

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-01-01-D-053; Apixaban (neues AWG)

Stand: Februar 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Apixaban (neues AWG)

[Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Dipyridamol/ASS, Clopidogrel, ASS
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL, Anlage III, Nr. 21): Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Dies gilt nicht für Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder - diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder - Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können. <p>Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens - Verordnungsausschluss Dipyridamol/ASS (AM-RL, Anlage III, Nr. 53): Auswertung der Stellungnahmen derzeit laufend</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apixaban (neues AWG) B01AF02 ELIQUIS®	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).
Acetylsalicylsäure B01AC06 ASS STADA®	Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind.
Phenprocoumon B01AA04 Marcumar®	Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.
Phenprocoumon B01AA04 Phenpro.- ratiopharm®	Langzeitbehandlung und Vorbeugung – der Blutpfropf-Bildung (venöse und arterielle Thrombosen) – des Verschlusses von Blutgefäßen durch Blutpfropf (venöse und arterielle Embolien).
Warfarin-Natrium B01AA03 Coumadin®	Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen
Dabigatranetexilat B01AE07 Pradaxa®	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$ • Symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 • Alter ≥ 75 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie
Rivaroxaban B01AF01 Xarelto®	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese.

<p>Clopidogrel B01AC04 Iscover®</p>	<p>Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern, Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.</p>
<p>Ticlopidin B01AC05 Ticlopidin- ratiopharm®</p>	<p>Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.</p>
<p>Dipyridamol/ASS B01AC07/06 Aggrenox®</p>	<p>Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche: Schlaganfallprophylaxe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Schlaganfallprophylaxe“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 263 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 34 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 36 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA/IQWIG/andere Beschlüsse	
<p>IQWIG (2011): Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken in der Langzeittherapie (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate). ▪ Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Mortalität reduziert. Dem Hinweis auf einen Nutzen stehen Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber. ▪ Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dabei gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich diesbezüglich ein Unterschied in den Aussagen ergibt, wenn ASS oder Clopidogrel allein als Vergleichstherapie betrachtet werden. ▪ Dem fehlenden Zusatznutzen steht ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie. ▪ <u>Hinweis:</u> Dies ist das Ergebnis einer vornehmlich medizinisch begründeten zusammenfassenden Betrachtung gegenüber den Komparatoren Clopidogrel und ASS; ein separater Komparatorvergleich ergibt in beiden Fällen statistisch nicht signifikante Resultate zuungunsten der Kombinationsbehandlung, die dann aber in der Zusammenfassung bei nicht heterogener Datenlage statistisch signifikant werden. Bei Patienten unter 65 Jahre treten auch intrakranielle Blutungen häufiger auf (im Vergleich mit Clopidogrel). Es gibt keinen Beleg dafür, dass unter Dipyridamol + ASS im Vergleich mit ASS oder Clopidogrel andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger auftreten. Darüber hinaus gibt es für die Kurzzeittherapie einen Hinweis und für die Langzeittherapie einen Beleg dafür, dass Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

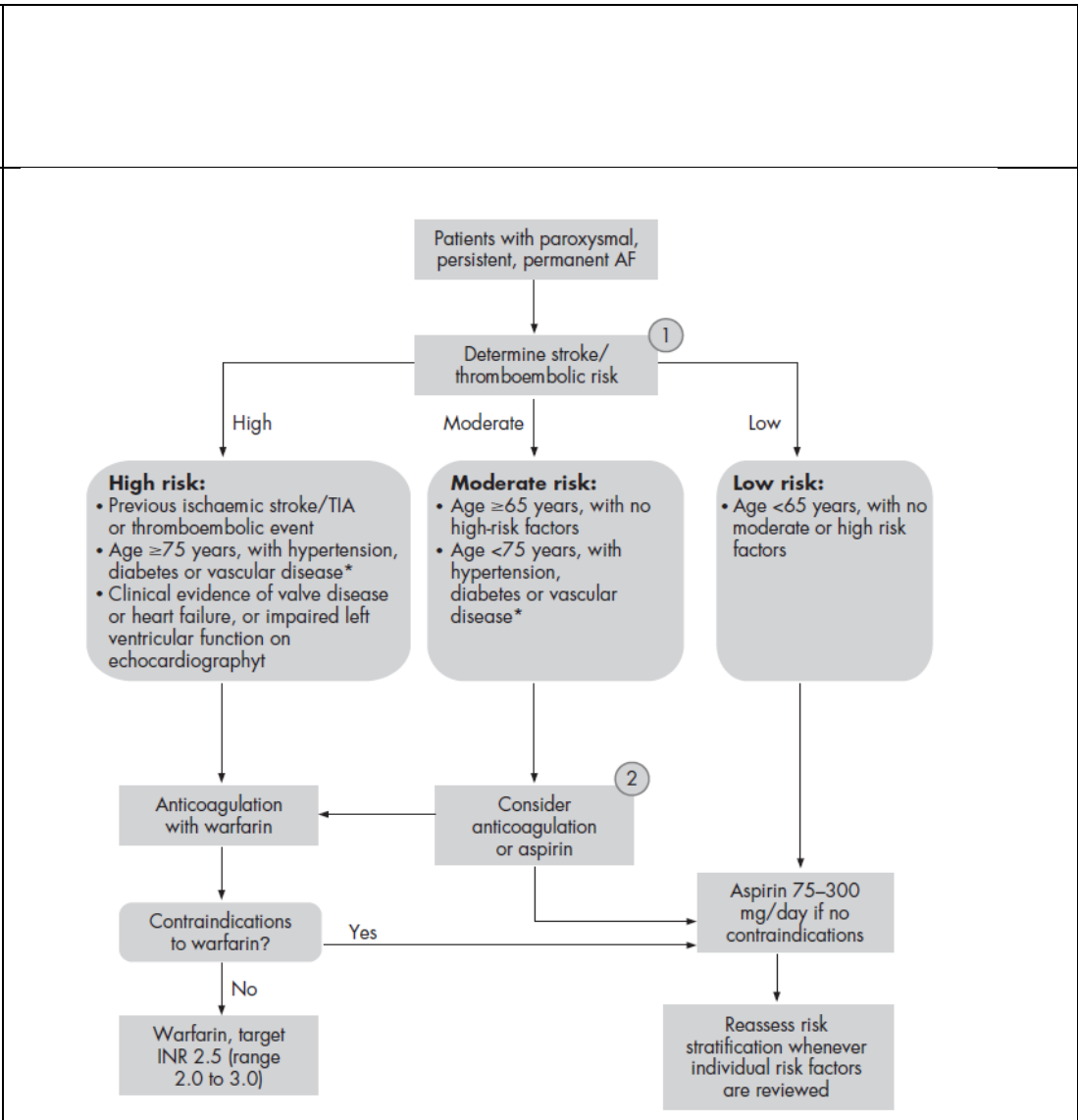
Leitlinien

<p>DSG (2008): Primär- und Sekundärprävention der zentralen Ischämie</p>	<p>Primärprävention - Vorhofflimmern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Alter > 75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 (Evidenzlevel: A). • Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100-300 mg) empfohlen (Evidenzlevel: B). ASS wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulanzen wie ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, manifeste Demenz und erhöhte Sturzgefahr. • Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankheit sollte vermieden werden, da es hierbei zu vermehrten Blutungskomplikationen ohne Reduktion vaskulärer Ereignisse kommt (Evidenzlevel: B). • Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (Evidenzlevel: A). • Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist weniger wirksam als eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Da das Insultrisiko jedoch stark vom AF-Typ und dem vaskulären Risikoprofil abhängig ist, wird eine differenzierte Primärprävention empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren besteht ein geringes Schlaganfallrisiko, so dass keine gesicherte Indikation für eine antithrombotische Therapie besteht, optional kann eine ASS-Therapie erfolgen. ○ Patienten unter 65 Jahren mit Risikofaktoren und Patienten im Alter von 65-75 Jahren ohne Risikofaktoren besitzen ein intermediäres Risiko und sollten zumindest mit ASS behandelt werden. ○ Patienten mit hohem Thrombembolierisiko dagegen sollten dauerhaft und konsequent oral antikoaguliert werden. 												
<p>Camm (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC Guideline)</p> <p style="text-align: center;"><u>und</u></p>	<p>ESC 2010: Approach to thromboprophylaxis in patients with AF</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>In general:</u> Recommendations for antithrombotic therapy should be based on the presence (or absence) of risk factors for stroke and thrombo-embolism, rather than on an artificial division into high, moderate, or low risk categories (AI). <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Risk category</th> <th style="text-align: center;">CHA2DS2VASc score</th> <th style="text-align: left;">Recommended</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors</td> <td style="text-align: center;">≥ 2</td> <td>OAC¹ (LoE: AI)</td> </tr> <tr> <td>One 'clinically relevant non-major' risk factor</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td>Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)</td> </tr> <tr> <td>No risk factor</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td>Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy. <i>Preferred:</i> no</td> </tr> </tbody> </table>	Risk category	CHA2DS2VASc score	Recommended	One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ¹ (LoE: AI)	One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)	No risk factor	0	Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy. <i>Preferred:</i> no
Risk category	CHA2DS2VASc score	Recommended											
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ¹ (LoE: AI)											
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)											
No risk factor	0	Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy. <i>Preferred:</i> no											

<p>Graham 2007): European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: an executive summary.</p>	<p style="text-align: right;">antithrombotic therapy rather than aspirin. (LoE: AI)</p> <ul style="list-style-type: none"> VKA treatment should be considered for patients with AF with ≥ 1 stroke risk factor(s) provided there are no contraindications, especially with careful assessment of the risk-benefit ratio and an appreciation of the patient's values and preferences. <p><u>ESC 2007: Indications for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No risk factor: Aspirin, 81-325 mg daily One moderate-risk factor: Aspirin, 81-325 mg daily, or warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5) Any high-risk factor or more than 1 moderate-risk factor: Warfarin (INR 2.0-3.0; target 2.5) <p>-----</p> <p>¹OAC, such as a VKA, adjusted to an intensity range of INR 2.0–3.0 (target 2.5). New OAC drugs, which may be viable alternatives to a VKA, may ultimately be considered. For example, should both doses of dabigatran etexilate receive regulatory approval for stroke prevention in AF, the recommendations for thromboprophylaxis could evolve as follows considering stroke and bleeding risk stratification: Hinweis: Where oral anticoagulation is appropriate therapy, dabigatran may be considered, as an alternative to adjusted dose VKA therapy. (i) If a patient is at low risk of bleeding (e.g. HAS-BLED score of 0–2; see Table 10 for HAS-BLED score definition), dabigatran 150 mg b.i.d. may be considered, in view of the improved efficacy in the prevention of stroke and systemic embolism (but lower rates of intracranial haemorrhage and similar rates of major bleeding events, when compared with warfarin); and (ii) If a patient has a measurable risk of bleeding (e.g. HAS-BLED score of ≥ 3), dabigatran etexilate 110 mg b.i.d. may be considered, in view of a similar efficacy in the prevention of stroke and systemic embolism (but lower rates of intracranial haemorrhage and of major bleeding compared with VKA). (b) In patients with one 'clinically relevant non-major' stroke risk factor, dabigatran 110 mg b.i.d. may be considered, in view of a similar efficacy with VKA in the prevention of stroke and systemic embolism but lower rates of intracranial haemorrhage and major bleeding compared with the VKA and (probably) aspirin. (c) Patients with no stroke risk factors (e.g. CHA2DS2-VASc $\frac{1}{4}$ 0) are clearly at so low risk, either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy is recommended. Where possible, no antithrombotic therapy should be considered for such patients, rather than aspirin, given the limited data on the benefits of aspirin in this patient group (i.e., lone AF) and the potential for adverse effects, especially bleeding.</p>
<p>NICE (2008): Stroke: Diagnosis and initial management of</p>	<p>Recommendations (general):</p> <ul style="list-style-type: none"> People with disabling ischaemic stroke who are in atrial fibrillation should be treated with aspirin 300 mg for the first 2 weeks before considering anticoagulation treatment.

acute stroke and transient ischaemic attack (TIA)

Kalra (2007):
Antithrombotic treatment in atrial fibrillation



Cairns (2011):
Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter.
und:
Adams (2008):
Stroke: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic

Stroke management in patients with AF:
We recommend that patients with AF or AFL who experience a stroke be managed acutely according to the published guidelines of the *American Heart and American Stroke Associations* (Strong Recommendation, Moderate- Quality Evidence) (**siehe hierzu: Adams 2008 & Furie 2011**)

Recommendations for Atrial Fibrillation:

- For patients with ischemic stroke or TIA with persistent or paroxysmal (intermittent) AF, anticoagulation with adjusted-dose warfarin (target INR, 2.5; range, 2.0 to 3.0) is recommended (Class I, Level of Evidence A)
- For patients unable to take oral anticoagulants, aspirin 325 mg/d is recommended (Class I, Level of Evidence A).

Stroke or Transient Ischemic Attack	
<p>Lindsay (2008): Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care</p> <p><i>und:</i></p> <p>Furie (2011): Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association</p>	<p>Best practice recommendation: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with stroke and atrial fibrillation should be treated with warfarin at a target international normalized ratio of 2.5, range 2.0 to 3.0 (target international normalized ratio of 3.0 for mechanical cardiac valves, range 2.5 to 3.5) [Evidence Level A], if they are likely to be compliant with the required monitoring and are not at high risk for bleeding complications (ASA, AU, CSQCS, ESO, SIGN, VA/DoD). <hr/> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> For patients with ischemic stroke or TIA with paroxysmal (intermittent) or permanent AF, anticoagulation with a vitamin K antagonist (target INR 2.5; range, 2.0 to 3.0) is recommended (<i>Class I; Level of Evidence A</i>). For patients unable to take oral anticoagulants, aspirin alone (<i>Class I; Level of Evidence A</i>) is recommended. The combination of clopidogrel plus aspirin carries a risk of bleeding similar to that of warfarin and therefore is not recommended for patients with a hemorrhagic contraindication to warfarin (<i>Class III; Level of Evidence B</i>). (<i>Note:</i> New recommendation) (For patients with AF at high risk for stroke (stroke or TIA within 3 months, CHADS2 score of 5 or 6, mechanical or rheumatic valve disease) who require temporary interruption of oral anticoagulation, bridging therapy with an LMWH administered subcutaneously is reasonable (<i>Class IIa; Level of Evidence C</i>).
<p>Singer (2008): Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). (<i>Siehe auch:</i> Goldstein 2006: <i>Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke</i></p>	<p>Recommendations for AF:</p> <ol style="list-style-type: none"> In patients with AF, including those with paroxysmal AF, who have had a prior ischemic stroke, TIA, or systemic embolism, we recommend long-term anticoagulation with an oral vitamin K antagonist, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) because of the high risk of future ischemic stroke faced by this set of patients (Grade 1A). Timing of the initiation of VKA therapy after an acute ischemic stroke involves balancing the risk of hemorrhagic conversion with short-term risk of recurrent ischemic stroke and is addressed in the chapter by Albers et al in this supplement. In patients with AF, including those with paroxysmal AF, who have two or more of the following risk factors for future ischemic stroke, we recommend long-term anticoagulation with an oral VKA, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) because of the increased risk of future ischemic stroke faced by this set of patients (Grade 1A). Two or more of the following risk factors apply: (1) age > 75 years; (2) history of hypertension; (3) diabetes mellitus; and (4) moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure.¹ In patients with AF, including those with paroxysmal AF, with only one of the risk factors listed below, we recommend long-term antithrombotic therapy (Grade 1A), either as anticoagulation with an oral VKA, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) (Grade 1A), or as aspirin, at a dose of 75 to 325 mg/d (Grade 1B). For these patients at intermediate risk of ischemic stroke, we suggest a VKA rather than aspirin (Grade 2A). This set of patients with AF is defined by having one of the following risk factors: (1) age > 75 years; (2) history of hypertension; (3) diabetes mellitus; or (4) moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure.

<p>Association Stroke Council) <i>und</i></p> <p>Albers (2008): Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)</p>	<p>4. In patients with AF, including those with paroxysmal AF, aged < 75 years and with none of the other risk factors listed above, we recommend long-term aspirin therapy at a dose of 75 to 325 mg/d (Grade 1B) because of their low risk of ischemic stroke.</p> <hr/> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with atrial fibrillation who have suffered a recent stroke or TIA, we recommend long-term oral anticoagulation (target INR, 2.5; range, 2.0-3.0) [Grade 1A]. • For patients with cardioembolic stroke who have contraindications to anticoagulant therapy, we recommend aspirin at a dose of 75–325 mg/d (Grade 1B). <hr/> <p>¹Remark: Recommendations 1 and 2 correspond to a recommendation of oral VKA therapy for individuals with a score ≥2 using the CHADS2 classification. For these and all other recommendations of long-term therapy in this chapter, <i>long-term</i> means lifelong unless a contraindication emerges.</p>
<p>SIGN (2008): Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention.</p>	<p>Recommendations for Patients with non-rheumatic atrial fibrillation and ischaemic stroke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with ischaemic stroke or TIA who are in atrial fibrillation should be offered warfarin with target INR 2.0-3.0. • In the absence of contraindications and patient preference for alternative treatment, warfarin should be offered routinely to elderly
<p>National Stroke Foundation (NSF; 2010): Clinical Guidelines for Stroke Management 2010</p>	<p>Recommendation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation therapy for long-term secondary prevention should be used in people with ischaemic stroke or TIA who have atrial fibrillation or cardioembolic stroke (GRADE A).

<p>Ministry of healthcare and consumer affairs (MHCA ; 2009): Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke</p>	<p>PRIMARY PREVENTION OF STROKE <u>Recommendations for atrial fibrillation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present HIGH thromboembolic risk, treatment with oral anticoagulants with an INR target range of 2 to 3 over an indefinite period of time is recommended for primary prevention of stroke of cardioembolic origin. • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present MODERATE thromboembolic risk, treatments with anticoagulants or antiaggregants are reasonable therapeutic options for the primary prevention of cardioembolic stroke. • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present LOW thromboembolic risk or formal contraindications to oral anticoagulants, antiaggregant treatment with aspirin (100-300 mg/d) is recommended for primary prevention of cardioembolic stroke. <p>SECONDARY PREVENTION OF ICTUS <u>Recommendations for atrial fibrillation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with oral anticoagulants with an INR target range of 2 to 3 over an indefinite period of time is recommended in patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation who have previously had a stroke and present no formal contraindications to treatment. • In cases where anticoagulant treatment is contraindicated, treatment with aspirin (300 mg/d) is an appropriate alternative. • Intensification of anticoagulation or addition of antiaggregant treatment (aspirin or triflusal) should be considered in patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who receive correct doses of anticoagulant treatment and still present recurrent stroke or transient ischemic attack.
<p>Cochrane Reviews</p>	
<p>Aguilar et al. (2005): Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIAs).</p> <p>Vergleich: Aspirin (ASS) vs. Placebo/Nicht Behandlung oder anderen Plättchenaggregationshemmer (z.B. Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Dypiridamol, Indobufen, Triflusal)</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien mit N= 1965 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die Dosierungen von Aspirin in den Gruppen variierten (75 mg bis 325 mg/Tag) • Es zeigte sich ein nicht stat. signifikant vorteilhafter Effekt unter einer Therapie mit ASS hinsichtlich der Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden und tödlichen Schlaganfälle und der Gesamtmortalität. • Der Kombinationsendpunkt wurde unter einer Therapie mit ASS stat. signifikant reduziert (OR: 0.71; 95%KI: 0.51-0.97). • Kein erhöhtes Risiko unter der OAC Therapie hinsichtlich intrakraniellen und bedeutsamen

	extrakraniellen Blutungen.
<p>Aguilar et al. (2005): Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs</p> <p>Vergleich: orale Antikoagulanzen (OAC) vs. Placebo oder Kontrolle (z.B. Aspirin)</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien mit N= 2313 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> OAC Studien testeten alle mit Warfarin • Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1.5 Jahren zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Warfarin hinsichtlich der Endpunkte: Schlaganfälle (alle) (OR: 0.39, 95% KI: 0.26 - 0.59); ischämische Schlaganfälle (OR: 0.34, 95% KI 0.23 - 0.52); alle beeinträchtigenden und tödlichen Schlaganfälle (OR: 0.47, 95% KI: 0.28 - 0.80); Gesamtmortalität (OR: 0.69, 95% KI: 0.50 - 0.94) und dem Kombinationsendpunkt (OR: 0.56, 95% KI: 0.42 - 0.76). • Kein erhöhtes Risiko hinsichtlich intrakraniellen und bedeutsamen extrakraniellen Blutungen unter einer Therapie mit OAC.
<p>Aguilar et al. (2007): Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs.</p> <p>Vergleich: Warfarin (angepasste Dosierung) bzw. andere Kumarine (Acenocumarol) vs. Aspirin bzw. andere Plättchenaggregationshemmer (z.B. Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Dipyridamol, Indobufen, Triflusal)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Schlaganfälle (alle) • Sekundäre Endpunkte: Ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N= 9598 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Vergleich in den Studien war mit Warfarin und Aspirin (75 – 325 mg/Tag). • Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1.9 Jahren/Studienteilnehmer zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit OAC hinsichtlich der Endpunkte: Alle Schlaganfälle (alle) (OR: 0.68, 95% KI: 0.54 - 0.85), ischämische Schlaganfälle (OR: 0.53; 95% KI: 0.41 - 0.68) und systemische Embolien (OR: 0.48; 95% KI: 0.25 - 0.90).

	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend zum Vorteil einer OAC Therapie hinsichtlich der beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, sowie den Myokardinfarkten. • Vergleichbare Wirksamkeit der beiden Interventionen zeigte sich bei den Endpunkten: Vaskuläre Mortalität und der Gesamtmortalität. • Intrakranielle Blutungen waren stat. signifikant erhöht unter einer OAC Therapie (OR: 1.98; 95% KI: 1.20 - 3.28).
<p>Saxena & Koudstaal (2004): Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern und vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs.</p> <p>Vergleich: OAC vs. Plättchenaggregationshemmer</p> <p>Endpunkte: Alle bedeutsamen vaskulären Ereignisse, alle tödlichen und nicht-tödlichen wiederkehrenden Schlaganfälle, jede intrakranielle Blutung, bedeutsame extrakranielle Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien mit N= 1371 Patienten): <u>Allgemein: EAFT Studie (455 Patienten):</u> Vergleich Antikoagulanzen mit ASS (300 mg/Tag); durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 2.3 Jahre. / SIFA Studie (916 Patienten): Vergleich (open-label) Antikoagulanzen mit Indobufen; Nachbeobachtungszeit 1 Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die kombinierten Ergebnisse zeigten einen stat. signifikanten Vorteil unter einer Therapie mit Antikoagulanzen im Vergleich zu einer Therapie mit Plättchenaggregationshemmern, hinsichtlich aller vaskulären Ereignisse (OR: 0.67, 95% KI: 0.50 - 0.91) und wiederkehrenden Schlaganfällen (OR: 0.49, 95% KI: 0.33 - 0.72). • Es traten stat. signifikant häufiger extrakranielle Blutungen unter der Therapie mit Antikoagulanzen auf (OR: 5.16; 95% KI: 2.08 - 12.83), bei jedoch einer allgemein niedrigen absoluten Differenz (2.8% pro Jahr vs. 0.9% pro Jahr in der EAFT Studie und 0.9% pro Jahr vs. 0% in der SIFA Studie). Eine Warfaringabe, führte nicht zu einem stat. signifikanten Anstieg intrakranieller Blutungen.
<p>Squizzato (2011): Clopidogrel versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease</p> <p><i>Hinweis: assessed as up-to-date: 2010</i></p>	<p><u>Hinweis:</u> Es wurden keine neuen Studien bei der update Recherche identifiziert.</p> <p>Population: Patienten mit koronärer Herzerkrankung, ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung, peripheren arteriellen Erkrankung, oder Hochrisikopatienten für atherothrombotische Erkrankungen</p> <p>Vergleich: ASS plus Clopidogrel vs. ASS plus Placebo oder ASS Monotherapie (Nachbeobachtungszeitraum > 30 Tage)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Kardiovaskuläre Ereignisse (alle) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tod aufgrund Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina, Herzversagen, Tod aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles, nicht-tödlicher Schlaganfall, Revaskularisationsprozeduren, Tod aufgrund kardiovaskulären Ursachen, Gesamtmortalität, bedeutsame Blutungen, leichte Blutungen, Nebenwirkungen (alle)

	<p>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien (CHARISMA und CURE Studie) mit N= 28165 Patienten):</p> <p><u>CURE Studie:</u> Schloß Patienten mit einem frischen nicht-ST Hebungsinfarkt (koronar) ein. Vergleich: Clopidogrel plus ASS vs. Placebo plus ASS.</p> <p><u>CHARISMA Studie:</u> Patienten mit kardiovaskulärem Risiko. Vergleich: Clopidogrel plus ASS vs. Placebo plus ASS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein zeigte sich, dass die Kombination aus Clopidogrel plus ASS stat. signifikant mit einem niedrigerem Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war (OR: 0.87, 95% KI 0.81 - 0.94; P<0.01) bei jedoch erhöhtem Risiko auf bedeutsame Blutungen (OR 1.34, 95% KI 1.14 - 1.57; P<0.01).
<p>Berge & Sandercock (2002): Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfall.</p> <p>Vergleich: Antikoagulantien (unfraktionierten Heparine (UFH), niedermolekulare, fraktionierte Heparine (LMWH), Heparinoide, OACs, spezielle Thrombininhibitoren) vs. Plättchenaggregationshemmer (ASS, Ticlopidin, Dipyridamol, Thromboxan A2-Antagonisten, Defibrotide)</p> <p>Endpunkte: <i>Anzahl der Patienten:</i> die am Ende der Nachbeobachtungszeit (Minimum 1 Monat), entweder verstorben oder hilfsbedürftig (Alltag) sind; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit (Minimum 1 Monat), verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während des geplanten Behandlungszeitraums, verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während des geplanten Behandlungszeitraums eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine symptomatische tiefe Venenthrombose und totale (asymptomatische und symptomatische) tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine symptomatische Lungenembolie aufwiesen, mit einer Progression der Symptome; die einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen; die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen; die einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen; die eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit hoher methodologischer Qualität; N= 16558 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die getesteten Antikoagulanzen waren UFH und LMH. ASS war der Komparator in den Studien. • Insgesamt zeigte sich keine Evidenz zu einer Überlegenheit der Antikoagulanzen gegenüber ASS hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit (Langzeit) (OR: 1.07, 95% KI: 0.98 - 1.15). • Verglichen mit ASS, zeigte sich eine kleine aber stat. signifikant erhöhte Sterberate unter den Antikoagulanzen (OR: 1.10, 95% KI 1.01 - 1.29), eine erhöhte Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (OR: 2.35, 95% KI: 1.49 - 3.46), und ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich wiederkehrenden Schlaganfällen jeglicher Art (OR: 1.20, 95% KI: 0.99 - 1.46). • Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Effekte einer Antikoagulanzen Gabe hinsichtlich der symptomatischen tiefen Venenthrombosen (OR: 1.20, 95% KI 0.07 -0.58), wenn verglichen wird gegen ASS.

	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Subgruppenanalyse konnte keine Art, Dosierung oder Darreichungsform der Antikoagulanzen identifizieren die mit einem Nettonutzen oder jeglichem Nutzen bei Vorhofflimmerpatienten assoziiert waren. • Allgemein zeigte sich, dass die Kombination von UFH und Aspirin keinen Vorteil hat gegenüber einer alleinigen Gabe von Aspirin. • Eine Subgruppenanalyse zeigte, verglichen mit ASS, dass die Kombination UFH mit ASS mit einem marginalen aber stat. signifikant reduzierten Risiko auf „wiederkehrende Schlaganfälle jeglicher Art“ (OR: 0.75; 95% KI: 0.56 - 1.03) und Mortalität nach 14 Tagen (OR: 0.84; 95% KI: 0.69 - 1.01) assoziiert war, bei jedoch gleichzeitig keinem deutlichen Effekt auf die Mortalität am Ende der Nachbeobachtungszeit (OR: 0.98; 95% KI: 0.85 - 1.12).
<p>Sandercock (2008): Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern mit vorangegangenen Schlaganfällen oder TIAs.</p> <p>Vergleich: Plättchenaggregationshemmer Monotherapie oder in Kombination mit Kontrolle (Placebo oder Nichtbehandlung) (ASS, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol, Thromboxan A2-Antagonisten, Defibrotide) vs. Kontrolle</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl an Patienten die entweder verstorben oder hilfsbedürftig sind • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anzahl an Patienten die während des geplanten Behandlungszeitraums verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine bestätigte symptomatischen Lungenembolie aufwiesen; die einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen (ischämisch); die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen die einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen; die eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen, die eine vollständige Genesung eines Schlaganfall erfahren haben <p>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien mit N= 43041 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Intervention hinsichtlich der Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit (OR: 0.95; 95% KI: 0.91 - 0.99). • Eine Therapie mit Plättchenaggregationshemmer war mit einem marginalen aber stat. signifikanten Anstieg an symptomatischen intrakraniellen Blutungen assoziiert (OR: 1.33, 95% KI 1.10 - 1.62; p= 0.004 / nur Doppel-blinde RCTs: OR: 1.43, 95% KI 1.11 - 1.84), allerdings wurde dies aufgewogen durch eine Reduktion hinsichtlich wiederkehrender ischämischer Schlaganfälle (OR: 0.77; 95% KI: 0.68 - 0.86; p <0.00001) und Lungenembolien (OR: 0.71; 95% KI: 0.52 - 0.95; p= 0.02).
<p>Sandercock (2008): Anticoagulants for acute ischaemic stroke</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Schlaganfallpatienten (Patienten mit vermutetem akutem oder bestätigtem ischämischen Schlaganfall)</p> <p>Vergleich: Antikoagulanzen vs. Kontrolle (Placebo oder Nichtbehandlung)</p> <p>Endpunkte: Anzahl an Patienten die verstorben oder hilfsbedürftig sind, die während der geplanten Behandlungsperiode verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die</p>

	<p>eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die mind. eine bestätigte symptomatischen Lungenembolie aufwiesen; die während der Behandlungsperiode oder geplanten Nachbeobachtungszeit einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen (ischämisch); die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen; die während der Behandlungsperiode oder der Langzeitnachbeobachtung einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen, die während der Behandlungsperiode eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien variierender Qualität mit N= 23748 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Untersuchte Antikoagulanzen waren: UFH, LMHs, Heparinoide, OACs, Thrombininhibitoren. • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität aufgrund jeder Ursache am Ende der Nachbeobachtungszeit (basierend auf 11 Studien mit N=22776 Studienteilnehmer). • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Versterbens oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit (basierend auf 8 Studien mit N= 22125 Studienteilnehmer). • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Antikoagulanzen, hinsichtlich wiederkehrender ischämischer Schlaganfälle (OR: 0.76; 95% KI 0.65 - 0.88) und Lungenembolien (OR: 0.60; 95% KI 0.44 - 0.81), bei jedoch gleichzeitig erhöhter Rate an symptomatischen intrakraniellen (OR: 2.55; 95% KI 1.95 - 3.33) und extrakraniellen Blutungen (OR: 2.99; 95% KI 2.24 - 3.99).
<p>DeSchryver (2007): Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit einer arteriellen vaskulären Erkrankung.</p> <p>Vergleich: Dipyridamol (jede Dosierung) mit oder ohne anderen Thrombozytenaggregationshemmer vs. Nichtbehandlung oder ein anderer Thrombozytenaggregationshemmer (außer Dipyridamol)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Kombinationsendpunkt (bestehend aus: vaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Schlaganfälle, nicht-tödliche Myokardinfarkte oder bedeutsame Blutungskomplikationen); Vaskuläre Mortalität; nicht-tödliche Schlaganfälle oder Myokardinfarkte; Mortalität (jegliche Ursache); vaskuläre Mortalität; ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen; Myokardinfarkte; Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit • Sicherheit: Bedeutsame Blutungskomplikationen (jegliche tödliche oder nicht-tödliche intrakranielle oder bedeutsame extrakranielle Blutungen); tödliche Blutungen (intra- oder extrakraniell); intrakranielle Blutungen; bedeutsame extrakranielle Blutungen <p>Ergebnisse (basierend auf 29 Studien mit N=23019 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied zwischen Dipyridamol und Kontrolle hinsichtlich der vaskulären Mortalität. Es zeigte sich zusätzlich, dass eine Gabe von Dipyridamol verglichen mit Kontrolle stat. signifikant das Risiko auf vaskuläre Ereignisse reduziert (RR: 0.88, 95% KI 0.81 - 0.95), allerdings war dieser Effekt nur bei Patienten mit zerebralen Ischämie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieses Ergebnis zeigte sich bei der Kombination von Dipyridamol plus ASS verglichen mit Placebo (RR: 0.74; 95% KI 0.68 - 0.80, basierend auf 15 Studien) ○ oder ASS alleine (RR: 0.87; 95% KI 0.79 - 0.96; basierend auf 13 Studien).

<p>Sudlow (2009): Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Geeignete Patienten waren: Patienten mit einem hohen Risiko auf eine okklusive arterielle Erkrankung aufgrund vorheriger Feststellung von atherosklerotischen arteriellen Erkrankungen bzw. zerebralen, koronaren oder peripheren Zirkulationsstörungen.</p> <p>Vergleich: Orale Thienopyridin-Derivate vs. ASS</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfall, Myokardinfarkt, oder Tod aufgrund einer vaskulären Ursache) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die einzelnen Endpunkte: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch, nicht-tödlich oder tödlich), Myokardinfarkte (nicht-tödlich oder tödlich), vaskuläre Mortalität, und Tod aufgrund jeder Ursache <p>Ergebnisse (basierend auf 10 Studien von allgemein hoher Qualität, mit N= 26865 Hochrisikopatienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> ASS wurden in neun Studien (N=7633 Patienten) gegenüber Ticlopidin getestet, und in einer Studie (N=19185 Patienten) gegen Clopidogrel. • Verglichen mit ASS, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich schwerer vaskulärer Ereignisse unter einer Thienopyridingabe (11.6% vs.12.5%; OR: 0.92, 95% KI: 0.85 - 0.99). • Verglichen mit Aspirin, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen unter einer Thienopyridingabe (OR: 0.71, 95% KI: 0.59 - 0.86 / <i>Hinweis: Stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien bei gepoolter Analyse I²= 80%</i>), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von Hautausschlag und Durchfall (unter Ticlopidin mehr als unter Clopidogrel). <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Hautausschlag (basierend auf 5 Studien mit N=25595 Patienten (95%)):</u> Ticlopidin: 6.7% vs. 3.3%, OR: 2.08, 95% KI: 1.66 - 2.61 / Clopidogrel: 6.0% vs. 4.6%, OR: 1.32, 95%KI 1.7 - 1.50. ○ <u>Durchfall (basierend auf 5 Studien mit N= 25595 Patienten (95%)):</u> Ticlopidin: 10.4% vs. 5%; OR: 2.3, 95% KI 1.89 - 2.77 / Clopidogrel: 4.5% vs. 3.4%; OR: 1.34, 95% KI 1.16 - 1.55). • Es zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Neutropenien unter Ticlopidin (nicht aber unter Clopidogrel, <i>Hinweis: Stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien bei gepoolter Analyse I²=71%</i>) (2.3% vs. 0.8%, OR: 2.72, 95% KI 1.53 - 4.84). <i>Hinweis: Die kombinierten Resultate aller Patienten, waren gegenüber den Ergebnissen der Patienten mit TIA/ischämischen Schlaganfällen ähnlich.</i>
Systematische Reviews	
<p>Cooper et al. (2006): Mixed Comparison of Stroke Prevention Treatments in Individuals With Nonrheumatic Atrial Fibrillation</p>	<p>Indirekter Vergleich ('Mixed Treatment Comparison') basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Update des Cochrane Reviews von <i>Segal et al. (2001): 'Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter.'</i> Effekt verschiedener Behandlungsoptionen hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe (inkl. Placebo).</p> <p>Endpunkte: ischämische Schlaganfälle, bedeutsame oder tödliche Blutungen</p>

	<p>Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit 17822 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verglichen mit Placebo zeigten sowohl Warfarin (angepasste Standarddosierung) (RR: 0.35; 95%KI: 0.24 - 0.52, angepasstes niedrig-dosiertes Warfarin (RR: 0.35; 95% KI: 0.19 - 0.60), Ximelagatran (RR: 0.34; 95%KI: 0.18 - 0.61) und Aspirin (RR: 0.64; 95% KI:0.44 - 0.88) einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der Anzahl an ischämischen Schlaganfällen. Es zeigte sich ein negativer Trend, jedoch nicht stat. signifikant, unter allen Behandlungsoptionen hinsichtlich dem vermehrten Auftreten an bedeutsamen und tödlichen Blutungen.
<p>Hart et al. (2007): Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (update eines vorangegangenen Metaanalyse von Hart et al. (1999): 'Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.')</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen</p> <p>Endpunkte: ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, bedeutsame extrakranielle Blutungen, Mortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 29 Studien mit N= 28044 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verglichen mit Kontrolle, zeigte sich unter einer angepassten Warfaringabe (basierend auf 6 Studien mit N=2900 Studienteilnehmer) und Plättchenaggregationshemmer (basierend auf 8 Studien mit N=4876 Studienteilnehmer) eine Reduktion der Schlaganfälle um 64% (95% KI, 49% - 74%) bzw. 22% (KI: 6% -35%). Eine angepasste Gabe von Warfarin zeigte eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (RRR: 39%; 95%KI: 22%-52%; basierend auf 12 Studien mit N=12963 Studienteilnehmer) Andere Vergleiche waren heterogen. Die absoluten Anstiege hinsichtlich extrakraniellen Blutungen waren gering ($\leq 0.3\%$ pro Jahr).
<p>Lip et al. (2006): Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen (inkl. Warfarin, ASS, Ximelagatran, Placebo)</p> <p>Endpunkte: Ischämische Schlaganfälle, systemische Embolien, Mortalität, Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N=14423 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine angepasste Warfaringabe reduzierte stat. signifikant das Risiko auf einen ischämischen Schlaganfall oder einer systemischen Embolie, wenn verglichen wird mit ASS (RR: 0.59; 95% KI: 0.40 - 0.86), niedrig-dosiertes Warfarin (RR: 0.36; 95% KI: 0.23 - 0.58) oder Placebo (RR: 0.33; 95% KI: 0.24 - 0.45). Es zeigte sich zusätzlich, dass ASS und Placebo ein geringeres Risiko hinsichtlich bedeutsamen Blutungen aufwiesen, wenn verglichen wurde mit Warfarin (ASS: RR: 0.58; 95% KI: 0.35 - 0.97/ Placebo: RR: 0.45; 95% KI: 0.25 - 0.82).

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Ximelegatran und Warfarin (angepasste Dosierung) hinsichtlich der Prävention ischämischer Schlaganfälle oder systemischen Embolien, bei gleichzeitig niedrigerem Risiko auf eine bedeutsame Blutung unter Ximelegatran (RR: 0.74; 95% KI: 0.56 - 0.96).</i> • <i>Eine angepasste Warfaringabe reduzierte stat. signifikant die Mortalität im Vergleich zu Placebo (RR: 0.69; 95% KI: 0.53 - 0.89), dies konnte jedoch nicht bei anderen Vergleichen gezeigt werden.</i>
<p>Lip et al. (2010): Does Warfarin for Stroke Thromboprophylaxis Protect Against MI in Atrial Fibrillation Patients?</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs die nach 2000 publiziert wurden.</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten</p> <p>Vergleich: Warfarin vs. nicht-Warfarin Antikoagulantia (Ximelegatran) oder Antikoagulanzen Äquivalente (z.B. Clopidogrel)</p> <p>Endpunkte: Myokardinfarkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien, davon 5 Phase 3/4 Studien und 2 Phase 2 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gepoolte Analyse zeigte einen stat. signifikanten Vorteil unter der Warfarin Therapie gegenüber der Komparatoren (RR: 0.77; 95%KI: 0.63-0.95; I²= 48%). <i>Hinweis: Diese Ergebnisse waren größtenteils beeinflusst durch die RELY-Studie (Dabigatran).</i> • Eine Sensitivitätsanalyse ohne die RELY-Studie, zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität (I²= 58%). • Wenn eine Sensitivitätsanalyse ohne die ACTIVE-W Studie¹ durchgeführt wurde, zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis (RR: 0.80; 95%KI: 0.64-1.00; I²=57%). <p>-----</p> <p>¹ ACTIVE-W: Die Studie war darauf ausgelegt eine Nicht-Unterlegenheit der Kombination von ASS plus Clopidogrel gegenüber einer OAC Therapie zu belegen. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da sich eine Überlegenheit von Warfarin gegenüber der Kombination hinsichtlich der primären Endpunktes (erstes Auftreten eines Schlaganfalls, nicht-zerebraler Nervensystem systemischen Embolus, Myokardinfarkt oder vaskuläre Mortalität) zeigte.</p>
<p>Verro et al (2008): Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin for Prevention of Vascular Events After Stroke or TIA : A Meta-Analysis.</p> <p><i>Siehe auch: Halkes et al. (2008):</i></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2006.</p> <p>Population: Eingeschränkt auf Patienten mit einem vorherigen nicht-kardioembolischen Schlaganfall oder TIA.</p> <p>Vergleich: ASS plus Dypiridamol vs. ASS Monotherapie</p> <p>Endpunkte: nicht-tödliche Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch), Kombinationsendpunkt (bestehend aus: nicht-tödlichen Schlaganfällen, nicht-tödlichen Myokardinfarkten, und vaskulärer Gesamtmortalität)</p>

<p><i>Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a metaanalysis by risk.</i></p>	<p>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit N(total)= 7648 Patienten; 3822 Patienten unter ASS plus Dypiridamol vs. 3826 Patienten unter ASS Monotherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nicht-tödliche Schlaganfälle (basierend auf allen 6 Studien):</u> Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie (RR: 0.77; 95%KI: 0.67-0.89). • <u>Kombinationsendpunkt (basierend auf 5 Studien):</u> Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie (RR: 0.85; 95%KI: 0.76-0.94) • Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sofortige Wirkstofffreigabe von Dipyridamol (ausschließlich) (basierend auf 4 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte zwischen den Interventionen. ○ <u>Vorwiegend verlängerte Wirkstofffreigabe von Dipyridamol (basierend auf 2 Studien):</u> Stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der nicht-tödlichen Schlaganfälle (RR: 0.76; 95%KI: 0.65-0.89) und hinsichtlich des Kombinationsendpunktes (RR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.92). ○ <u>Qualitativ hochwertige Studien (basierend auf 4 Studien):</u> Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der nicht-tödlichen Schlaganfälle (RR: 0.76; 95%KI: 0.64-0.91) und des Kombinationsendpunktes (RR: 0.87; 95%KI: 0.78-0.99) unter der Kombinationstherapie. <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>Update einer vorherigen Metaanalyse die auf individuellen Patientendaten basierte (Leonardi-Bee et al. 2005: 'Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials.').</p> <p>Population: Patienten mit arteriell vermuteten TIA oder einem ischämischen Schlaganfall.</p> <p>Vergleich: ASS plus Dypiridamol vs. ASS Monotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Tod aufgrund jeglicher vaskulärer Ursache, nicht-tödliche Schlaganfälle, und nicht-tödliche Myokardinfarkte) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Tod aufgrund jeglicher vaskulärer Ursache, nicht-tödlichen Schlaganfällen, Gesamtmortalität, Tod aufgrund vaskulärer Ursachen, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, und tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte) <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien mit N(total)= 7612 Patienten; 3800 Patienten unter ASS plus Dypiridamol vs. 3812 Patienten unter ASS Monotherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich des Kombinationsendpunktes (HR: 0.82; 95%KI: 0.72- 0.92). • Es zeigten sich keine Unterschiede in den HR, wenn auf bestimmte Subgruppen (Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes, vorheriger Schlaganfall, ischämische Herzerkrankung, ASS Dosierung, Art der Gefäßerkrankung, Dipyridamol Darreichungsform, Ausgangsrisiko) getestet wurde.
<p>Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009):</p>	<p>Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten</p> <p>Population: Patienten mit einer okklusiven vaskulären Erkrankung</p>

<p>Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials</p>	<p>Vergleich: Langzeitgabe von ASS vs. Kontrolle</p> <p>Endpunkte: Schwere vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vaskuläre Mortalität)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärprävention mit ASS (basierend auf 6 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine 12%ige (proportionale) Reduktion der schweren vaskulären Ereignissen unter ASS (0.51% ASS vs. 0.57% Kontrolle pro Jahr, $p=0.0001$). ○ Dieses Ergebnis kam hauptsächlich zustande durch eine große Reduktion an nicht-tödlichen Myokardinfarkten (0.18% vs. 0.23% pro Jahr, $p<0.0001$). ○ Der Nettoeffekt hinsichtlich der Schlaganfälle war nicht stat. signifikant unterschiedlich. ○ Vaskuläre Mortalität war nicht stat. signifikant unterschiedlichen zwischen den Interventionen. ○ ASS erhöhte das Auftreten an bedeutsamen gastrointestinalen und extrakraniellen Blutungen (0.10% vs. 0.07% pro Jahr, $p<0.0001$). • <u>Sekundärprävention (basierend auf 16 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine größere absolute Reduktion mit ASS in der Sekundärprävention hinsichtlich schwerer vaskulärer Ereignisse (6.7% vs. 8.2% pro Jahr, $p<0.0001$), bei gleichzeitig nicht stat. signifikanten Anstieg an hämorrhagischen Schlaganfällen aber jedoch einer stat. signifikanten Abnahme an Schlaganfällen (alle) (2.08% vs. 2.54% pro Jahr, $p=0.002$) und koronaren Ereignissen (4.3% vs. 5.3% pro Jahr, $p<0.0001$).
<p>Roskell et al. (2010): Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate.</p>	<p>Netzwerk Metaanalyse und indirekter Vergleich gegen Dabigatran</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten (moderates bis hohes Schlaganfallrisiko)</p> <p>Vergleich: Dabigatran vs. Thrombozytenaggregationshemmer (Mono- und Kombinationstherapien) oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, systemische Embolien, Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen (exkl. hämorrhagische Schlaganfälle), extrakranielle Blutungen (bedeutsame Blutungen), und akute Myokardinfarkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 20 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Placebo:</u> Stat. signifikante Risikoreduktion hinsichtlich jedem Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) unter Dabigatran 150 mg BID (75%ige Reduktion; RR: 0.25; 95% KI: 0.12–0.51); ischämischer Schlaganfälle (77%ige Reduktion; RR:0.23; 95% KI: 0.14–0.38), systemischen Embolien (83%ige Reduktion; RR: 0.17; 95% KI 0.05–0.50) und Mortalität (36%ige Reduktion; RR: 0.64; 95% KI 0.45–0.91). • <u>ASS Monotherapie und ASS plus Clopidogrel:</u> Es zeigte sich auch eine stat. signifikante Risikoreduktion hinsichtlich jedem Schlaganfall, wenn verglichen wird mit einer ASS Monotherapie (63%ige Reduktion; RR: 0.37; 95% KI: 0.20–0.69) und ASS plus Clopidogrel (61%ige Risikoreduktion; RR: 0.39; 95% KI: 0.21–0.72). • Allgemein zeigte sich ein Trend zu einem reduzierten Risiko hinsichtlich der meisten anderen Endpunkte unter Dabigatran (beide Dosierungen). <p><i>Hinweis: Die Punktschätzer der RR aus der Netzwerk Metaanalyse bei dem (Vergleich Dabigatran gegenüber VKAs), stimmen mit der denen der RELY-Studie größtenteils überein (Effektrichtung), bei jedoch weiteren KI bei der Netzwerkanalyse.</i></p>

(relevante) Einzelstudien	
<p>Connolly et al. (2009): Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-Studie).</p>	<p>Design: randomisierte, teilweise verblindete, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten</p> <p>Vergleich: Dabigatran (110 mg oder 150 mg, verblindet) vs. Warfarin (angepasste Dosierung; open-label)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Schlaganfälle oder systemische Embolien • <u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> bedeutsame Blutungen • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schlaganfall, systemische Embolien, Mortalität / <u>andere Endpunkte:</u> Myokardinfarkte, Lungenembolien, TIAs. Krankenhauseinweisungen, Nebenwirkungen und Leberfunktion • <u>Primärer klinischer Nutzen (Netto):</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfall, systemische Embolien, Lungenembolien, Myokardinfarkte, Mortalität, oder bedeutsame Blutungen) <p>Ergebnisse (basierend auf 18113 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Nicht-Unterlegenheit von Dabigatran 110 mg gegenüber Warfarin (Warfarin: 1.69% pro Jahr vs. 1.53% Dabigatran; RR: 0.91; 95%KI: 0.74 -1.11; P<0.001 für Nicht-Unterlegenheit) bzw. Dabigatran 150 mg (Dabigatran: 1.11% pro Jahr vs. Warfarin: 1.69%; RR:0.66; 95% KI: 0.53 - 0.82; P<0.001 für Überlegenheit). • <u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> Die Blutungsrate lag bei 3.36% pro Jahr in der Warfarin Gruppe und bei 2.71% pro Jahr in der Dabigatran 110 mg (p= 0.003) bzw. 3.11% Dabigatran 150 mg (p= 0.31) Gruppe. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Hämorrhagische Schlaganfälle:</u> Die Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen lag bei 0.38% pro Jahr in der Warfarin Gruppe und bei 0.12% pro Jahr bei der Dabigatran 110 mg Gruppe (p<0.001) bzw. bei 0.10% pro Jahr bei der Dabigatran 150 mg Gruppe (p<0.001). ○ <u>Mortalität:</u> Die Mortalitätsrate lag bei 4.13% pro Jahr bei der Warfarin Gruppe und bei 3.75% pro Jahr in der Dabigatran 110 mg Gruppe (p = 0.13) bzw. bei 3.64% pro Jahr bei der Dabigatran 150 mg Gruppe (p = 0.051). ○ <u>Myokardinfarkte:</u> Die Rate an Myokardinfarkten lag höher unter einer Dabigatrangabe (Warfarin: 0.53% vs. Dabigatran (110 mg/150mg): 0.72% (p=0.07)/0.74% (p=0.048). ○ <u>Bedeutsame Blutungen:</u> Die Blutungsrate lag bei Warfarin bei 3.36% gegenüber 2.71% Dabigatran 110 mg (p=0.003) bzw. Dabigatran 150 mg 3.11% (p=0.31). ○ <u>Lebensbedrohliche Blutungen, intrakranielle Blutungen und bedeutsame oder nicht schwere Blutungen:</u> Die Blutungsraten lagen alle höher unter der Warfarin Gruppe (p<0.05 für alle Komparatoren von Dabigatran mit Warfarin). ○ <u>Bedeutsame gastrointestinale Blutungen:</u> Stat. signifikant mehr bedeutsame gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran 150 mg (1.51% pro Jahr vs. 1.02 % pro Jahr; RR: 1.50; 95%KI: 1.19-1.89; p<0.001). ○ <u>Nebenwirkungen und Leberfunktion:</u> Stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Dyspepsie unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (p<0.001 in beiden Dosierungen). Andere Nebenwirkungen traten nicht, bzw. nicht stat. signifikant

	<p>unterschiedlich zwischen den Interventionen auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Nutzen (Netto): Die Raten lagen bei 7.64% pro Jahr unter Warfarin gegenüber 7.09% pro Jahr unter Dabigatran 110 mg (p=0.10) bzw. Dabigatran 150 mg 6.91% (p=0.04). • Vergleich der beiden Dosierungen: Es zeigte sich eine stat. signifikant größere Reduktion des primären Endpunktes unter der höheren Dabigatran Dosierung (p=0.005). (<i>Hinweis: Dieser Effekt war durch eine große Reduktion an Schlaganfällen mit ischämischer oder unspezifischer Ursache geprägt.</i>) Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Dosierungen hinsichtlich der Mortalitätsrate, jedoch ein Trend unter der Dabigatran 150 mg Dosierung zu einem höheren Risiko an bedeutsamen Blutungen (p=0.052) bzw. gastrointestinalen, nicht schweren und anderen Blutungen jeglicher Art. Kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen hinsichtlich des Nettonutzen.
<p>ROCKET AF Studie (2010): Rivaroxaban— Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study</p>	<p>Allgemeiner Hinweis: Bisher keine Ergebnisse: Beschreibung wie in der ROCKET AF Studie (Nicht-Unterlegenheitsstudie), die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich der Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wird.</p>

Allgemeine Kommentare der Autoren zu den Studien:

Allgemein:

- Unterschiede in:
 - Ein-Ausschlusskriterien
 - Patientenpopulation (teilweise Einschränkungen, Komorbiditäten etc.)
 - Methode der Datenerhebung
 - Definitionen der Endpunkte
 - Dosierungen/Darreichungsformen
 - Basisrisiko der Patienten
 - Variierende Studienqualität (z.B. nicht immer verblindet)
 - begleitender Gebrauch andere kardiovaskulärer Präventionsmaßnahmen.
 - Eingeschränkte Anzahl an Studien bei verschiedenen Vergleichen
 - Heterogenität zwischen den Studien (Endpunkte)

Zusätzlich bei indirekten Vergleichen:

- höhere Unsicherheit

Detallierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 09.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Stroke explode all trees	3899
#2	MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: DT	740
#3	stroke:ti,ab OR strokes:ti,ab OR CVA:ti,ab OR (cerebrovascular accident:ti,ab) OR apoplexy:ti,ab OR apoplexia:ti,ab	15489
#4	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees	104661
#5	(drug therapy:ti,ab) OR therapy:ti,ab OR therapies:ti,ab OR treatment:ti,ab OR treatments:ti,ab	294478
#6	(#1 OR #3)	16202
#7	(#4 OR #5)	331880
#8	(#6 AND #7)	7348
#9	(#8), from 2006 to 2012	2801
#10	(#2), from 2006 to 2012	355
#11	MeSH descriptor Atrial Fibrillation explode all trees	2102
#12	Atrial Fibrillation:ti,ab OR Atrial Fibrillations:ti,ab	3148
#13	(#11 OR #12)	3323
#14	(#13 AND #9)	156
#15	MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: PC	700
#16	(#15), from 2006 to 2012	380
#17	(drug therapy:ti,ab) OR prophylaxis:ti,ab	77922
#18	(#6 AND #17)	1770
#19	(#18), from 2006 to 2012	648

Suchschritt:15

Cochrane Reviews [17] | **Other Reviews [6]** | Trials [126] | Methods Studies [5] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [2] | Cochrane Groups [0]

Suchschritt 16

Cochrane Reviews [30] | Other Reviews [49] | Trials [264] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [30] | Cochrane Groups [0]

Suchschritt 19:

Cochrane Reviews [103] | Other Reviews [11] | Trials [526] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

Insgesamt wurden 42 Cochrane Reviews, 55 Other Reviews, 9 Technology Assessments in die Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms]	15039
#2	Search "atrial fibrillation"[MeSH Terms]	28207
#3	Search "atrial fibrillation"[Title/Abstract] OR "atrial fibrillations"[Title/Abstract]	31121
#4	#2 OR #3	39213
#5	#1 AND #4 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	906
#6	#1 AND #4 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2007 to 2012	37
#7	#1 AND #4 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2007 to 2012	78
#8	Search HTA OR (technology AND (report OR assessment)) OR meta AND (analysis OR analyt*) OR (meta-analyt*) OR (meta-analysis) OR	155001

	systematic AND review	
#9	#8 AND #5	27
#10	#6 OR #7 OR #9	118

Suchschritt #10: :

Nach Dublettenabgleich wurden 70 Treffer importiert.

Leitlinien Recherche in Medline (PubMed) am 10.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms]	15039
#2	Search "stroke"[MeSH Terms]	67272
#3	Search "stroke"[Title/Abstract] OR "strokes"[Title/Abstract] OR "cva"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular accident"[Title/Abstract] OR "ischemic attack"[Title/Abstract] OR "apoplexy"[Title/Abstract] OR "apoplexia"[Title/Abstract]	129282
#4	Search "drug therapy"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "therapies"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "treatments"[Title/Abstract]	3284883
#5	Search "drug therapy"[MeSH Terms]	929347
#6	Search "atrial fibrillation"[MeSH Terms]	28207
#7	Search "atrial fibrillation"[Title/Abstract] OR "atrial fibrillations"[Title/Abstract]	31121
#8	Search "prevention"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	356670
#9	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms] Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	42
#10	Search #2 OR #3	152798
#11	Search #4 OR #5	3789202
#12	Search #6 OR #7	38921
#13	Search #10 AND #11 AND #12	3169
#14	Search #10 AND #11 AND #12 Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	15
#26	Search #21 AND #18	10852
#27	Search #21 AND #18 Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	60

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie mit der freien Internetsuche per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen stroke, Schlaganfall, Prophylaxe, Vorhofflimmern, Apoplexie, artrial filibration, prophylaxis, prevention in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **263** Quellen.

Referenzen:

1. **Adams RJ, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH, American Heart Association, American Stroke Association.** Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39 (5): 1647-52.
2. **Aguilar M, I, Hart R.** Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Stand::April 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD001925.
3. **Aguilar M, I, Hart R.** Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Stand: Maerz 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD001927.
4. **Aguilar M, I, Hart R, Pearce LA.** Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Stand: Dezember 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD006186.
5. **Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P.** Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 630S-69S.
6. **Antithrombotic Trialists' A.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials (Structured abstract). *Lancet* 2009; 373 1849-60.
7. **Berge E, Sandercock Peter AG.** Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (4): CD003242.
8. **Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M, CCs Atrial Fibrillation Guidelines Committee.** Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27 (1): 74-90.
9. **Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369-429.
10. **Connolly Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L:** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-Studie). *NEJM* 2009; 361 (12): 1139-51.
11. **Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K.** Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166 (12): 1269-75.

12. **Deutsche Gesellschaft fuer Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG).** Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme Verl., 2008. S. 654 ff.
13. **De Schryver Els LLM, Algra A, van GJ.** Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Stand: Oktober 2006. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (3): CD001820.
14. **Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D.** Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42 (1): 227-76.
15. **Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL.** Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2006; 113 (24): e873-e923.
16. **Graham I, European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: an executive summary. Stand: September 2007. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007; 14 (suppl 2): E1-40.
17. **Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud CB, Yatsu FM, Algra A.** Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79 (11): 1218-23.
18. **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.** Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146 (12): 857-67.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. (Abschlussbericht A09-01, Version 1.0) Stand: Februar 2011. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011. (IQWiG - Berichte - Jahr 2011 Nr. 81) https://www.iqwig.de/download/A09-01_Abschlussbericht_Dipyridamol_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf, Zugriff am 13.02.2012.
20. **Kalra L, Lip GY.** Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. Heart 2007; 93 (1): 39-44.
21. **Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Woodbury E, Phillips S.** Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). CMAJ 2008; 179 (12 Suppl): E1-E95.
22. **Lip GY, Edwards SJ.** Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118 (3): 321-33.
23. **Lip GY, Lane DA.** Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? Am J Med 2010; 123 (9): 785-9.

24. **Ministry of Healthcare and Consumer Affairs (MHCA).** Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Stand: März 2009.
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_442_Stroke_compl_en.pdf , Zugriff am 13.02.2012.
25. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Stroke: Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). Stand: Juli 2008. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
26. **National Stroke Foundation (NSF), Agency for Healthcare Research and Quality.** Secondary prevention. In: Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne (Australia): National Stroke Foundation, 2010. p. 68-76.
27. **ROCKET AF Study Investigators.** Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159 (3): 340 -7.
28. **Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM.** Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104 (6): 1106-15.
29. **Sandercock Peter AG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC.** Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Stand: September 2007. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (3): CD000029.
30. **Sandercock Peter AG, Counsell C, Kamal AK.** Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Stand: Januar 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (4): CD000024.
31. **Saxena R, Koudstaal PJ.** Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4):
32. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Stand: Dezember 2008. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 (SIGN CPG 108).
33. **Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 546S-92S.
34. **Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S.** Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Stand: Februar 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (1): CD005158.
35. **Sudlow Cathie LM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ.** Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Stand: Juli 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (4): CD001246.
36. **Verro P, Gorelick PB, Nguyen D.** Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis (Structured abstract). *Stroke* 2008; 39 (4): 1358-63.