

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Berichtsplan

Auftrag A09-01
Version 1.0
Stand: 03.03.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.07.2009

Interne Auftragsnummer:

A09-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Schlagwörter: Acetylsalicylsäure, ASS, Dipyridamol, Dipyridamol-Acetylsalicylsäure-Kombinationstherapie, ischämischer Schlaganfall, Sekundärprophylaxe, systematische Übersicht, transitorisch ischämische Attacke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien	10
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	12
4.4.2 Meta-Analysen.....	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	13
5 Literaturverzeichnis	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Acetylsalicylsäure
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment-Klassifikation
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Zerebrovaskuläre Erkrankung

Die zerebrovaskuläre Erkrankung tritt meist als Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in Erscheinung. Der Schlaganfall wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält oder zum Tode führt und ohne Hinweis auf nicht vaskuläre Ursachen auftritt. In 80 % der Fälle handelt es sich um ischämische Insulte, bei den übrigen um intrazerebrale (15 %) oder subarachnoidale Blutungen (5 %). Ischämische Insulte, deren Symptome weniger als 24 Stunden bestehen, werden als TIA bezeichnet [1]. Die Unterscheidung zwischen TIA und ischämischem Insult hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren, auch da anhand des Nachweises durch moderne Gehirnbildgebung viele Patienten mit weniger als 24 Stunden bestehenden Symptomen einen Infarkt haben. Ein neuer Vorschlag zur Definition einer TIA ist daher eine kurze Episode neurologischer Dysfunktion mit weniger als 1 Stunde bestehenden Symptomen aufgrund fokaler Gehirn- oder Retinaischämie und ohne Evidenz für einen Infarkt [2]. Demgegenüber sieht die neuste Definition eines ischämischen Insults eine über 24 Stunden bestehende Symptomatik oder eine anhand einer Bildgebung verifizierte akute Gehirnläsion vor [3].

Hinsichtlich der ätiologischen Klassifikation von Hirninfarkten zeigte eine aktuelle Erhebung für 12 % der Fälle eine atherothrombotische Makroangiopathie als Ursache. 26 % entfielen auf Kardioembolien, 24 % auf Mikroangiopathien, in 37 % der Fälle blieb die Ätiologie ungeklärt und 2 % entfielen auf Infarkte anderer Ursache [4]. Als Basis dieser Einteilung diente hierbei die Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation [5].

Daten zur Schlaganfallinzidenz und -letalität in Deutschland liegen aus dem Erlanger Schlaganfallregister vor [6]. Die jährliche Inzidenz betrug 182 pro 100 000 Einwohner mit einer höheren Inzidenz für Männer (200 pro 100 000) und höhere Altersgruppen, beispielsweise ≥ 85 Jahre (2000 pro 100 000). Mit einem letalen Ausgang des Schlaganfalls ist zu 20 % in 28 Tagen und zu 37 % in 1 Jahr zu rechnen [6]. Aktuelle Berechnungen gehen von lebenslangen direkten Folgekosten eines Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Höhe von ca. 43 000 € aus [7]. Nach Daten der WHO hinsichtlich der Krankheitslast sind zerebrovaskuläre Erkrankungen mit weltweit 5,7 Millionen Todesfällen im Jahr 2004 die zweithäufigste Todesursache [8].

Patienten haben nach einem ischämischen Schlaganfall ein 6-fach erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zum Risiko für ein Erstereignis in der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb von 10 Jahren nach einem Ereignis beträgt das kumulative Rezidivrisiko 43 % mit dem höchsten Risiko innerhalb der ersten 6 Monate (9 %) [9]. Insgesamt besteht nach einem stattgefundenen ischämischen Insult per se ein erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Rezidivkrankung, auch für koronare und andere periphere Gefäße. Aus diesem Grund

beinhaltet die Therapie des ischämischen Schlaganfalls nicht nur die Akuttherapie und Rehabilitation, sondern gleichsam auch die Risikoreduktion vaskulärer Folgekrankheiten – die Sekundärprävention [10].

Die Sekundärprävention nach einem ischämischen Schlaganfall kann verschiedenartig erfolgen, beispielsweise durch das Management bestimmter Risiken wie Übergewicht oder Nikotinkonsum, aber auch durch medikamentöse und operative Therapien.

Innerhalb der Sekundärprävention können verschiedene Therapiephasen identifiziert werden, deren Prinzipien jedoch weitgehend identisch sind [11,12]:

- die Sekundärprävention im frühen Stadium (subakute Sekundärprävention; in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall) und
- die langfristige Sekundärprävention (Beginn zu einem späteren Zeitpunkt).

Der Schwerpunkt der bisherigen medikamentösen Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls liegt auf der Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern [12].

Thrombozytenfunktionshemmer, auch Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) genannt, sind etablierte Mittel zur Verhinderung von vaskulären Ereignissen im Rahmen der Atherosklerose. Bei Patienten mit früherem Schlaganfall oder früherer TIA reduzieren sie gegenüber Placebo innerhalb von etwa 2 Jahren vaskuläre Ereignisse (nicht tödlicher Infarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder vaskulärer Tod) um absolut 3,6 % (relative Risikoreduktion ca. 17 %) [13].

Unter den TAH ist Acetylsalicylsäure (ASS) die in klinischen Studien am häufigsten und an der größten Patientenzahl untersuchte Substanz [13]. ASS reduziert durch irreversible Hemmung der thrombozytären Thromboxansynthese die Aktivierung und Aggregationsfähigkeit der Plättchen. Antioxidative und antiinflammatorische Effekte werden als ebenfalls bedeutsam für die Gefäßprotektion diskutiert [14]. Eine maximale Plättchenaggregationshemmung ist spätestens 30 Minuten nach Aufnahme von 162 bis 325 mg erreicht. Die Wirkung ist noch für 5 bis 7 Tage nach Beendigung einer Therapie nachweisbar [15]. Bei Patienten mit erhöhtem Gefäßrisiko senkt ASS das Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse um relativ 23 %. Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterscheiden sich nicht im protektiven Nutzen und dem Risiko für Blutungskomplikationen [13].

Thienopyridine wie Ticlopidin und sein Analogon Clopidogrel hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über eine Blockade des Adenosinrezeptors. Nach Einleitung einer Therapie mit der Erhaltungsdosis (75 mg Clopidogrel pro Tag) wird die maximale Thrombozytenaggregationshemmung erst nach 3 bis 7 Tagen erreicht, bei Gabe einer „loading-dose“ (300 mg oder 600 mg Clopidogrel) dagegen schon nach 2 bis 6 Stunden [16]. Gemeinsame Endstrecke für die Wirkung von Thienopyridinen und ASS ist letztlich die

verminderte Stimulation des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors als Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [17,18].

Dipyridamol ist die dritte Substanz unter den TAH, welche klinische Relevanz besitzt [12]. Es ist ein Pyrimidinderivat mit vasodilatatorischen und plättchenhemmenden Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus wurde zunächst kontrovers diskutiert. Sowohl eine Inhibition der Phosphodiesterase der Plättchen (und damit verbunden eine Akkumulation von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP)) als auch eine Hemmung der Aufnahme von Adenosin u. a. in die Plättchen wird angenommen [19]. Insbesondere aufgrund der vasodilatatorischen Eigenschaften und der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen wurde eine retardierte Form von Dipyridamol entwickelt, welche diese Effekte nicht mehr aufweisen soll [10]. Unter Verwendung dieser retardierten Form von Dipyridamol sind Kombinationstherapeutika mit ASS im Handel [20].

Ob sich die zum Teil bestehenden Unterschiede in der Wirkungsweise zwischen Clopidogrel und ASS auf der einen und Dipyridamol in Kombination mit ASS auf der anderen Seite in einer unterschiedlichen Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten bei der Sekundärprävention nach einem ischämischen Schlaganfall widerspiegeln, ist nur durch adäquate klinische Prüfungen mit Endpunkten wie der Häufigkeit von vaskulären Todesfällen, Infarkten oder Schlaganfällen etc. zu klären.

Hinsichtlich möglicher Unterschiede im Nutzen zwischen Clopidogrel und ASS gibt ein veröffentlichter Abschlussbericht des IQWiG Aufschluss, in dem sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung ergab [21].

Bezogen auf den Vergleich von Dipyridamol in Kombination mit ASS vs. ASS allein gibt es Hinweise auf klinische Unterschiede. Beispielsweise erzielte die Kombinationsbehandlung mit ASS 2x 25 mg und Dipyridamol 2x 200 mg in einer Studie eine um absolut 3 % niedrigere 2-Jahres-Rezidivrate für Insulte als ASS alleine, wobei ASS in einer niedrigen Dosierung (2x 25 mg) gegeben wurde [22]. Die Raten für Myokardinfarkte waren hierbei vergleichbar [22].

Ebenso muss die Verträglichkeit der o. g. Mittel betrachtet werden. Die bekannte Ulzerogenität von ASS auch in Dosierungen zwischen 75 mg und 325 mg pro Tag könnte sich u. a. in einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungskomplikationen niederschlagen [23,24]. Neben den genannten (gastrointestinalen) Blutungskomplikationen, welche auch für die Kombinationstherapie von Dipyridamol und ASS eine Rolle spielen, ist eine weitere relevante Nebenwirkung von Dipyridamol die Auslösung von Kopfschmerzen, insbesondere bei Therapiebeginn [20].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu einer anderen medikamentösen Behandlung oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.07.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurde mit Schreiben vom 28.08.2009 eine Patientenvertreterorganisation zu einer Konsultation am 23.09.2009 eingeladen. Die Teilnahme wurde vonseiten der Patientenvertreterin jedoch abgesagt. Davon unabhängig bestand im Rahmen des Anhörungsprozesses zum Berichtsplan die Möglichkeit zur Stellungnahme seitens interessierter Patientenvertreter. Hierzu wurde die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans zur Stellungnahme der o. g. Patientenvertreterin auch nochmals separat mitgeteilt. Es wurde jedoch keine Stellungnahme seitens einer Patientenvertreterorganisation eingereicht.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.11.2009 wurde am 23.11.2009 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.12.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 28.01.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Ergänzung von 2 Zitaten zur Ulzerogenität von ASS im Kapitel „Hintergrund“ (siehe Kapitel 1)

- Anpassung des Kapitels „Hintergrund“ hinsichtlich der Pathophysiologie des Schlaganfalls (siehe Kapitel 1)
- Streichung des Einschlusskriteriums zur Mindeststudiendauer (Kriterium E7 im vorläufigen Berichtsplan)
- Streichung der Ergänzung „insbesondere wegen Kopfschmerz und Magen-Darm-Beschwerden“ zum Endpunkt „Studienabbrüche wegen UEs“ (siehe Abschnitt 4.1.3)
- Verschiebung des Hinweises darauf, dass sowohl Patienten im subakuten Stadium als auch in der langfristigen Sekundärprävention untersucht werden, vom Abschnitt 4.1.2 (Prüf- und Vergleichsintervention) in den Abschnitt 4.1.1 (Population)
- Anpassung der Erläuterungen zu den Zielgrößen „interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand“ und „Zufriedenheit von Patienten“ (siehe Abschnitt 4.1.3)
- Konkretisierung des Abschnitts „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“, die Anwendung der Kriterien E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) erfolgt je Studienarm (siehe Abschnitt 4.1.7)
- Ergänzung zum Umgang mit kategorialen Variablen im Abschnitt „Meta-Analysen“ (siehe Abschnitt 4.4.2)

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Studien mit erwachsenen Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder vorausgegangener TIA. Untersucht werden sollen sowohl Patienten im subakuten Stadium als auch in der langfristigen Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS dar.

Als Vergleichsinterventionen wird eine Placebobehandlung oder jegliche andere sekundärprophylaktische blutgerinnungshemmende medikamentöse Behandlung betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Für die Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS bedeutet dies beispielsweise, dass bestimmte Vorgaben hinsichtlich Dosierung und Formulierung eingehalten werden müssen, die sich aus der Fachinformation ergeben: Laut Fachinformation enthält eine Retardkapsel 200 mg Dipyridamol und 25 mg ASS. Hierbei liegt Dipyridamol in Retardpellets – und damit in einer retardierten Darreichungsform – vor, ASS nicht. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2x 1 Retardkapsel und damit insgesamt 400 mg retardiertes Dipyridamol und 50 mg ASS [20]. Dies bedeutet z. B., dass Studien, in denen 400 mg retardiertes Dipyridamol in Kombination mit 325 mg ASS gegeben wird, nicht eingeschlossen werden.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- vaskulär bedingte Mortalität
 - tödlicher Schlaganfall
 - kardiale und andere vaskuläre Todesfälle
- zerebral-vaskulär bedingte Morbidität
 - Schlaganfall

- TIA
 - physische und psychische Beeinträchtigung durch Wiederauftreten zerebralkardial bedingter Morbidität, z. B. kognitive Leistungsfähigkeit
- kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität
- Hospitalisierung
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Blutungen
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
 - Studienabbrüche wegen UEs
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Bezüglich der Beurteilung des Effekts hinsichtlich eines subjektiven Endpunkts (z. B. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) muss dieser mit entsprechend validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sein.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten \geq 18 Jahre mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder vorausgegangener TIA (subakutes Stadium oder langfristige Sekundärprävention) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder jegliche andere sekundärprophylaktische blutgerinnungshemmende medikamentöse Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.1.3 formulierten patientenrelevanten Endpunkte
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet; siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Prüf- oder Vergleichsinterventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen. Ansonsten werden solche Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Die Mindesterfüllungsquote von 80 % gilt auch für die Einschlusskriterien E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) bzw. E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [26]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [27]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [28]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [29].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [30]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p -Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-

Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B. ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Beginn der Behandlung (z. B. früh / spät)
- Vorbehandlung (z. B. Lysetherapie des vorausgegangenen Schlaganfalls: ja / nein)
- Ätiologie und Schweregrad des vorausgegangenen Ereignisses

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet 2003; 362(9391): 1211-1224.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. N Engl J Med 2002; 347(21): 1713-1716.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37(2): 577-617.
4. Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grässel E, Schwab S et al. Schlaganfallursache und Pflegebedürftigkeit im Langzeitverlauf. Fortschr Neurol Psychiatr 2009; 77(12): 714-719.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial; TOAST; Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24(1): 35-41.
6. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B et al. A prospective community-based study of stroke in Germany: the Erlangen Stroke Project (ESPro); incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. Stroke 1998; 29(12): 2501-2506.
7. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundoerfer B et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry; the Erlangen Stroke Project. Stroke 2006; 37(5): 1179-1183.
8. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Genf: WHO; 2008. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
9. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2004; 35(3): 731-735.
10. Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Kohlhammer; 2007.
11. Diener HC, Hamann GF, Daffertshofer M. Frühe Sekundärprävention. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Ed). Schlaganfall. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 96-101.

12. Diener HC, Hacke W. Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Insultes. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Ed). Schlaganfall. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 187-191.
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324(7329): 71-86.
14. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101(10): 1206-1218.
15. Thomson Micromedex. Aspirin [online]. In: Drugdex. 31.05.2005 [Zugriff: 31.05.2005]. URL: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
16. Thomson Micromedex. Clopidogrel [online]. In: Drugdex. 31.05.2005 [Zugriff: 31.05.2005]. URL: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>.
17. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. Postgrad Med J 2004; 80(941): 155-164.
18. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. N Engl J Med 2004; 350(3): 277-280.
19. FitzGerald GA. Dipyridamole. N Engl J Med 1987; 316(20): 1247-1257.
20. Boehringer Ingelheim. Aggrenox 200 mg/25 mg Retardkapseln: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 20.07.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht; Auftrag A04-01A [online]. 30.06.2006 [Zugriff: 08.10.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 10). URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
22. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143(1-2): 1-13.
23. Block F (Ed). Kompendium der neurologischen Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer Medizin; 2008.
24. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005; 95(10): 1218-1222.

25. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
26. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
27. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
29. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
30. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.