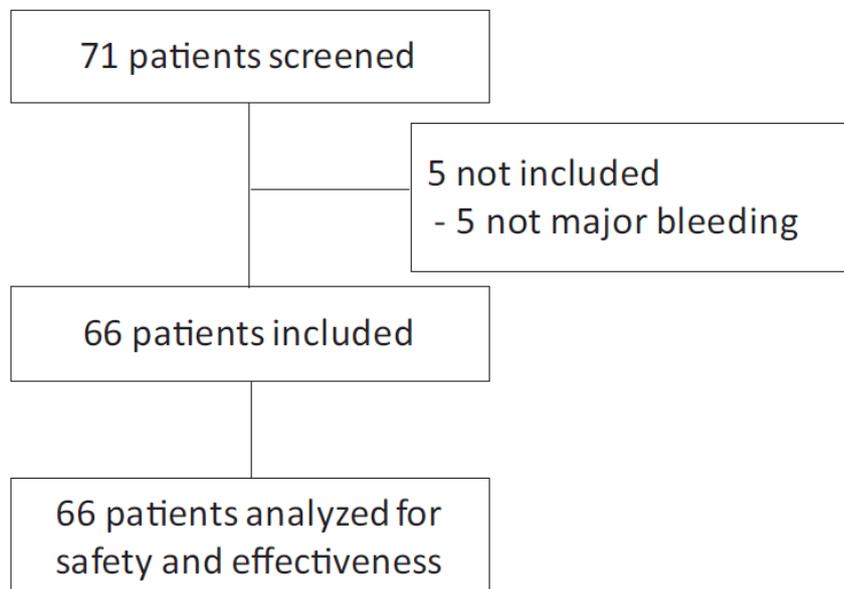
<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Einheiten an Bluttransfusionen wurde erfasst</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 7 Tagen und 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>thrombotische Ereignisse wurden nach 7 Tagen und 30 Tagen erhoben</li> <li>thrombotische Ereignisse umfassten symptomatisch tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall, Thrombose der Herzklappe oder Herzkammer, symptomatisch periphere arterielle Thrombose und Myokardinfarkt</li> <li>Sicherheitsendpunkte wurden von einem „event adjudication committee“ (EAC), bestehend aus zwei unabhängigen Mitgliedern bewertet und Diskrepanzen im Konsensus gelöst</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die ursprünglich geplante Studienprobengröße betrug 35 Patienten, unter Annahme der Anzahl an Studienzentren und um innerhalb von zwei Jahren Ergebnisse zu erhalten</li> <li>nachdem 2016 4 Studienzentren dazugekommen sind, stiegen die Rekrutierungszahlen und es war möglich die Studienprobengröße auf 60 Patienten zu erhöhen</li> </ul>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die ursprünglich geplante Studienprobengröße betrug 35 Patienten, unter Annahme der Anzahl an Studienzentren und um innerhalb von 2 Jahren Ergebnisse zu erhalten</li> <li>nachdem 2016 4 Studienzentren dazugekommen sind, stiegen die Rekrutierungszahlen und es war möglich die Studienprobengröße auf 60 Patienten zu erhöhen</li> <li>Ergebnisse wurden als Mittelwert (<math>\pm</math> Standardabweichung, SD) oder Median (Interquartilbereich, IQR) berichtet</li> <li>für Vergleiche zwischen Gruppen wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 71 Patienten</li> <li>• von der Studie ausgeschlossen: 5 Patienten</li> <li>• eingeschlossene Patienten: 66 Patienten</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Patienten erfüllten nicht die Kriterien für schwere Blutungen</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche Abbildung 4-12</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<p>Folgende Daten wurden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Keratin-Clearance</li> <li>• Indikation für Antikoagulation</li> <li>• Antikoagulation</li> <li>• Blutungstyp</li> <li>• Kriterien für schwere Blutungen</li> <li>• Behandlung mit PPSB</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Patienten (14%) starben</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Patienten (10,6 %) starben</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Einschätzung der behandelten Ärzte wurde die Hämostase bei 43 Patienten (65 %, KI: 53-77) als gut, bei 13 Patienten (20 %, KI: 10-30) als moderat und bei 10 Patienten (15 %, KI:6-24) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> <li>• Unterschiede zwischen Patienten, die mit Apixaban oder Rivaroxaban wurden, lagen nicht vor</li> <li>• bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde die Hämostase von den behandelten Ärzten bei 24 Patienten (67 %) als gut, bei 6 Patienten (17%) als moderat und 6 Patienten (17%) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> <li>• bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen wurde die Hämostase von den behandelten Ärzten bei 11 Patienten (69 %) als gut, bei 2 Patienten (12%) als moderat und 3 Patienten (19%) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> <li>• trotz der Einschätzung, dass 26 Patienten bei intrakraniellen oder intraspinalen Blutungen eine gute Hämostase erreicht haben, hatten 58 % der Patienten am Ende des 30-tägigen Follow-up einen verbleibendes neurologisches Defizit oder kognitive Beeinträchtigungen</li> <li>• Post-hoc Analyse (Beurteilung der Hämostase anhand der Kriterien von Sarode et al.): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beurteilung durch einen zweiten Scan nach einer medianen Zeit von 15 Stunden:</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Patienten hatten eine sehr gute, 1 Patient eine gute und 8 Patienten eine schlechte oder nicht vorhandene Hämostase</li> <li>▪ eine sehr gute oder gute Hämostase wurde bei 25 Patienten erreicht</li> <li>○ Beurteilung der Hämostase anhand der ISTH-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 45 von 66 Patienten (68 %) erreichten eine effektive und 21 Patienten (32 %) eine ineffektive Hämostase</li> </ul> </li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insgesamt benötigten 13 Patienten eine Bluttransfusion (1 – 8 Einheiten)</li> <li>• 13 Patienten benötigten eine Bluttransfusion (1 – 8 Einheiten) zum Zeitpunkt der Blutung</li> <li>• 6 Patienten benötigten eine Bluttransfusion (1 – 4 Einheiten) 7 – 25 Tage nach der Blutung aufgrund von wiederkehrenden Blutungen</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 7 Tagen und 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine eindeutige Angabe zu den thrombotischen Ereignissen nach 7 Tagen</li> <li>• 6 Patienten zeigten ein thrombotisches Ereignis innerhalb von 30 Tagen</li> </ul>
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>16</b>	<p>30-Tage Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Todesfälle (14 % der Patienten)</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Patienten (10,6 %) starben</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach vier Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden oder 48 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Einschätzung der behandelten Ärzte wurde die Hämostase bei 43 Patienten (65 %, KI: 53, 77) als gut, bei 13 Patienten (20 %, KI: 10, 30) als moderat und bei 10 Patienten (15 %, KI: 6, 24) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> <li>• bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde die Hämostase von den behandelten Ärzten bei 24 Patienten (67 %) als gut, bei 6 Patienten (17 %) als moderat und 6 Patienten (17 %) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> <li>• bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde die Hämostase von den behandelten Ärzten bei 11 Patienten (69 %) als gut, bei 2 Patienten (12 %) als moderat und 3 Patienten (19 %) als schlecht/nicht vorhanden bewertet</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Erhebungszeiträume unbekannt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insgesamt benötigten 13 Patienten eine Bluttransfusion (1 – 8 Einheiten)</li> <li>• 13 Patienten benötigten eine Bluttransfusion (1 – 8 Einheiten) zum Zeitpunkt der Blutung</li> <li>• 6 Patienten benötigten eine Bluttransfusion (1 – 4 Einheiten) 7 – 25 Tage nach der Blutung aufgrund von wiederkehrenden Blutungen</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 7 Tagen und 30 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine eindeutige Angabe zu den thrombotischen Ereignissen nach 7 Tagen</li> <li>• 6 Patienten zeigten ein thrombotisches Ereignis innerhalb von 30 Tagen</li> </ul>
<b>Weitere Auswertungen</b>	
<b>17</b>	k. A.
<b>Diskussion</b>	
<b>Hauptergebnisse</b>	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Ergebnisse des Erreichens einer guten Hämostase sind vergleichbar mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten in der Studie liegt ein größerer Zeitraum zwischen der letzten Dosis von Apixaban oder Rivaroxaban im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie (Schulman et al. 2018: 18,1 und 17,8 Stunden; ANNEXA-4: 12,0 und 11,0 Stunden)</li> <li>• in der vorliegenden Studie fand kein Ausschluss der Patienten aufgrund des intrazerebralen Hämatomvolumens oder des Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale, GCS) statt (siehe Ausschlusskriterien der ANNEXA-4 Studie)</li> <li>• die Wiederaufnahme einer prophylaktische oder therapeutische Antikoagulation erfolgte in der vorliegenden Studie nach einer medianen Zeit von 5 Tagen in 62 % der Patienten im Gegensatz zu 27 % in der ANNEXA-4 Studie. Es ist unklar, ob dies auf eine geringe Sorge von möglichen erneuten Blutungen bei kanadischen Ärzten zurückzuführen ist.</li> <li>• eine schwedische Studie mit 84 Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten schweren Blutungen unter der Behandlung mit PPSB (25 U/kg) zeigte vergleichbare Ergebnisse</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die „Door-to-PCC delay“ von 5,4 Stunden ist zu lang, aber stimmt mit den Erfahrungen aus der klinischen Praxis überein</li> <li>• spezifische Anti-FXa-Tests wurden nur bei 17 % der Patienten durchgeführt; es war jedoch bekannt, dass die Patienten unter Therapie mit einem oralen FXa-Inhibitor stehen</li> <li>• das Design der Studie erlaubte es nicht, einen Test auf Anti-FXa-Spiegel anzufordern</li> <li>• Patienten wurden nach der Behandlung mit PPSBs rekrutiert; die Entscheidung welche Patienten in die Studie eingeschlossen werden, könnte zu einer Verzerrung geführt haben, bei der die schwer betroffenen Patienten möglicherweise ausgeschlossen wurden; andererseits könnte es auch sein, dass die Patienten PPSB als letzte Chance erhalten haben</li> <li>• eine Kontrollgruppe ist nicht vorhanden</li> <li>• in der Studie konnte der Einfluss einer höheren Konzentration an PPSB nicht untersucht werden.; eine höhere PPSB-Konzentration könnte eventuell dazu führen, dass weniger Patienten nach der Behandlung der schweren intrakraniellen Blutungen neurologische Einschränkungen davontragen</li> <li>• subjektive Bewertung der Hämostase durch einen behandelten Arzt; der Arzt wurde jedoch angewiesen, die objektiven Kriterien der Bewertungsleitlinie zu befolgen</li> <li>• aufgrund des Studiendesigns konnten keine erneuten diagnostischen Scans durchgeführt werden</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die ähnlichen Effektivitätsergebnisse in der vorliegenden Studie und der ANNEXA-4 Studie könnten darauf zurückzuführen sein, dass beide Behandlungsmethoden wirksam sind oder dass die Aufhebung der Antikoagulation nur minimale oder keine Auswirkungen auf das Outcome der Patienten hat</li> <li>• die zweite Möglichkeit könnte auf eine zu späte Verabreichung zurückzuführen sein oder darauf, dass der Antikoagulationseffekt aufgrund der kurzen Halbwertszeit der FXa-Inhibitoren schnell verschwindet</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studie wurde durch eine Förderung durch Octapharma finanziert</li> </ul>
a: nach STROBE (40)	
Quelle: Schulman et al. (14), Sarode et al. (16).	

Item <sup>a</sup>	STROBE
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: Schulman et al. (14).

Abbildung 4-12: Patientenfluss für die Studie Schulman et al.

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Sholzberg et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Bleeding complications from the direct oral anticoagulants</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) stellen den aktuellen Versorgungsstandard zur Behandlung von Patienten mit einem thrombotischen Risiko dar. Die Behandlung damit einhergehender DOAK-assoziiierter Blutungen ist problematisch, da kein spezifisches Antidot verfügbar ist.</p> <p>Ziel: Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Versorgung von Dabigatran- oder Rivaroxaban-behandelten Patienten mit Blutungen an mehreren Zentren in Toronto, Kanada.</p> <p>Methodik: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallserienstudie, die individuelle Patientendaten von 26 Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen analysiert, die innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren (Januar 2011 – Dezember 2013) eine hämatologische oder transfusionsmedizinische Behandlung an einer von 5 Krankenhäusern der Universität Toronto erhielten.</p> <p>Ergebnisse: 42 % der Blutungen waren intrakraniell und 50 % gastrointestinal. Alle Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor auf, dessen Einfluss auf DOAK-assoziierte Blutungen in vorherigen Studien gezeigt wurde. Die Behandlung der Blutungen war innerhalb der Fallgruppe inkonsistent. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts lag bei 11 Tagen [1 - 90 Tage]. Nach einer transfusionsbasierten hämostatischen Behandlung traten 5 thrombotische Ereignisse und 6 Todesfälle auf.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	Fazit: Die Behandlung von DOAK-assoziierten Blutungen erfolgt variabel. Um das Behandlungsschema zur Aufhebung der Antikoagulation zu vereinheitlichen und zu optimieren, sind Daten aus klinischen Studien erforderlich.
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Die Nachteile einer Warfarin-Behandlung von Thromboembolien haben die Entwicklung der direkten oralen Antikoagulantien gefördert, die nun standardmäßig in der klinischen Versorgung eingesetzt werden. DOAKs erfordern keine laboratorische Überwachung, weisen weniger Wechselwirkungen mit Lebensmitteln und anderen Arzneimitteln auf und zeigen die gleiche Wirksamkeit wie Vitamin-K-Antagonisten. Einen Nachteil stellt das Fehlen eines spezifischen Antidots zur Aufhebung der Antikoagulation durch DOAKs dar. In klinischen Guidelines werden Behandlungsmethoden von Tierversuchsstudien und Studien an gesunden Probanden ohne klinische Effektivitätsparameter auf den Versorgungsalltag extrapoliert.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Um den Versorgungsalltag der Dabigatran- oder Rivaroxaban-behandelten Patienten zu untersuchen, wurden 26 Patienten mit Blutungen aus 5 Krankenhäusern in Toronto, Kanada eingeschlossen. Dafür wurden die elektronischen Patientenkrankenakten zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 ausgewertet.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Behandlung von Rivaroxaban- oder Dabigatran-behandelten Patienten mit Blutungen</li> </ul> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive multizentrische Fallserie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Krankenhäuser in Kanada</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: Januar 2011</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: Dezember 2013</li> <li>• Follow-up: k. A.</li> <li>• zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 wurden durch die Auswertung elektronischer Patientenakten retrospektiv individuelle Patientendaten von der Dabigatran- oder Rivaroxaban-behandelten Patienten an 5 Krankenhäuser in Toronto, Kanada erhoben.</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Patienten mit Dabigatran- oder Rivaroxaban-assoziierte Blutungen</li> <li>• Überweisung zu einer hämatologischen oder transfusionsmedizinischen Abteilung an einer der fünf Universitätskliniken innerhalb des Zeitraums von Januar 2011 – Dezember 2013</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A. <b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Dosis und Art der Therapie sowie die Anwendung unterstützender Maßnahmen lag im Ermessen des Prüfarztes</li> </ul> <p><b>Prädiktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hohes Alter (&gt; 80 Jahre)</li> <li>• Untergewicht (&lt; 63 kg)</li> <li>• moderate (Kreatinin-Clearance: 30 - 50 ml/min) bis schwere (Kreatinin-Clearance: &lt; 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Begleitbehandlung u. a mit Aspirin oder starken P-Glykoprotein-Inhibitoren</li> <li>• mehr als die empfohlene Dosis an Dabigatran</li> </ul> <p><b>Mögliche Confounder</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• demografische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Körpergewicht)</li> <li>• Art des DOAK und zugrundeliegende Indikation</li> <li>• Dauer der DOAK-Behandlung bis zum Blutungsereignis</li> <li>• Begleitmedikation</li> <li>• Daten zur Blutungsepisode (Lokalisation, Datum/Zeit des Auftretens, Erythrozytentransfusionen, Schwere der Blutung)</li> <li>• Art der Behandlung (aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate (aPPSB), PPSB, aktivierter rekombinanter Faktor VII, gefrorenes Frischplasma (GFP), Thrombozyten, Kryopräzipitat, Fibrinogenkonzentrate, Tranexamsäure, Desmopressin, Vitamin K)</li> <li>• Dauer des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• venöse oder thrombotische Ereignisse</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Laborparameter (Zellzahl im Vollblut, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit, Clauss Fibrinogenkonzentration, Leberenzyme [Aspartataminotransaminase, Alanintransaminase, alkaline Phosphatase], Albumin, Bilirubin, geschätzte Kreatinin-Clearance [nach Cockcroft-Gault Formel])</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b> Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die nach der Behandlung gestorben sind</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die nach der Behandlung gestorben sind</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die nach der Behandlung ein thrombotisches Ereignis hatten</li> </ul> <p>Beurteilung der Blutung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine schwere Blutung wurde auf Basis der Empfehlungen der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) als entweder die Beteiligung eines lebenswichtigen Organs, Absinken des Hämoglobinspiegels um mehr als 20 g/l oder Notwendigkeit der Verabreichung von mehr als zwei Erythrozytentransfusionen definiert</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b> nicht zutreffend (nur eine Fallgruppe; die Subgruppen wurden identisch ausgewertet)</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b> k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.</p>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse wurden deskriptiv als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Spanne dargestellt</li> <li>Konfidenzintervalle wurden mittels Inferenzstatistik berechnet</li> <li>Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Fischers Exaktem Test berechnet</li> <li>alle Analysen wurden mit der SAS Statistiksoftware Version 9.2 durchgeführt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten wurden in Abhängigkeit einer Behandlung mit Rivaroxaban oder Dabigatran in Gruppen zusammengefasst und Gruppenunterschiede, wie zuvor berichtet, untersucht</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> nicht zutreffend</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daten zu 26 Patienten wurden für den Beobachtungszeitraum (Januar 2011 - Dezember 2013) ausgewertet</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es wurden 27 Blutungsereignisse identifiziert (ein Patient hatte 2 Blutungsereignisse) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rivaroxaban-behandelte Patienten n = 9</li> <li>○ Dabigatran-behandelte Patienten n = 18</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit schweren Blutungen: 98 %</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Patientenakten wurden für die Auswertung herangezogen</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor</li> <li>• Blutungstyp</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• venöse Thromboembolie</li> </ul>
Ergebnisdaten	
15	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: n = 6</li> <li>• Rivaroxaban: n = 2</li> <li>• Dabigatran: n = 4</li> <li>• Tod aufgrund intrakranieller Blutungen: n = 5</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: n = 5</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit hämostatischer Behandlung (z. B. aPPSB, PPSB, GFP und/oder Thrombozyten): n = 5 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ arterielle thrombotische Ereignisse: n = 5</li> <li>○ venöse thrombotische Ereignisse: n = 0</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die keine hämostatische Behandlung erhielten: n = 0</li> </ul>
Hauptergebnisse	
16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Hauptergebnisse der Studie wurden nur deskriptiv berichtet</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch das retrospektive Studiendesign ist die Qualität und Vollständigkeit der Daten abhängig von der Qualität und Genauigkeit der Angaben der medizinischen Unterlagen</li> <li>• Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen werden sehr unterschiedlich behandelt</li> <li>• ein großer Anteil der Patienten musste über längere Zeit hospitalisiert werden</li> <li>• ein großer Anteil der Patienten hatte thrombotische Ereignisse nach der Behandlung</li> <li>• ein großer Anteil der Patienten verstarb in Folge der Blutung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Aussagekraft der Studie ist aufgrund der fehlenden Kontrolle und geringen Stichprobengröße begrenzt</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>in dieser retrospektiven Fallserien-Studie wurde gezeigt, dass eine deutliche Varianz bei der Behandlung von Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen vorliegt</li> <li>die Studie hebt auch noch einmal die Relevanz der Auswahl der richtigen Patienten für eine DOAK-Behandlung hervor</li> <li>um die Behandlungsschemata zur Aufhebung der Antikoagulation zu vereinheitlichen und zu optimieren, sind Daten aus klinischen Studien erforderlich</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>aufgrund der geringen Stichprobengröße und der Tatsache, dass nur 5 Krankenhäuser an der Studie beteiligt waren, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse begrenzt</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Studie wurde durch nicht limitierte Forschungs- und Bildungsfördergelder der folgenden pharmazeutischen Unternehmen gesponsort: Baxter, Octapharma, Boehringer-Ingelheim and CSL Behring</li> <li>die Forschungsassistenten wurden teilweise durch Fördergelder von Boehringer-Ingelheim finanziert</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Sholzberg et al. (47).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Smith et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Safety, efficacy and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PPSB) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Orale Blutungen aufgrund einer Behandlung mit oralen Faktor-Xa (FXa)-Inhibitoren sind ein Problem in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit. Es wird kontrovers diskutiert, welche Mittel für eine Aufhebung der Antikoagulation zur Verfügung stehen. Zu dem kürzlich zugelassene Antidot Andexanet alfa liegen nur begrenzte Daten vor, das Sicherheitsprofil ist unklar und die Behandlung bringt eine große finanzielle Belastung mit sich. Dies hat zu einem Off-Label-Use von 4-Faktor Prothrombinkomplex-Konzentraten (4F-PPSB) in dieser Indikation geführt. Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit von 4F-PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen im Zusammenhang mit oralen FXa-Inhibitoren zu untersuchen. Diese retrospektive Beobachtungsstudie umfasste erwachsene Patienten, die 4F-PPSB (Kcentra®) von 2014 bis 2018 zur Behandlung von schweren Blutungen im Zusammenhang mit FXa-Inhibitoren erhalten haben. Die Wirksamkeit wurde mittels der Kriterien nach Sarode et al. 2013 bewertet. Sekundäre Outcomes schlossen die Inzidenz von Thromboembolien, Mortalität und Kosten von 4F-PPSB im Vergleich zu Andexanet alfa zur Aufhebung der Antikoagulation ein. 31 Patienten erhielten 4F-PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen ausgelöst durch eine Therapie mit Apixaban (55 %) oder Rivaroxaban (45 %). Intrakranielle Blutungen (58 %) und Perikarderguss (16 %) waren für die Mehrzahl der Blutungsereignisse verantwortlich. Die meisten Patienten erhielten eine Einzeldosis von 25 Einheiten/kg 4F-PPSB (38 %) oder 50 Einheiten/kg 4F-PPSB (51,6 %). Eine effektive Hämostase wurde bei 80,6 % der Patienten erreicht. Fünf Patienten (16 %) verstarben an akuten Blutungen und es wurden keine thrombotischen Ereignisse beobachtet. Die Verabreichung von 4F-PPSB war für die meisten Patienten, die eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban benötigten, wirksam und die Therapie war mit einem geringen Risiko von thrombotischen Ereignissen verknüpft. Beträchtliche Kostenunterschiede schränken die Verwendung von Andexanet alfa ein und rechtfertigen möglicherweise eine weitere Untersuchung der 4F-PPSBs zur Aufhebung der Antikoagulation.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> Orale Blutungen aufgrund einer Behandlung mit oralen FXa-Inhibitoren sind ein Problem in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit. Es wird kontrovers diskutiert, welche Mittel für eine Aufhebung der Antikoagulation zur Verfügung stehen. Bis zur Zulassung des Antidots Andexanet alfa kam es in der beschriebenen Indikation zum Off-Label-Use von PPSB. Trotz des Mangels an Studien mit hoher Evidenz, befürworten viele Leitlinien die Verwendung von PPSB.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> Aufgrund der spärlichen Datenlage und um eine optimale Behandlungsstrategie der Patienten zu etablieren, wurde diese Studie durchgeführt.</p>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit von 4F-PPSB zur Behandlung von schweren Blutungen im Zusammenhang mit oralen FXa-Inhibitoren zu untersuchen.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	retrospektive Beobachtungsstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medical University of South Carolina</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diese retrospektive Beobachtungsstudie umfasste erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter), die 4F-PPSB (Kcentra<sup>®</sup>) von Juli 2014 bis Mai 2018 zur Behandlung von schweren Blutungen im Zusammenhang mit FXa-Inhibitoren erhalten haben</li> <li>die mediane Zeit des Krankenhausaufenthaltes betrug 7,2 Tage (Beobachtungszeitraum)</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten älter als 18 Jahre</li> <li>schwere Blutungen aufgrund einer Behandlung mit oralen FXa-Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwangerschaft</li> <li>Inhaftierung</li> <li>perioperative Behebung der Blutung (ohne Bezug zur Blutung)</li> <li>Patienten mit einer intrakraniellen Blutung und einer initialen Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale, GCS) von weniger als sieben Punkten</li> <li>Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom oder ischämischen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor der Antikoagulation</li> </ul> <p><b>Herkunft:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28 von 31 Patienten (90,3) sind kaukasischer Herkunft</li> <li>3 von 31 Patienten sind Afroamerikaner</li> </ul> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b> k. A.</p>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> <li>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden)</li> <li>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b></p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	k. A.
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine schwere Blutung war definiert als Blutung an einer kritischen Stelle, lebensbedrohliche Blutungen, die eine Operation oder einen invasiven Eingriff erfordern, oder eine Bluttransfusion erfordern.</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Todesfällen</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Todesfälle (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Todesfällen aufgrund der Blutung</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>der Endpunkt Erreichen einer effektiven Hämostase wurde anhand der Kriterien von Sarode et al. 2013 (16) bewertet</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusion mit Erythrozyten erhalten haben</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an thrombotischen Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <p>k. A.</p>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
Studiengröße	
<b>10</b>	<p><b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>da es sich um eine Pilotstudie ohne Vergleichsgruppe handelt, wurde keine Stichprobengröße berechnet</li> <li>alle geeigneten Patienten während der Studienzeit wurden eingeschlossen</li> </ul>
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<p><b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b></p> <p>k. A.</p> <p><b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b></p> <p>k. A.</p>
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<p><b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Daten wurden anhand einer deskriptiven Statistik ausgewertet</li> <li>normalverteilte Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt</li> <li>bei nicht normalverteilten oder nicht-parametrischen Daten wurde der Median mit Interquartilbereich (IQR) dargestellt</li> </ul> <p><b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b></p> <p>k. A.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<p><b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> k. A.</p> <p><b>Umgang mit lost to follow-up:</b> k. A.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b> k. A.</p>
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<p><b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 48 Patienten</li> <li>• Eingeschlossen: 31 Patienten</li> </ul> <p><b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien wurden nicht erfüllt</li> </ul> <p><b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Herkunft</li> <li>• Kreatinin Clearance</li> <li>• Gründe für die Aufhebung einer Antikoagulation</li> <li>• FXa-Inhibitor</li> <li>• Blutungsort</li> <li>• 4F-PPSB-Dosis</li> <li>• Notwendigkeit einer erneuten Behandlung mit 4F-PPSB</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16,1 %) verstarben während des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• mediane Zeit des Krankenhausaufenthaltes betrug 7,2 Tage</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16 %)</li> </ul> <p>Erreichen einer effektiven Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 von 31 Patienten (82 %) erreichten eine Hämostase nach Sarode et al. 2013</li> <li>• 6 von 31 Patienten (19,4 %) erreichten keine Hämostase nach Sarode et al. 2013</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16,1 %) erhielten eine Bluttransfusion mit Erythrozyten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Patient hatte ein thrombotisches Ereignis</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16,1 %) verstarben während des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• mediane Zeit des Krankenhausaufenthaltes betrug 7,2 Tage</li> </ul> <p>Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts)::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16 %)</li> </ul> <p>Erreichen einer Hämostase (Erhebung nach 24 Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 von 31 Patienten (82 %) erreichten eine Hämostase nach Sarode et al. 2013</li> <li>• 6 von 31 Patienten (19,4 %) erreichten keine Hämostase nach Sarode et al. 2013</li> </ul> <p>Notwendigkeit von Bluttransfusionen (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 von 31 Patienten (16,1 %) erhielten eine Bluttransfusion mit Erythrozyten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung während des Krankenhausaufenthalts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Patient hatte ein thrombotisches Ereignis</li> </ul>
Weitere Auswertungen	
17	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Hämostase wurde bei 80,6 % der Patienten erreicht und es gab keine Berichte über thrombotische Ereignisse</li> </ul>
Einschränkungen	
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie wurde nur in einem Zentrum durchgeführt</li> <li>• retrospektives Studiendesign</li> <li>• geringe Stichprobengröße</li> <li>• keine Vergleichsgruppe</li> <li>• kurzes Follow-up: mediane Zeit des Krankenhausaufenthalts betrug 7,2 Tage</li> <li>• nur 51,6 % der Patienten erhielten die empfohlene Dosierung von 50 Einheiten/kg 4F-PPSB</li> <li>• die Kriterien für schwere Blutungen waren abweichend von den ISTH-Kriterien</li> </ul>
Interpretation	
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zukünftige Studien sollten verschiedene Dosierungsstrategien vergleichen, um die am besten geeignete Dosierung zu finden</li> <li>• trotz gewisser Einschränkungen liefert die Studie neue wichtige Informationen bezüglich der Behandlung von schweren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit FXa-Inhibitoren</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	k. A.
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine finanzielle Unterstützung</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)</p> <p>Quelle: Smith et al. (48), Sarode et al. (16).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Testa et al. nach STROBE

Item <sup>a</sup>	STROBE
<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
<b>1</b>	<p><b>Titel:</b> Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry</p> <p><b>Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:</b> Hintergrund: Die Behandlung schwerer Blutungen bei direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)-behandelten Patienten, ist noch nicht gut untersucht. START-Events, ein Teil des START Registers (Survey on an Ticoagulated pAtients RegisTer) (NCT02219984), wurde zur Analyse von Behandlungsmaßnahmen bei Blutungen und wiederkehrenden thrombotischen Ereignissen im Versorgungsaltag etabliert. Ziel: Untersuchung von Behandlungsmaßnahmen bei Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen im Versorgungsaltag. Methodik: Bei der vorliegenden Studie (START-Event Register) handelt es sich um eine prospektive, multizentrische und internationale Kohortenstudie, für die zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 117 Patienten mit schweren Blutungen eingeschlossen wurden. Ergebnisse: Indikation für die DOAK-Behandlung war bei 84 % der Patienten nicht-valvuläres Vorhofflimmern. 53 Patienten hatten intrakranielle Blutungen (tödlicher Verlauf bei 13 Patienten), 42 Patienten hatten gastrointestinale Blutungen (tödlicher Verlauf bei 1 Patient) und 22 hatten Blutungen an anderen Stellen. Bei 71 % der Patienten wurden Maßnahmen zur Behandlung der Blutungen ergriffen. Diese Maßnahmen umfassten chirurgische, nicht-chirurgische oder invasive Behandlungen (z. B.: Flüssigkeitsausgleich, Erythrozytentransfusionen, Faktor 3- oder Faktor 4-Prothrombinkomplex-Konzentrat (3F- oder 4F-PPSB), Antifibrinolytika oder die Gabe von Idarucizumab). Die am häufigsten angefragten Labortests waren Kreatinin, Anzahl roter Blutkörperchen und Thromboplastinzeit/partielle Thromboplastinzeit, während eine Messung der DOAK-Aktivität nur bei 23 % der Patienten erfolgte. Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts lag bei 11,9 % und zu Monat 6 bei 15,5 %. Fazit: Die Daten der Studie zeigen, dass eine starke Heterogenität bei den Behandlungsmaßnahmen für DOAK-behandelte Patienten mit Blutungskomplikationen vorherrscht.</p>
<b>Einleitung</b>	
<b>2</b>	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund:</b> DOAK (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Dabigatran) werden bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien und für die Prävention und Behandlung von tiefen Venenthrombosen eingesetzt. DOAK weisen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten ein erhöhtes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf und können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften in festen Dosierungen gegeben werden, wodurch keine klinische Überwachung der Patienten erforderlich ist. Das Auftreten schwerer Blutungen während der Behandlung mit DOAK stellt ein hohes Risiko dar, dennoch existiert noch kein optimales Behandlungsverfahren bei Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign:</b> START-SSC Events, ein Teil des START Registers, untersucht das aktuelle Versorgungsmanagement von Patienten mit DOAK-assoziierten Blutungen oder wiederkehrenden thrombotischen Ereignissen, dafür wurden die Daten von 117 Patienten zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 ausgewertet.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>3</b>	<p><b>Spezifische Zielsetzungen:</b> Die vorliegende Studie beschreibt das Versorgungsmanagement von Patienten mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen hinsichtlich der Behandlungsmaßnahmen (medikamentöse, chirurgische oder interventionelle Behandlungen), laboratorischer Parameter und anderer unterstützender Maßnahmen und untersucht die Umsetzung der aktuell gültigen Guidelines und Empfehlungen in der klinischen Praxis.</p> <p><b>Hypothesen:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>	
Studiendesign	
<b>4</b>	prospektive, multizentrische Kohortenstudie
Rahmen (Setting)	
<b>5</b>	<p><b>Rahmen und Ort der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 Studienzentren in 7 Nationen (Belgien, Brasilien, Deutschland, Italien, Schweiz, USA und Thailand)</li> </ul> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Beobachtungszeit: 01.01.2015</li> <li>• Ende der Beobachtungszeit: 31.12.2016</li> <li>• Follow-up: 6 Monate nach dem Blutungsereignis</li> <li>• zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 wurden Daten zu Patientencharakteristika, Laborparameter, Lokalisation der Blutung, Behandlungsmaßnahmen und Behandlungsergebnisse von 117 Patienten mit DOAK-assoziierten schweren Blutungen anhand von internetbasierten Case Report Forms dokumentiert</li> <li>• die Daten wurden durch das Studienpersonal vor Ort erhoben und die Qualität der Daten wurde durch ein zentrales Koordinationszentrum überwacht</li> <li>• im Falle fehlender Daten oder Diskrepanz der Daten wurde das Studienpersonal vor Ort kontaktiert</li> </ul>
Studienteilnehmer	
<b>6</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Patienten mit schweren Blutungen gemäß den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tödliche Blutung oder</li> <li>○ symptomatische Blutung in einen kritischen Bereich oder Organ oder</li> <li>○ Abfall der Hämoglobinkonzentration um <math>\geq 20</math> g/l (1,24 mmol/l oder 2 g/dl) oder</li> <li>○ Transfusion von <math>\geq 2</math> Einheiten Vollblut oder Erythrozyten</li> </ul> </li> <li>• schriftliches Einverständnis in die Studie</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Herkunft:</b> k. A.</p> <p><b>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Follow-up Visite zu Monat 6 erfolgte entweder telefonisch oder an einem der beteiligten Studienzentren</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
Variablen	
<b>7</b>	<p><b>Zielgrößen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität innerhalb von 6 Monaten</li> <li>• Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>• prozentuale Veränderung der Anti-Faktor (FXa)-Aktivität (unbekannter Erhebungszeitraum)</li> <li>• Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 6 Monaten)</li> <li>• thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 6 Monaten)</li> </ul> <p><b>Expositionen:</b> k. A.</p> <p><b>Prädiktoren:</b> k. A.</p> <p><b>Mögliche Confounder:</b> k. A.</p> <p><b>Effektmodifikationen:</b> k. A.</p>
Datenquelle/Messmethoden	
<b>8</b>	<p><b>Wichtige Variablen für jede Datenquelle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientencharakteristika zu Baseline (Alter, Geschlecht, Art des DOAK und zugrundeliegende Indikation)</li> <li>• Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme und während des Follow-up (Anzahl der roten Blutkörperchen, Leberenzyme, renale Funktion, Koagulation und Anti-FXa-Aktivität)</li> <li>• Behandlungsmaßnahmen</li> <li>• Behandlungsergebnisse zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. 6 Monate nach dem Blutungsereignis</li> </ul> <p><b>Bewertungs- bzw. Messmethoden:</b></p> <p>Mortalität innerhalb von 6 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Überleben wurde 6 Monate nach dem Blutungsereignis erhoben</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Überleben wurde zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben</li> </ul> <p>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (unbekannter Erhebungszeitraum):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die spezifische Anti-FXa-Aktivität wurde mittels Assays kalibriert auf Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban vor und nach der Intervention gemessen</li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 6 Monaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, bei denen erneute Blutungen nach der Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie auftraten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 6 Monaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten mit thrombotischen Ereignissen</li> </ul> <p><b>Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht zutreffend (nur eine Gesamtkohorte; die Subgruppen wurden identisch ausgewertet)</li> </ul>
Bias	
<b>9</b>	<p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:</b></p> <p>k. A.</p>
Studiengröße	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
<b>10</b>	<b>Darstellung der Festlegung der Studiengröße:</b> k. A.
Quantitative Variablen	
<b>11</b>	<b>Auswertung von quantitativen Variablen:</b> k. A. <b>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:</b> k. A.
Statistische Methoden	
<b>12</b>	<b>Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Analysen erfolgten deskriptiv</li> <li>• kontinuierliche Variablen wurden als Median und Interquartilbereich oder als Median und Spanne dargestellt</li> <li>• kategoriale Variablen wurden als Häufigkeit und Prozent angegeben</li> <li>• alle Analysen wurden mit der Statistik Software SPSS für Windows Version 22 durchgeführt</li> </ul> <b>Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden in Abhängigkeit einer Behandlung mit Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Dabigatran, nach der zugrundeliegenden Indikation für die DOAK-Behandlung oder in Abhängigkeit der Lokalisation der Blutung in Gruppen zusammengefasst</li> </ul> <b>Umgang mit fehlenden Daten:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit fehlenden Daten zu Monat 6 wurden nicht für die Analysen herangezogen</li> </ul> <b>Umgang mit lost to follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lost to follow-up-Patienten wurden nicht für die Analysen herangezogen</li> </ul> <b>Sensitivitätsanalysen:</b> nicht zutreffend
<b>Ergebnisse</b>	
Teilnehmer	
<b>13</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtpopulation: N = 117 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apixaban-behandelt: n = 32</li> <li>○ Rivaroxaban-behandelt: n = 51</li> <li>○ Edoxaban-behandelt: n = 2</li> <li>○ Dabigatran-behandelt: n = 32</li> </ul> </li> </ul> <b>Gründe für die Nicht-Teilnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle eingeschlossenen Patienten wurden für die Auswertung herangezogen, lost to follow-up-Patienten wurden nicht für die Analysen ausgewertet</li> </ul> <b>Erwägung eines Flussdiagramm:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Studie liegt kein Patientenfluss vor</li> </ul>
Deskriptive Daten	
<b>14</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• FXa-Inhibitor</li> <li>• Blutungstyp</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>STROBE</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• venöse Thromboembolie</li> </ul>
Ergebnisdaten	
<b>15</b>	<p>Mortalität innerhalb von 6 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 18/116 (15,5 %)</li> </ul> <p>Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 14/117 (11,9 %)</li> </ul> <p>Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (unbekannter Erhebungszeitraum) ([ng/ml], Median [Spanne]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban vor der Intervention: 161 [99 – 571] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Messung wurde in 8 von 32 Apixaban-behandelten Patienten durchgeführt</li> </ul> </li> <li>• Apixaban nach der Intervention: 70,6 [2 – 139] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Messung wurde in 5 von 32 Apixaban-behandelten Patienten durchgeführt</li> </ul> </li> <li>• Rivaroxaban vor der Intervention: 134 [24 – 369] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Messung wurde in 13 von 51 Rivaroxaban-behandelten Patienten durchgeführt</li> </ul> </li> <li>• Rivaroxaban nach der Intervention: 23 [0 – 71] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Messung wurde in 6 von 51 Rivaroxaban-behandelten Patienten durchgeführt</li> </ul> </li> </ul> <p>Auftreten von erneuten Blutungen (Erhebung nach 6 Monaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 2/99 (2 %) der Patienten, die mit der Antikoagulationstherapie starteten</li> </ul> <p>Thrombotische Ereignisse (Erhebung nach 6 Monaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 3/99 (3 %)</li> </ul>
Hauptergebnisse	
<b>16</b>	Die Hauptergebnisse der Studie wurden nur deskriptiv berichtet.
Weitere Auswertungen	
<b>17</b>	k. A.
<b>Diskussion</b>	
Hauptergebnisse	
<b>18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ca. 50 % der Population keine Behandlung zur Blutungsstillung oder nur eine Symptombehandlung erhielten. Unter den Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde bei 30 % der Patienten nur die DOAK-Therapie unterbrochen und die Blutung medizinisch überwacht. Symptombehandlungen (z. B. gefrorenes Frischplasma) erfolgten häufiger bei Patienten mit extrazerebralen Blutungen, wohingegen PPSB, Antifibrinolytika und Antidots häufiger bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen eingesetzt wurden.</li> <li>• die Behandlung der Blutungen wurde in 70 % der Fälle als übereinstimmend mit den aktuellen klinischen Leitlinien eingeschätzt. In den meisten Fällen, in denen keine Übereinstimmung vorlag, erhielten die Patienten keine Behandlung der Blutung, sondern wurden nur medizinisch überwacht.</li> <li>• bei ca. 80 % der Patienten wurde eine Bestimmung der roten Blutkörperchen und Koagulationstests angefordert. Entgegen des medizinischen Konsens, dass die Bestimmung des DOAK-Spiegels bei bestimmten Indikationen erforderlich ist, zeigte die Studie, dass nur bei einem geringen Anteil der Fälle (23 %) eine DOAK-Messung erfolgte.</li> </ul>
Einschränkungen	
<b>19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geringe Stichprobengröße von Patienten mit schweren Blutungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	STROBE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch die große Zeitspanne zum Einschluss der Patienten können die Behandlungskonzepte im zeitlichen Verlauf variieren</li> <li>das Studiendesign ermöglichte keine Datensammlung zur Prävalenz von Blutungen oder die Effekte der einzelnen DOAKs</li> </ul>
Interpretation	
20	<p>Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen die folgenden Verbesserungsmöglichkeiten im Versorgungsalltag:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>homogenere und besser strukturiere Leitlinien</li> <li>verfügbare Antidots</li> <li>DOAK-spezifische Messungen, die in der Notaufnahme schnell verfügbar sind</li> <li>spezifisches Training von Notärzten zur Aufhebung von Antikoagulation</li> <li>Thrombose- und Hämostaseexperten, die über eine aktuelle, homogene und effektive Versorgung akuter schwerer Blutungen bei Antikoagulations-Patienten beraten</li> </ul>
Übertragbarkeit	
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>aufgrund der geringen Stichprobengröße sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden</li> <li>eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist demnach nicht grundsätzlich gegeben.</li> </ul>
<b>Zusätzliche Informationen</b>	
Finanzierung	
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>das START Register und die Studie wurden durch die Arianna Anticoagulation Foundation gesponsort. Die Stiftung war nicht an der Entwicklung des Studiendesigns, der Datensammlung, den Analysen, der Interpretation der Daten, dem Schreiben des Artikels und der Entscheidung über die Veröffentlichung beteiligt.</li> </ul>
<p>a: nach STROBE (40)  Quelle: Testa et al. (49).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-505

**Studie: 14-505**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (4)	A
Studienbericht (6)	B
Statistischer Analyseplan (21)	C
ClinicalTrials.gov: NCT02329327 (73)	D
EU Clinical Trials Register: NCT02329327 (74)	E
WHO ICTRP: NCT02329327 (75)	F
PharmNet.Bund: NCT02329327 (76)	G
Connolly et al. 2016 (77)	H
Connolly et al. 2019 (78)	I

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

---

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

Die Analyse des Endpunktes erfolgte die Analyse des Endpunkts auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmer unter Therapie von Enoxaparin) einschließt. Zudem erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

Die Analyse des Endpunktes erfolgte die Analyse des Endpunkts auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmer unter Therapie von Enoxaparin) einschließt. Zudem erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

Die Analyse des Endpunktes erfolgte die Analyse des Endpunkts auf Basis der Efficacy-Population, die alle Studienteilnehmer der Safety-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllen (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorliegt und diese mindestens einen Wert von 75 ng/ml aufweist (0,25 IU/ml bei Studienteilnehmer unter Therapie von Enoxaparin) einschließt. Zudem erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, I

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Auftreten von erneuten Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, H, I

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Nebenwirkungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

---

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte prospektive 30-tägige Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Andexanet alfa erhalten haben (Safety-Population).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, H, I

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Allison et al.

**Studie: Allison et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Allison et al. (41)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Arachchillage et al.

**Studie: Arachchillage et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Arachchillage et al. (27)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Über den Zeitraum von Januar 2016 bis April 2018 wurden Daten für die gesamte Kohorte erhoben. Über eine zeitliche Verteilung der erhobenen Daten zu den analysierten Subpopulationen liegen keine Informationen vor.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Auftreten von erneuten Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Berger et al.

**Studie: Berger et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Berger et al. (19)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde nicht unabhängig von den Ärzten erhoben.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es wurden Patienten eingeschlossen, die generell ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen).

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Mortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt „Erreichen einer effektiven Hämostase“ wurde nicht unabhängig von den Ärzten erhoben.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es wurden Patienten eingeschlossen, die generell ein geringeres Risiko für eine Hämatomvergrößerung haben (Patienten mit Subarachnoidalblutungen).

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Auftreten von erneuten Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Beyer-Westendorf et al.

**Studie: Beyer-Westendorf et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Beyer-Westendorf et al. (8)	A
Clinicaltrials.gov: NCT01588119 (79)	B
WHO ICTRP: NCT01588119 (80)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie handelt es sich um eine Registerstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Keine Gruppen vorhanden.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Beynon et al.

**Studie: Beynon et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Beynon et al. (28)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Auftreten von erneuten Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Engelbart et al.

**Studie: Engelbart et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Engelbart et al. (42)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallserienstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Gerner et al.

**Studie: Gerner et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gerner et al. (17)	A
Clinicaltrials.gov: NCT03093233 (81)	B
WHO ICTRP: NCT03093233 (82)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Green et al.

**Studie: Green et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Green et al. (43)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte prospektive Kohortenstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Patientencharakteristika zu demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen legen nahe, dass die Subgruppen untereinander und zur Gesamtpopulation ähnlich sind.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Anti-FXa-Aktivität zum zweiten Erhebungszeitpunkt lag nur bei einem Teil der Patienten vor, bei dem auch der Wert zum ersten Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Anti-FXa-Aktivität zum zweiten Erhebungszeitpunkt lag nur bei einem Teil der Patienten vor, bei dem auch der Wert zum ersten Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Harrison et al.

**Studie: Harrison et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Harrison et al. (44)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten erhielten die gleiche Intervention, weshalb es keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen gab. Es werden lediglich verschiedene Teilpopulation basierend auf der Vorbehandlung beobachtet. Die Teilpopulationen waren in ihren demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika ähnlich.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:



Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Majeed et al.

**Studie: Majeed et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Majeed et al. (12)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Beurteilung der Hämostase konnten bei einigen Patienten radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt werden, um die Hämostase zu beurteilen. In diesen Fällen erfolgte die Beurteilung anhand der ISTH Kriterien für andere Blutungen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Beurteilung der Hämostase konnten bei einigen Patienten radiologische Untersuchungen oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt werden, um die Hämostase zu beurteilen. In diesen Fällen erfolgte die Beurteilung anhand der ISTH Kriterien für andere Blutungen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hochBegründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Milling et al.

**Studie: Milling et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Milling et al. (45)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Über den Zeitraum von Januar 2014 bis April 2016 wurden Daten für die gesamte Kohorte erhoben.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Patientencharakteristika zu demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen legen nahe, dass die Subgruppen untereinander und zur Gesamtpopulation ähnlich sind.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer, die den Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer, die den Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer, die den Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Müller et al.

**Studie: Müller et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Müller et al. (46)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Purrucker et al.

**Studie: Purrucker et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Purrucker et al. (18)	A
Clinicaltrials.gov: NCT01850797 (83)	B
WHO ICTRP: NCT01850797 (84)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Über den Zeitraum von Februar 2012 bis Dezember 2014 wurden Daten für die gesamte Kohorte erhoben.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Die Patientencharakteristika zu demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen unterscheiden sich in den Subgruppen teils erheblich.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Die Bestimmung der Hämatomvergrößerung ist mit Unsicherheiten behaftet. Zudem konnten Neurochirurgie-Patienten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Bestimmung der Hämatomvergrößerung ist mit Unsicherheiten behaftet. Zudem konnten Neurochirurgie-Patienten nicht an allen Zentren rekrutiert werden, sodass Patienten mit einem schweren klinischen Status in der Studie unterrepräsentiert sein könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schenk et al.

**Studie: Schenk et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Schenk et al. (13)	A
EU Clinical Trials Register: EudraCTR 2013-004484-31(85)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Keine Gruppen vorhanden.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

Es handelt sich um eine einarmige Studie, Subgruppen wurden nicht untersucht.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um eine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer, die den Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Auftreten von erneuten Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schulman et al.

**Studie: Schulman et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Schulman et al. (14)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Erhebung des Endpunkts „Erreichen einer guten Hämostase“ erfolgte potenziell subjektiv. Eine Erhebung der Studienteilnehmer erfolgte nach der Verordnung von PPSBs.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Alle Patienten mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) wurden von der Beurteilung der Hämostase ausgeschlossen und der Anteil an Patienten mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Beurteilung von diesem Endpunkt erfolgte deutlich verzögert und die Ärzte hatten zum Zeitpunkt der Beurteilung Kenntnis über das Outcome der Patienten.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Alle Patienten mit einer Patientenverfügung („Do Not Resuscitate“) wurden von der Beurteilung der Hämostase ausgeschlossen und der Anteil an Patienten mit subarachnoidalen Blutungen und damit einem geringeren Risiko für Hämatomvergrößerungen war relativ hoch.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hochBegründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Thrombotische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Sholzberg et al.

**Studie: Sholzberg et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Sholzberg et al. (47)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallserienstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Über den Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2013 wurden Daten sämtlicher Fälle erhoben.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es liegen keine Angaben zu den demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Subgruppen vor.

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich nicht um eine RCT-Studie handelt. Für die Analysen wurden sämtliche Studienteilnehmer, die den Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Smith et al.

**Studie: Smith et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Smith et al. (48)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Gruppen vorhanden

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine unverblindete Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Einteilung des Schweregrads der Blutung erfolgte nicht anhand der ISTH-Kriterien, was einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse zur Beurteilung des Endpunkts „Erreichen einer effektiven Hämostase“ haben kann. Zudem ist die Stichprobengröße gering.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Erreichen einer effektiven Hämostase****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja                       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Einteilung des Schweregrads der Blutung erfolgte nicht anhand der ISTH-Kriterien, was einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Zudem ist die Stichprobengröße gering.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Notwendigkeit von Bluttransfusionen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja                       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Testa et al.

**Studie: Testa et al.**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Testa et al. (49)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte prospektive Kohortenstudie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Über den Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 wurden Daten für die gesamte Kohorte erhoben.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es wurde eine Gesamtkohorte untersucht. Zu den demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Subgruppen liegen keine Angaben vor.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Anti-FXa-Aktivität wurde nur für einen Teil der Gesamtpopulation erhoben und lag zum zweiten Erhebungszeitpunkt nur bei einem Teil der Patienten vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei der Studie handelt es sich um eine unverblindete Studie.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Das ITT-Prinzip kann nicht bewertet werden, da es sich um keine RCT-Studie handelt.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Anti-FXa-Aktivität zum zweiten Erhebungszeitpunkt lag nur bei einem Teil der Patienten vor, bei dem auch der Wert zum ersten Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

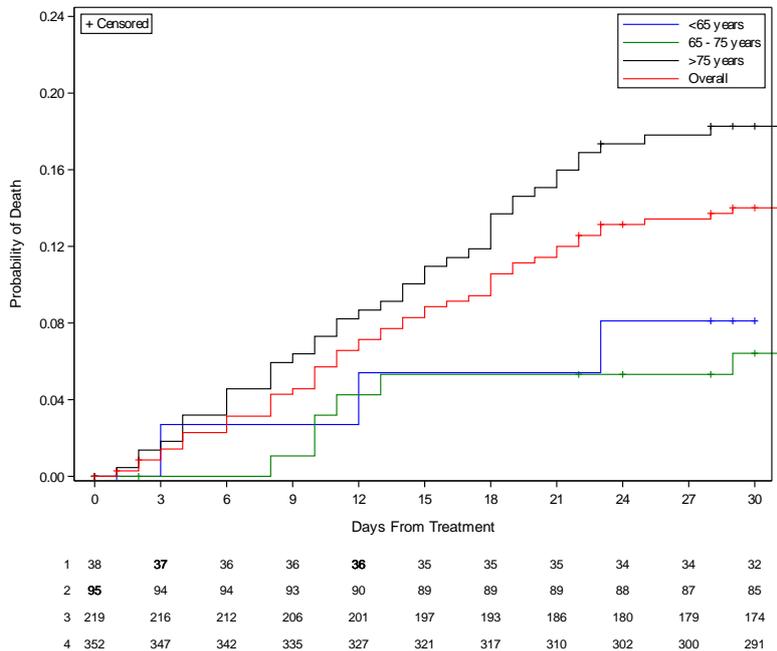
**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

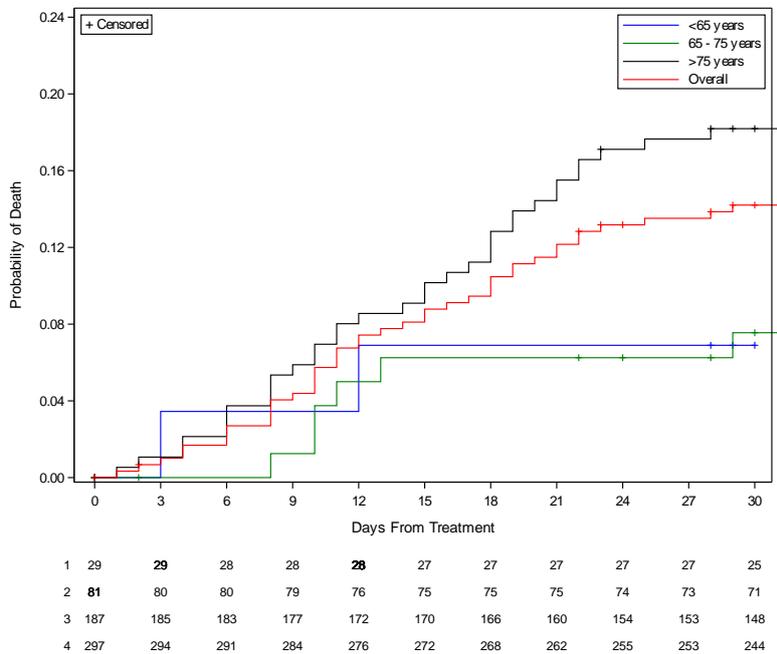
---

**Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen auf Subgruppenebene**



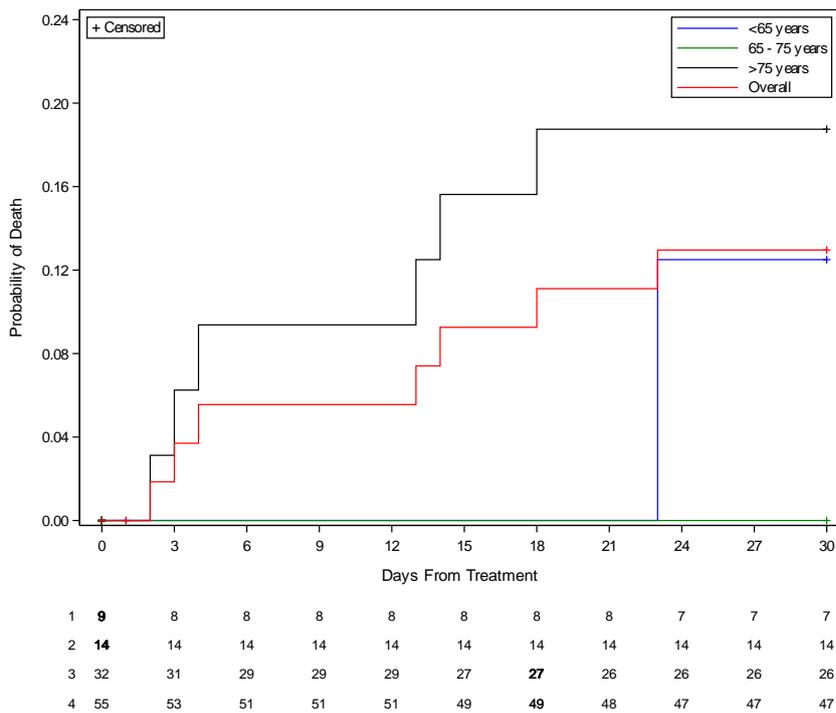
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-13: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Gesamt (Safety-Population)



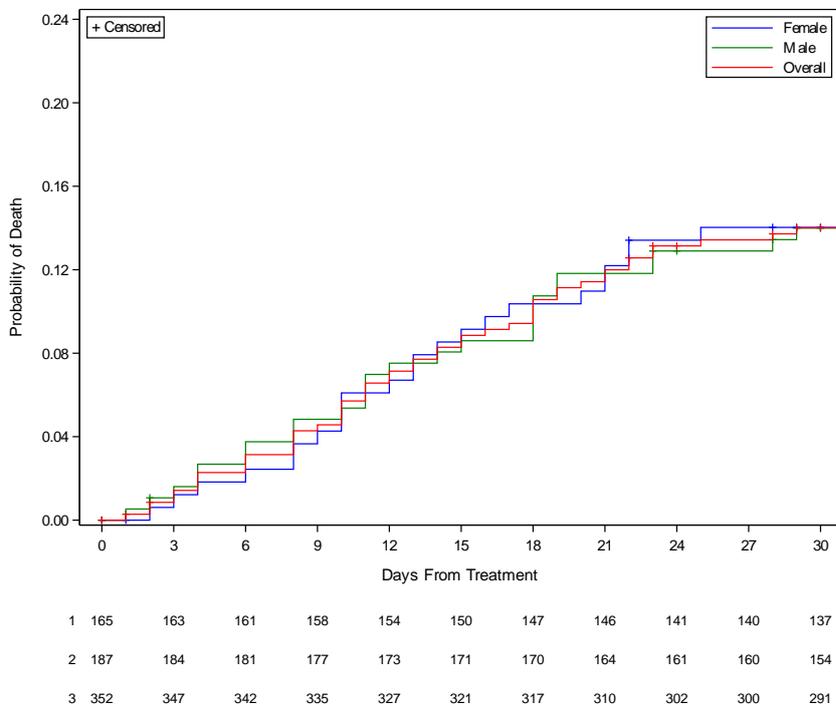
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-14: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



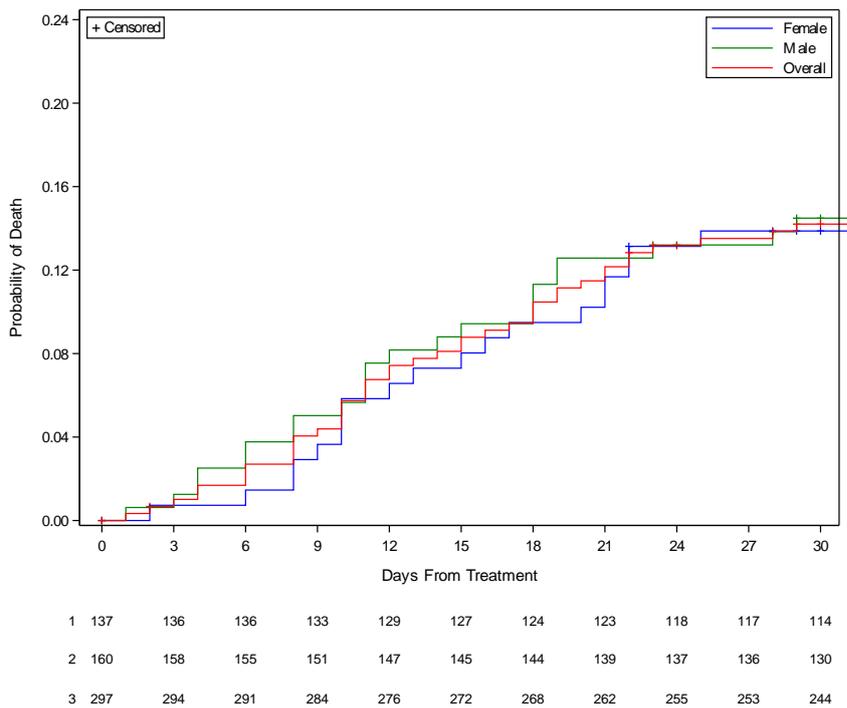
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-15: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Alter – Hohe Dosierung (Safety-Population)



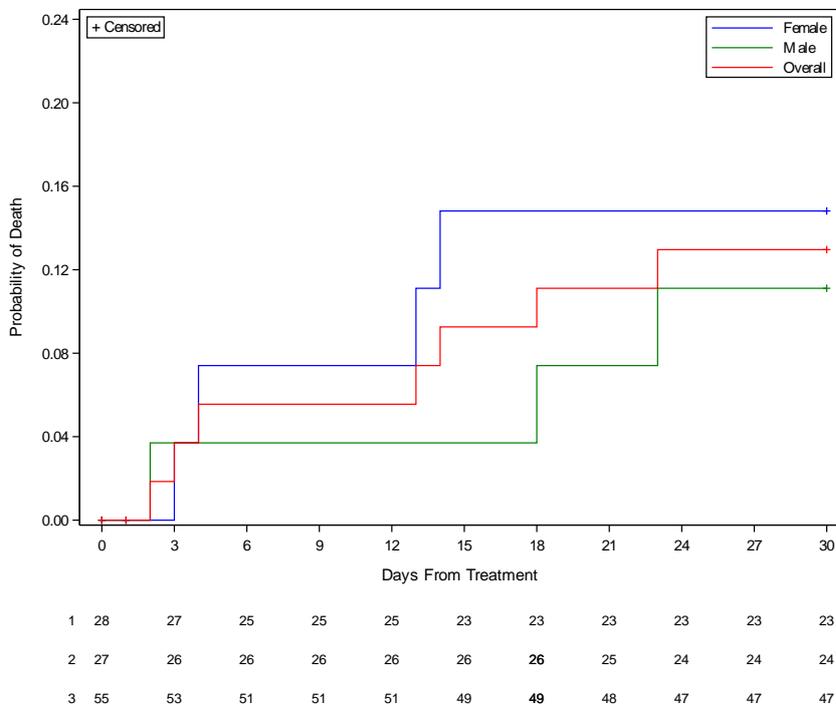
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-16: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Gesamt (Safety-Population)



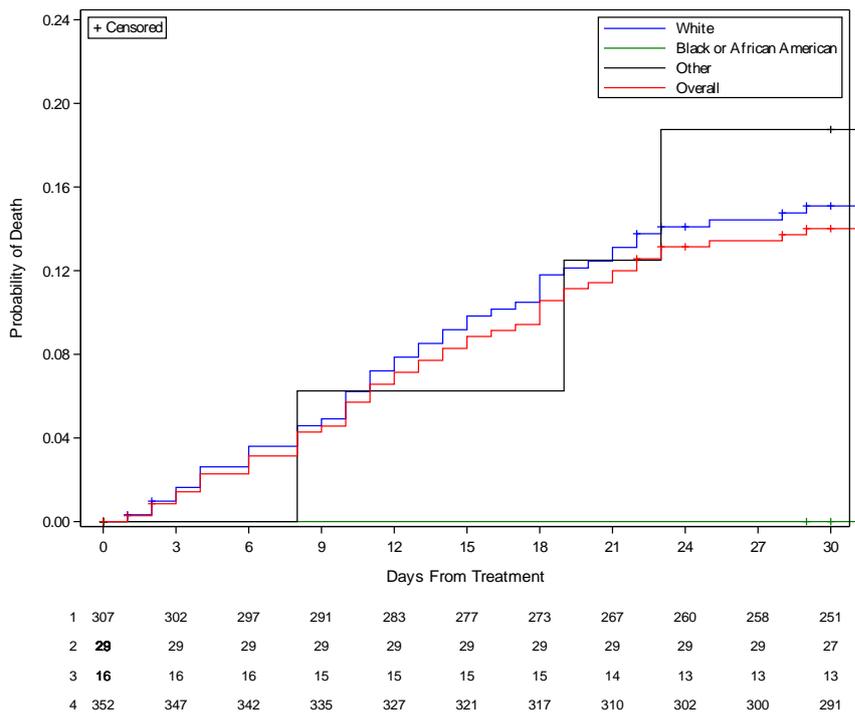
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-17: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



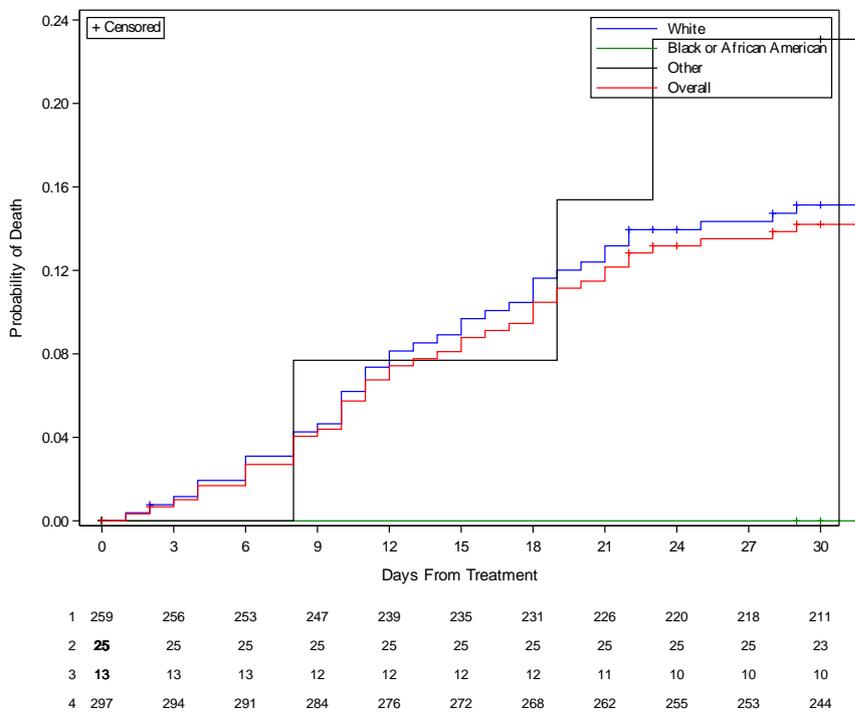
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-18: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Geschlecht – Hohe Dosierung (Safety-Population)



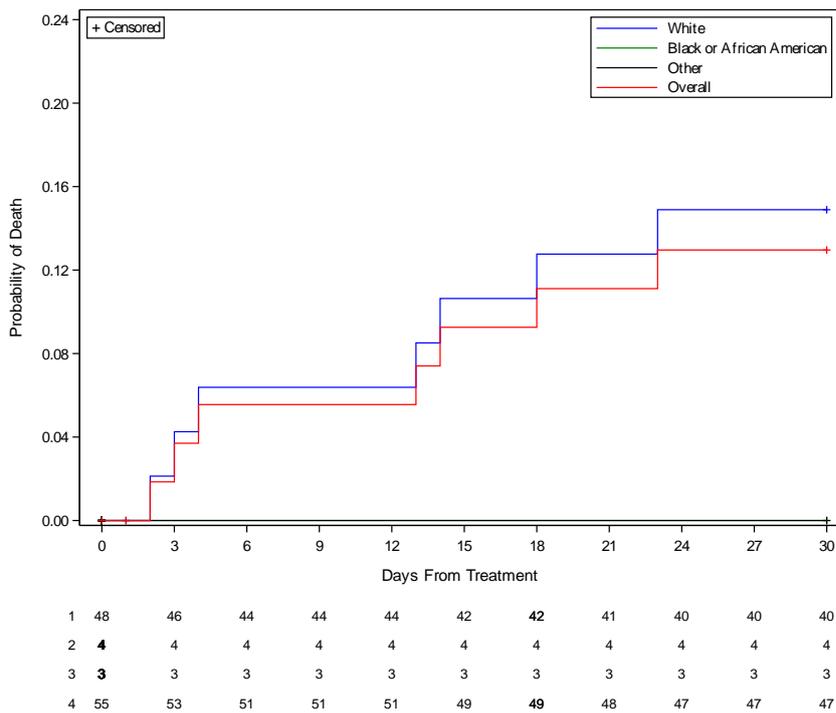
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-19: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Gesamt (Safety-Population)



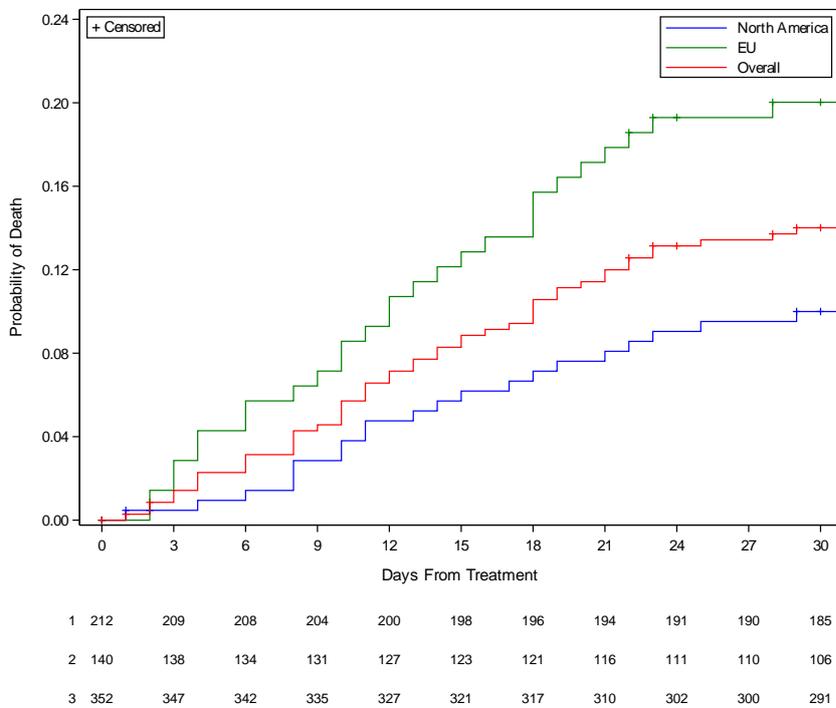
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-20: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



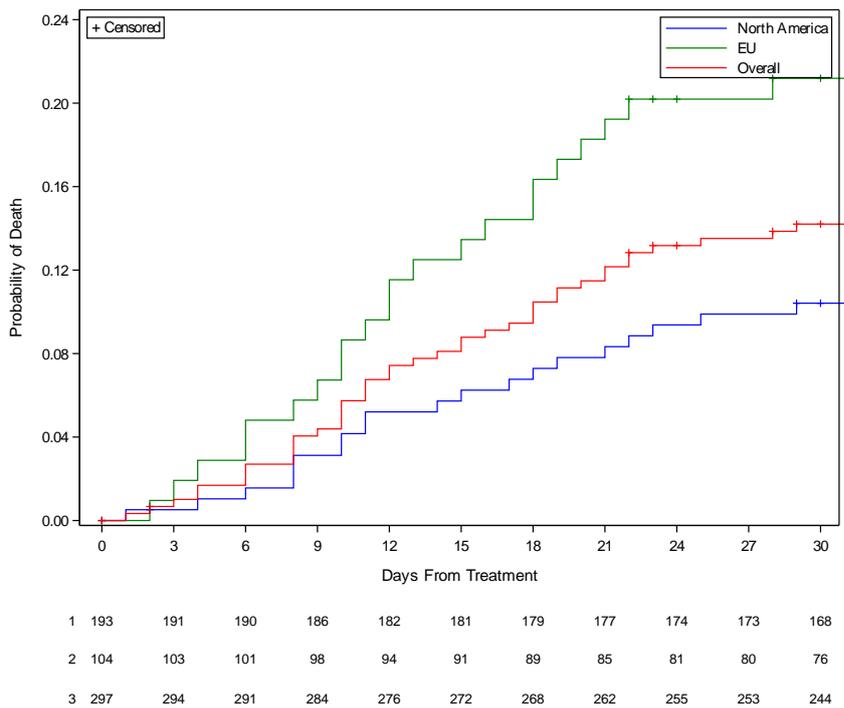
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-21: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Abstammung – Hohe Dosierung (Safety-Population)



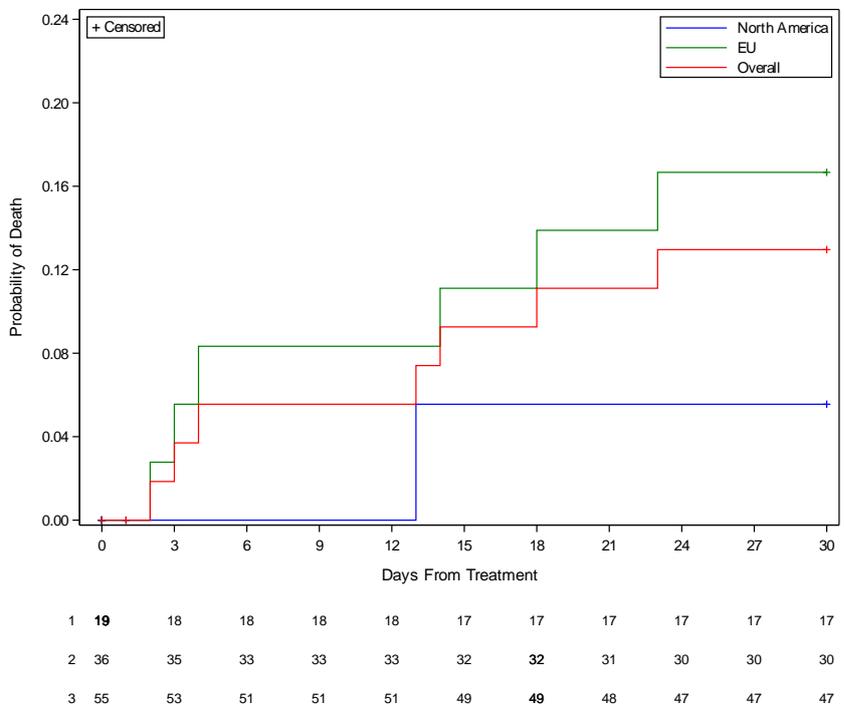
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-22: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Gesamt (Safety-Population)



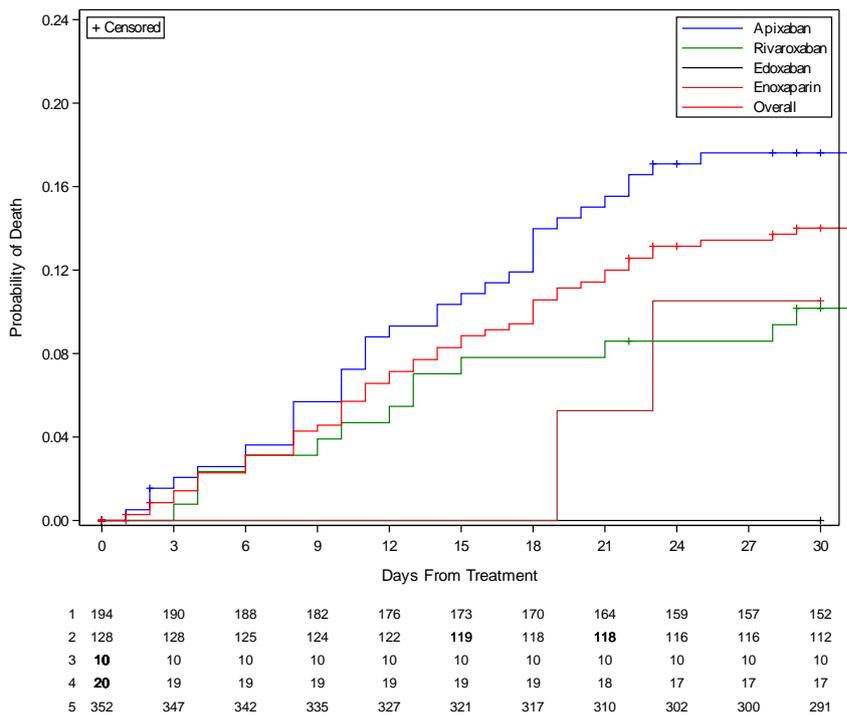
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-23: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



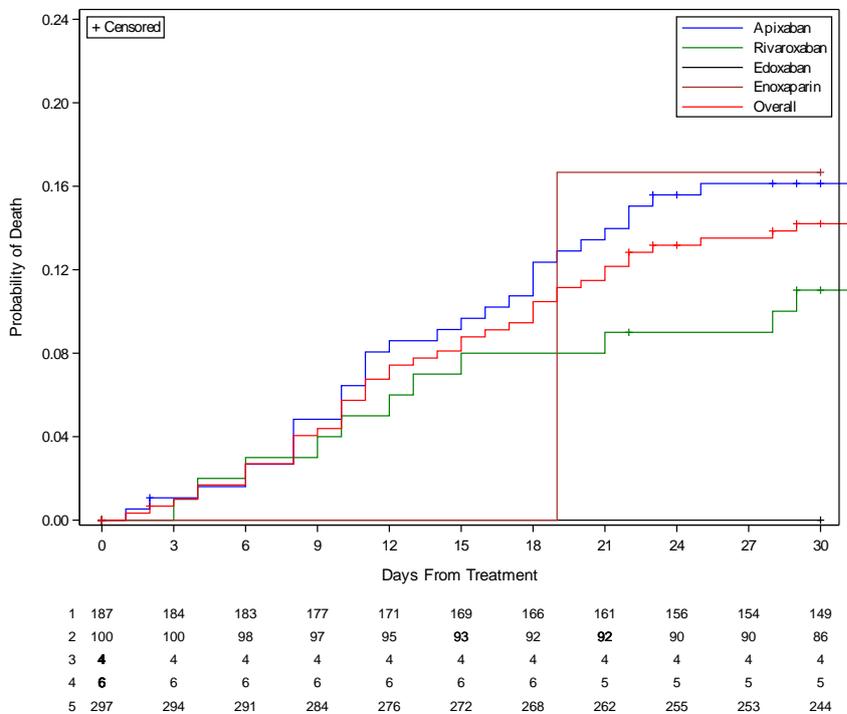
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-24: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Region – Hohe Dosierung (Safety-Population)



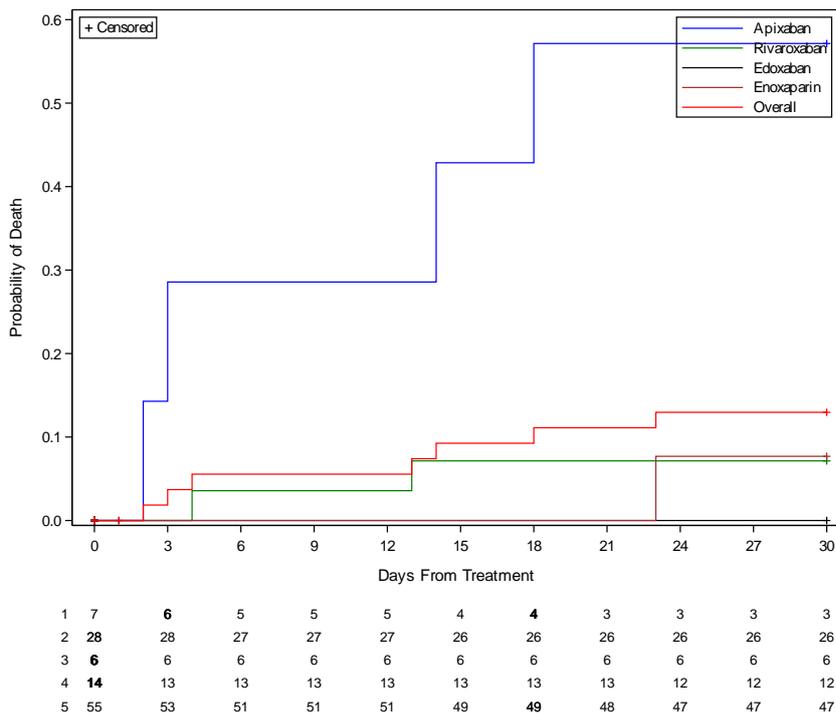
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-25: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Gesamt (Safety-Population)



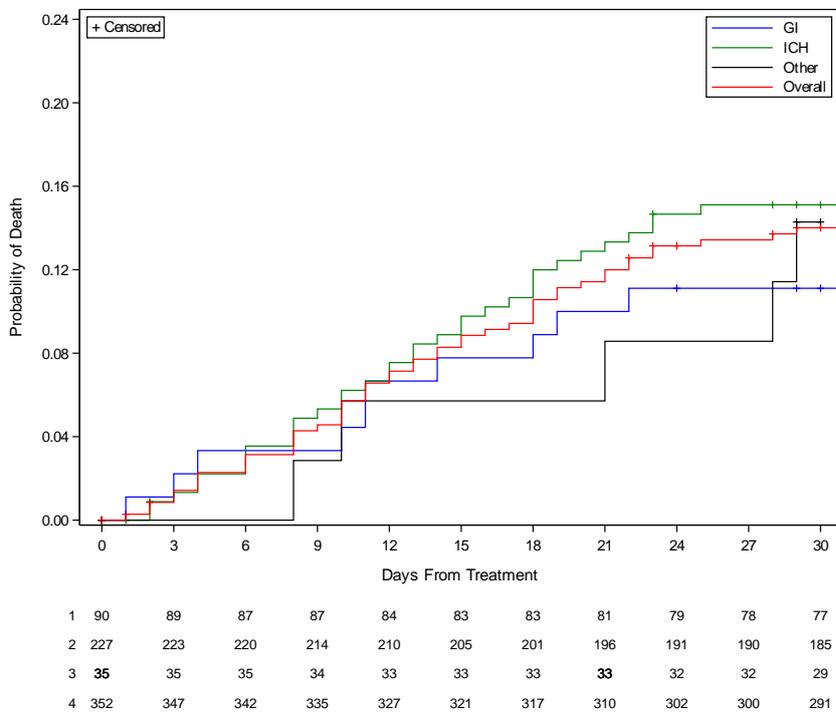
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-26: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



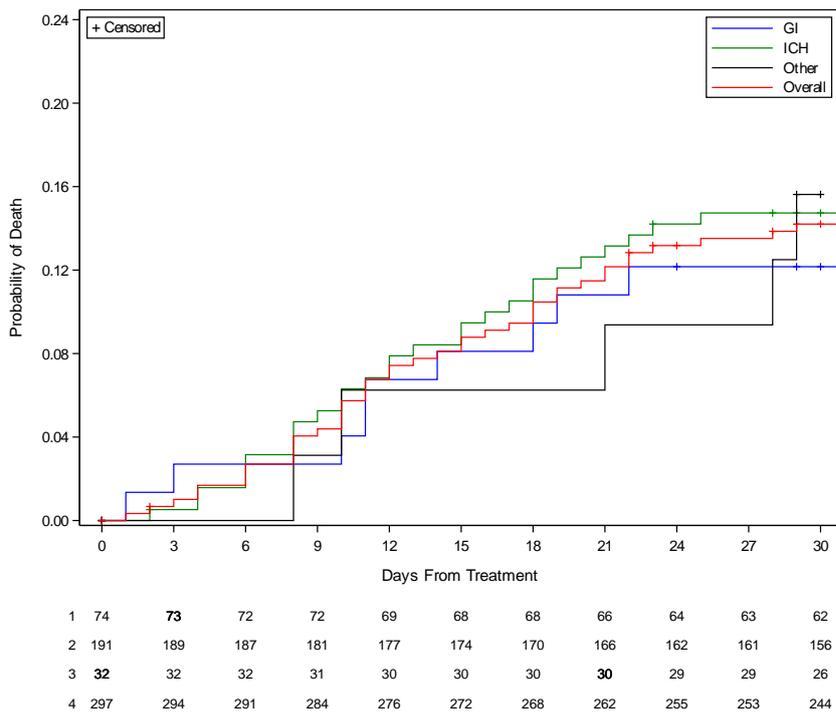
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-27: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe FXa-Inhibitor – Hohe Dosierung (Safety-Population)



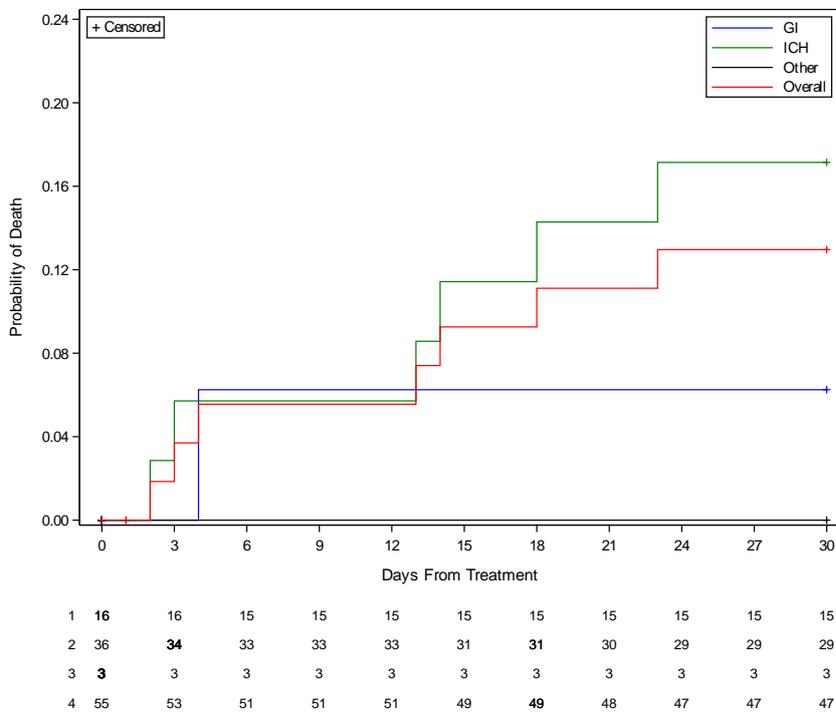
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-28: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Gesamt (Safety-Population)



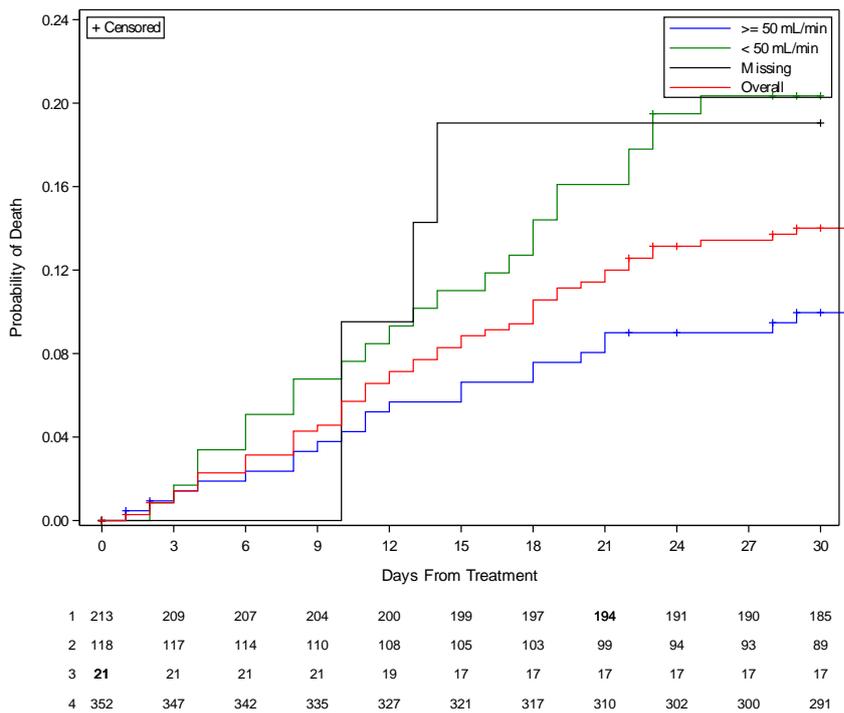
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-29: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



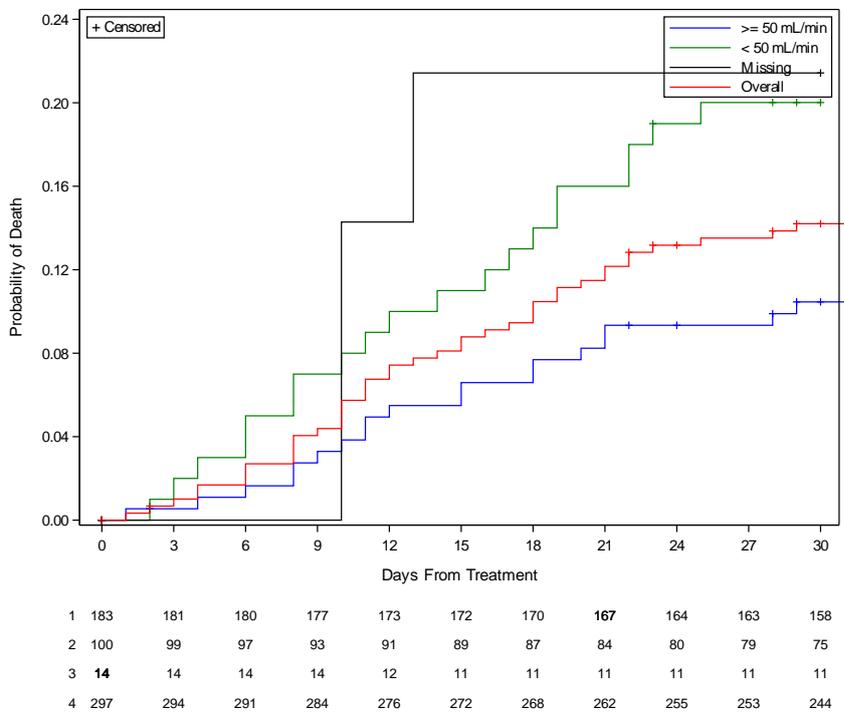
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-30: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Blutungsstelle – Hohe Dosierung (Safety-Population)



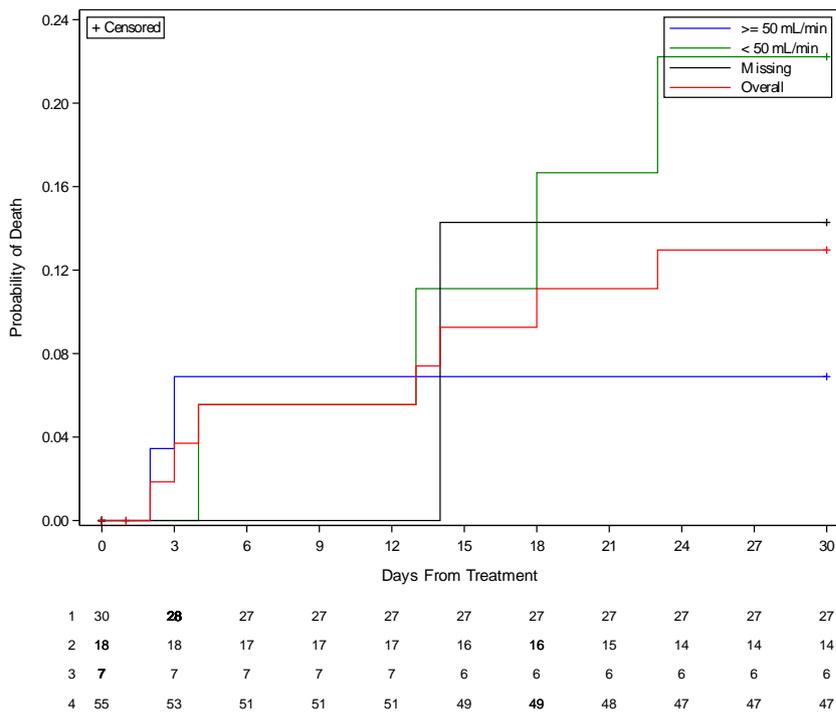
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-31: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Gesamt (Safety-Population)



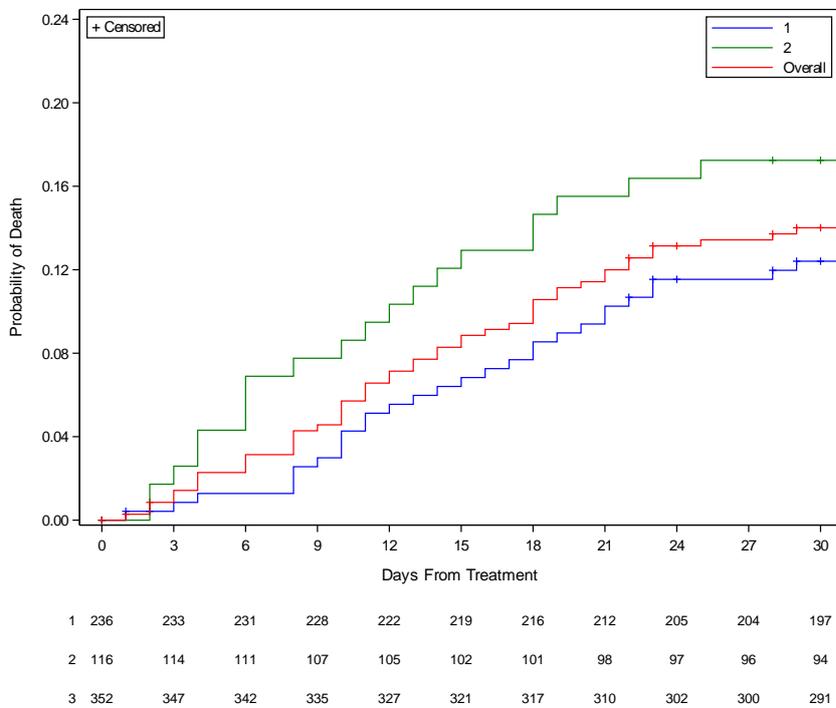
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-32: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



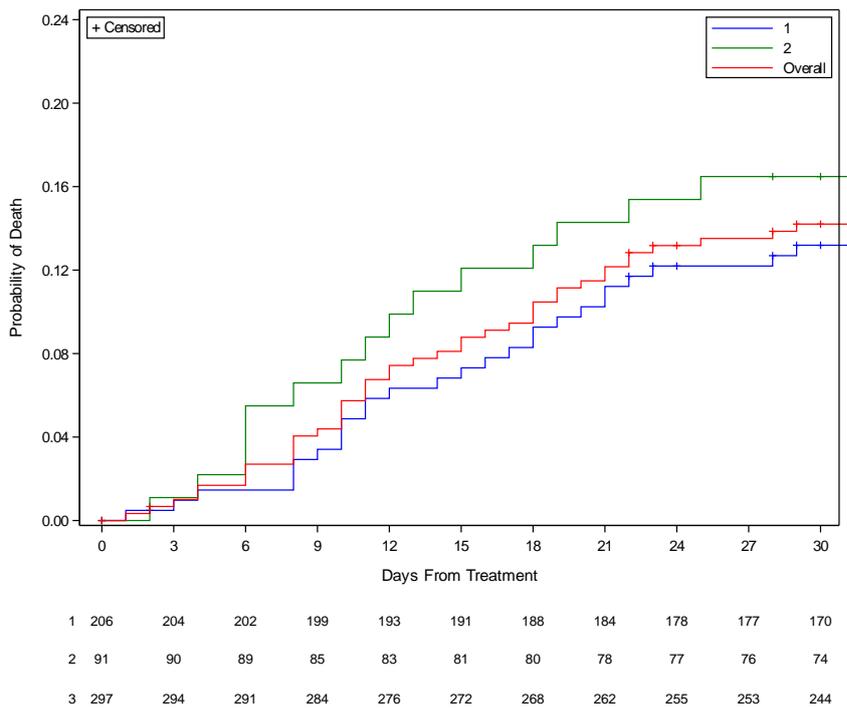
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-33: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe eGFR – Hohe Dosierung (Safety-Population)



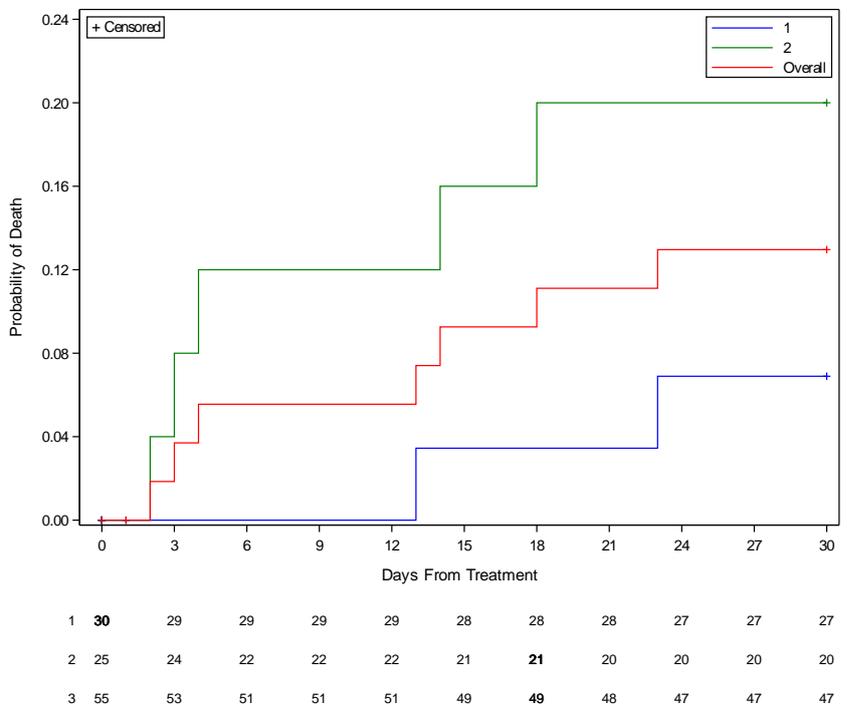
Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-34: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Gesamt (Safety-Population)



Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-35: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Niedrige Dosierung (Safety-Population)



Quelle: Statistische Nachberechnung zur ANNEXA-4 Studie (11)

Abbildung 4-36: Mediane Zeit bis zum Tod für die Subgruppe Generation von Andexanet alfa – Hohe Dosierung (Safety-Population)