

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 81

# **Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA**

**Abschlussbericht**

Auftrag A09-01  
Version 1.0  
Stand: 14.02.2011

# 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.: 0221 / 35685-0

Fax: 0221 / 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang H dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

**Externe Sachverständige:**

- Dr. Monika Lelgemann, MSc, HTA Zentrum in der Universität Bremen (Beteiligung bis zum 28.02.2010)
- Dr. Hans Wille, Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

**Externes Review des Vorberichts:**

- Professor Dr. Peter Berlit, Klinik für Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus Essen

## **Kurzfassung**

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.

## **Fragestellung**

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

## **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte 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). Erfasst wurde der Zeitraum bis zum 02.09.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Aggrenox<sup>®</sup>), die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien – nach Therapievergleichen und Therapiezielen geordnet – den jeweiligen Zielgrößen gegenübergestellt und beschrieben.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 6 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Diese umfassten eine placebokontrollierte und 2 aktivkontrollierte Kurzzeitstudien (Studiendauer der Kurzzeitstudien zwischen 7 und 30 Tage; aktiver Komparator jeweils ASS; Studiengröße zwischen 40 und 548 Patienten). Die restlichen 3 eingeschlossenen Studien hatten längere Beobachtungszeiträume (Langzeitstudien, Dauer zwischen 1 und 4,5 Jahre; Studiengröße zwischen 1295 und 20 332 Patienten). Es handelte sich dabei um 2 zweiarmlige aktivkontrollierte Studien (Komparatoren ASS und Clopidogrel) sowie um eine dreiarmlige aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparatoren ASS und Placebo).

### *Informationen zu Zielgrößen*

Es erfolgte eine Zusammenfassung der aktiven Komparatoren für den Langzeitstudienvergleich (ASS / Clopidogrel). Um eine Wiederholung innerhalb der folgenden Ergebnisdarstellung zu vermeiden, sei vorab erwähnt, dass die Daten zur Langzeittherapie für alle untersuchten Endpunkte keinen Nachweis dafür erbrachten, dass der jeweils beobachtete Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen gewesen wäre.

### **Gesamtmortalität**

In einer Studie zur Kurzzeittherapie traten im Placebovergleich keine Todesfälle auf und somit ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p > 0,999$ ). Der Placebovergleich einer Langzeitstudie zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 8,5 [8,8];  $p = 0,324$ ). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Gleiches galt für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (RR / HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,87; 1,09]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtmortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

### **Vaskulär bedingte Mortalität**

Im Placebovergleich ergaben sich für die Kurzzeitstudie keine vaskulären Todesfälle und damit kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p > 0,999$ ). Für die Langzeitstudie zeigte sich im Placebovergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 5,27 [11,73];  $p = 0,541$ ). Im Aktivvergleich ergaben die Daten der Kurzzeitstudien im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel im Rahmen der 3 Langzeitstudien erbrachte ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS erbrachte ebenfalls ein heterogenes Resultat ( $p < 0,2$ ). Verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien führte dies insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass für den Endpunkt vaskulär bedingte Mortalität nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war. Somit ergab sich für die Zielgröße vaskulär bedingte Mortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Resultate für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

## **Tödlicher Schlaganfall**

Im Vergleich zu Placebo traten in der Kurzzeitstudie keine tödlichen Schlaganfälle auf und es ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p > 0,999$ ). Der Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RRR [SE]: 10,65 [19,73];  $p = 0,492$ ). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeittherapie (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Gleiches galt auch für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,00 [-0,00; 0,00]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

## **Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte**

Da in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie keine vaskulären Todesfälle auftraten, ergab sich auch für den Endpunkt vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p > 0,999$ ). Für die Langzeitstudie zeigte sich im Placebovergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,872$ ). Im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien beobachtet (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS erbrachte ebenfalls ein heterogenes Resultat ( $p < 0,2$ ). Verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien führte dies insgesamt zu dem Schluss, dass für diesen Endpunkt nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war. Damit zeigte sich für die Zielgröße vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Ergebnisse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

## **Zerebral-vaskulär bedingte Morbidität**

Die 4 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte sind nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, der kombinierte Endpunkt Schlaganfall/Tod und Zielgrößen zur Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses.

### *Nicht-tödlicher Schlaganfall*

Es fehlten Daten zum Placebovergleich in der Kurzzeittherapie. Der Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von

Dipyridamol + ASS (RRR [SE]: 39,90 [6,11];  $p < 0,001$ ). Für die aktivkontrollierte Kurzzeittherapie lagen nur Daten zu einer Studie vor, welche keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS in der Kurzzeittherapie) erbrachten ( $p = 0,124$ ). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien lieferte eine heterogene Meta-Analyse ( $p < 0,2$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigten sich gegenläufige Resultate in den beiden ASS-kontrollierten Studien (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,74 [0,60; 0,91] und 1,52 [1,01; 2,29]), während PROfESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudie: 1,04 [0,95; 1,14]). Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Nachweis für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie gibt. Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Schlaganfall in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

### *TIA*

Es lagen keine Daten zur placebokontrollierten Kurzzeitstudie vor. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Dipyridamol + ASS (RRR: 35,9;  $p < 0,001$ ). Für die verfügbaren Daten zur aktivkontrollierten Kurzzeittherapie (eine Studie) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS) beobachtet ( $p = 0,282$ ). Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien war heterogen ( $p < 0,2$ ). Die Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigte 3 nicht statistisch signifikante Schätzer (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,83 [0,69; 1,01], 1,02 [0,21; 5,07] und 1,08 [0,92; 1,26]). Zur Untersuchung der Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PROfESS berechnet, welche ein homogenes Resultat und keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachte (RR / HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,84 [0,69; 1,01]). Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass nicht von einem statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt TIA auszugehen war. Somit ergab sich für die Zielgröße TIA in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

### *Kombinierter Endpunkt Schlaganfall / Tod*

Zu diesem Endpunkt lagen nur Ergebnisse einer placebo- und aktivkontrollierten Langzeitstudie vor. Für den Placebovergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dipyridamol + ASS (RRR [SE]: 24,4 [5,3];  $p < 0,001$ ). Im Aktivvergleich von Dipyridamol + ASS und ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (RRR [SE]: 12,9 [6,0];  $p = 0,056$ ). Hinsichtlich der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts zeigte sich anhand des Studienberichts sowohl im Placebo- als auch im Aktivvergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Dipyridamol + ASS für die Komponente Schlaganfall, nicht jedoch für die Komponente Tod. Für den Endpunkt Tod bestand auch kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zur weitergehenden Interpretation wurden daher nur die Einzelergebnisse zu den im Endpunkt enthaltenen Zielgrößen herangezogen.

#### *Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses*

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen 3 Skalen (MMSE, mRS und NIHSS).

Zur MMSE waren Daten einer aktivkontrollierten Langzeitstudie verfügbar. Diese lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel ( $p > 0,999$ ). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde. Eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war somit nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS für die MMSE.

Für die mRS lagen Daten aus 2 Studien vor. Für die Kurzzeitstudie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS,  $p = 0,403$ ). Gleiches galt für die Langzeitstudie (kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Clopidogrel,  $p = 0,602$ ). Damit zeigte sich für die Zielgröße mRS in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Zur NIHSS wurden in einer aktivkontrollierten Kurzzeitstudie Daten berichtet. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS beobachtet ( $p = 0,429$ ). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da es sich um eine unverblindete Endpunkterhebung handelte. Eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war daher nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS für die NIHSS.

#### **Nicht-tödlicher Myokardinfarkt**

In der placebokontrollierten Kurzzeitstudie wurden keine Daten zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten berichtet. Der Placebovergleich der Langzeitstudie lieferte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 38,23 [18,34];  $p = 0,095$ ). Für die aktivkontrollierte Kurzzeittherapie lagen nur Daten zu einer Studie vor, welche keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS) zeigten ( $p = 0,352$ ). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,90 [0,76; 1,08]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von

Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

## Hospitalisierung

Daten zur Hospitalisierung wurden nur in 2 Studien berichtet. Für eine Kurzzeitstudie zeigte sich im Vergleich von Dipyridamol + ASS versus ASS kein statistisch signifikanter Unterschied, da in beiden Gruppen keine Hospitalisierungen vorkamen ( $p > 0,999$ ). Auch in der Langzeitstudie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (ebenfalls Dipyridamol + ASS versus ASS) ( $p = 0,744$ ). Es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS in der Kurzzeit- oder Langzeittherapie.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von Blutungen und unerwünschten Ereignissen operationalisiert. Für den Endpunkt Blutungen erfolgte eine separate Betrachtung von Major Blutungen, Minor Blutungen und intrakraniellen Blutungen. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden UE-Gesamtraten, SUE-Gesamtraten und Studienabbrüche wegen UE separat betrachtet.

### *Major und Minor Blutungen*

Die placebokontrollierte Kurzzeitstudie berichtete keine Blutungen. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Dipyridamol + ASS für Major und Minor Blutungen (jeweils  $p < 0,001$ ). Nur für eine aktivkontrollierte Kurzzeitstudie lagen Daten zum Endpunkt Minor Blutungen vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigten (Dipyridamol + ASS versus ASS) ( $p > 0,999$ ). Im Vergleich der Major Blutungen von Dipyridamol + ASS und ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien beobachtet (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Die Meta-Analyse zum Vergleich der Minor Blutungen von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,95 [0,82; 1,10]). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS, welche aufgrund der konservativeren Definition von Minor Blutungen für diese Studie (nur Ereignisse, die zur Behandlungsunterbrechung führten) erstellt wurde, zeigte ein ähnliches Ergebnis (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,00 [0,84; 1,20]). Auch das Einzelergebnis der Studie PRoFESS zu Minor Blutungen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,234$ ). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich für die Major Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ASS / Clopidogrel (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,15 [1,00; 1,31]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Major und Minor Blutungen in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte in der Kurzzeittherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich Major und Minor Blutungen. In der Langzeittherapie zeigte sich ein Beleg für

einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel hinsichtlich der Major Blutungen. Für die Minor Blutungen lag kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden vor.

#### *Intrakranielle Blutungen*

Für die placebokontrollierten Studien (Kurzzeit- und Langzeittherapie) lagen keine Daten zu intrakraniellen Blutungen vor. In den Kurzzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen vor (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). In den Langzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,38 [1,09; 1,75]). Es zeigte sich in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS. Für den Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS beobachtet. Die Untersuchung von Effektmodifikatoren für diesen Endpunkt zeigte einen Nachweis für unterschiedliche Effekte in verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitt „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ weiter hinten).

#### *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)*

In der Kurzzeitstudie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Gesamtraten ( $p = 0,221$ ). Der Placebovergleich der Langzeitstudie erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich der UE-Gesamtraten von Dipyridamol + ASS und ASS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien zuungunsten von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,28 [1,62; 3,22]). Die Meta-Analyse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS (2 Langzeitstudien) war heterogen ( $p < 0,2$ ). Beide Einzelstudien zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 1,18 [1,03; 1,36] und 1,96 [1,03; 3,70]). Es ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. In der Langzeittherapie zeigte sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

#### *Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)*

In der Kurzzeitstudie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Dipyridamol + ASS beobachtet ( $p = 0,504$ ). Für den Placebovergleich der Langzeitstudie konnten keine Daten zu SUE-Gesamtraten verwendet werden, da keine patientenbezogenen Ereigniszahlen, sondern nur Gesamtereignisse pro Behandlungsgruppen verfügbar waren,

welche jedoch mit 240 vs. 254 (Dipyridamol + ASS vs. Placebo) ein vergleichbares Niveau hatten. Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS in den Kurzzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,03; 0,04]).

Hinsichtlich der Ergebnisse der Langzeitstudien zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für eine eingeschlossene Studie (PRoFESS) als hoch bewertet, da eine Dateninkonsistenz zwischen den Populationen im Studienbericht vorlag. Es wurden Analysen mit beiden Daten berechnet. Diese erbrachten jeweils zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUE-Gesamtraten (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,94 [0,89; 1,00] und 1,01 [0,95; 1,07]). Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch zu den oben beschriebenen Daten für Major und intrakranielle Blutungen (jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol + ASS). Zwar ist davon auszugehen, dass diese Blutungsereignisse den SUE zuzurechnen sind, für die Gesamtrate liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten eine Major Blutung, während ca. 25 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten. Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS.

#### *Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse*

In der Kurzzeitstudie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Abbruchraten ( $p = 0,118$ ). Der Placebovergleich der Langzeitstudie lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS ( $p < 0,001$ ). Beide Meta-Analysen zum Aktivvergleich (Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS bzw. von Dipyridamol + ASS mit ASS / Clopidogrel in Kurzzeit- bzw. Langzeitstudien) erbrachten ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ). Für den Vergleich der Kurzzeitstudien war hierbei die Betrachtung der Einzelergebnisse zielführend. In der sehr kleinen Studie AGATE trat kein Ereignis auf (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: 0,00 [-0,09; 0,09]). Für die Studie EARLY zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: 0,08 [0,04; 0,11]). Insgesamt konnte dies als Anhaltspunkt für einen Nachteil von Dipyridamol + ASS angesehen werden. Hinsichtlich der Langzeitstudien zeigten 2 der 3 Studien (ESPS-2 und PRoFESS) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS. Eine Studie lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis (JASAP), der Punktschätzer zeigte hier jedoch ebenfalls einen Nachteil von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 2,02 [1,62; 2,51], 1,65 [1,52; 1,79] und 1,25 [0,97; 1,61]). Die Datenlage wurde insgesamt als Nachweis für eine Unterlegenheit von Dipyridamol + ASS angesehen. Eine ebenfalls durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne Studienabbrüche wegen Kopfschmerzen für alle statistisch signifikanten Resultate erbrachte keine qualitativ von der Gesamtanalyse unterschiedlichen Ergebnisse. Die Fazitaussagen zu diesem Endpunkt wurden somit auf Basis

der Gesamtanalysen ermittelt. Zusammenfassend lag zur Zielgröße Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden in der Kurzzeittherapie vor. In der Langzeittherapie ergab sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Für die Kurzzeittherapie wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS im Vergleich mit ASS beobachtet. Die Resultate zur Langzeittherapie zeigten einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen ein Instrument zur Erhebung von Lebensqualität (EQ-5D).

Zum EQ-5D waren Daten einer Langzeitstudie verfügbar. Diese lieferten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel zuungunsten von Dipyridamol + ASS ( $p = 0,007$ ). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde. Eine ergebnis-sichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war somit nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für den Großteil der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Anhaltspunkte oder Nachweise für unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese führten jedoch bis auf eine Ausnahme nicht zu einer Änderung der Gesamtaussage. Die Ausnahme betraf ein Subgruppenergebnis zum Alter für den Endpunkt intrakranielle Blutungen (Alterseinteilung:  $< 65$ ;  $\geq 65$  und  $< 75$  Jahre;  $\geq 75$  Jahre) in der Langzeitstudie im Vergleich zu Clopidogrel (PRoFESS). Hier zeigte sich ein p-Wert von 0,046 über alle 3 Gruppen. Die getrennten Paarvergleiche der Gruppen  $< 65$  und  $\geq 65$  bis  $< 75$  Jahre sowie  $\geq 65$  bis  $< 75$  Jahre und  $\geq 75$  Jahre ergaben p-Werte von 0,059 und 0,678 (OR [95 %-KI]:  $< 65$ : 2,08 [1,39; 3,12],  $\geq 65$  bis  $< 75$ : 1,16 [0,74; 1,82],  $\geq 75$ : 1,01 [0,63; 1,62]), sodass nur für die Gruppe  $< 65$  Jahre von einem Nachweis ausgegangen werden konnte, dass der Effekt von denen der anderen Altersgruppen unterschiedlich war. Da die Studie für den Endpunkt wesentlichen Einfluss auf den Gesamteffekt hatte und keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bestanden, ergab sich zusammenfassend ein geteiltes Fazit für den Endpunkt intrakranielle Blutungen in der Langzeittherapie im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Gesamtdatenlage erbrachte hier einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS und damit einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,38 [1,09; 1,75]). Aufgrund der o. g. Datenlage zur Effektmodifikation in Altersklassen ließ sich schlussfolgern, dass dieser Beleg eines größeren Schadens von Dipyridamol + ASS auf die Altersgruppe  $< 65$  Jahre beschränkt ist.

**Fazit**

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. 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.

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xvii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
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 Ein- / Ausschlusskriterien .....	9
4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten .....	9
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>10</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	10
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern .....	10
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen .....	11
4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller .....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	11
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	12
4.2.5 Nutzung von Informationen aus dem Anhörungsverfahren .....	13
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>14</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	14
4.4.2 Meta-Analyse .....	17
4.4.3 Sensitivitätsanalyse .....	18
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	18

<b>4.5</b>	<b>Änderungen der Methodik im Projektverlauf.....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>20</b>
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche .....	20
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien .....	21
5.1.2.1	Studienregister .....	21
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen.....	22
5.1.2.3	Herstellerunterlagen.....	22
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien .....	23
5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren .....	24
5.1.5	Resultierender Studienpool.....	24
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>26</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	26
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	42
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....</b>	<b>44</b>
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	45
5.3.2	Gesamtmortalität.....	48
5.3.3	Vaskulär bedingte Mortalität .....	50
5.3.3.1	Vaskulär bedingte Mortalität .....	50
5.3.3.2	Tödlicher Schlaganfall.....	54
5.3.3.3	Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte.....	58
5.3.4	Zerebral-vaskulär bedingte Morbidität .....	61
5.3.4.1	Nicht-tödlicher Schlaganfall .....	61
5.3.4.2	TIA.....	65
5.3.4.3	Kombinierter Endpunkt Schlaganfall / Tod.....	68
5.3.4.4	Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses .....	69
5.3.5	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt.....	73
5.3.6	Hospitalisierung .....	76
5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	78
5.3.7.1	Blutungen.....	78
5.3.7.2	Sonstige unerwünschte Ereignisse (gesamt, schwerwiegende und Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse) .....	87
5.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	95
5.3.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	97
5.3.10	Zusammenfassung der Beleglage .....	103
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>107</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse der Nutzenbewertung .....</b>	<b>107</b>
6.1.1	Kurzzeitanwendung .....	107
6.1.2	Langzeitanwendung .....	108

6.1.2.1	Placebovergleich .....	108
6.1.2.2	Aktivvergleich .....	109
<b>6.2</b>	<b>Informationsbasis .....</b>	<b>123</b>
6.2.1	Mindeststudiendauer .....	123
<b>6.3</b>	<b>Prüf- und Vergleichsintervention – Zulassungsstatus .....</b>	<b>124</b>
6.3.1	Zubereitungsform von Dipyridamol .....	124
6.3.2	Ausschluss von Studien mit nicht retardiertem Dipyridamol .....	125
6.3.3	Ausschluss der ESPRIT-Studie .....	126
6.3.4	Ausschluss eines Studienarms von Chang 2006 sowie von Lindgren 2004, Serebruany 2008 und Zhao 2005 .....	132
6.3.5	Einschluss nur der Initialphase der EARLY-Studie .....	133
<b>6.4</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....</b>	<b>134</b>
6.4.1	Leitlinienempfehlungen .....	135
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>138</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>139</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>143</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien .....</b>		<b>159</b>
<b>Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen .....</b>		<b>165</b>
<b>Anhang C: Liste der gesichteten Sekundärpublikationen .....</b>		<b>178</b>
<b>Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen .....</b>		<b>181</b>
<b>Anhang E: Ergebnisparameter und Messinstrumente .....</b>		<b>183</b>
<b>Anhang F: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien .....</b>		<b>184</b>
<b>Anhang G: Sensitivitätsanalysen inklusive ESPRIT .....</b>		<b>186</b>
<b>Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers .....</b>		<b>187</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien.....	15
Tabelle 3: Studienpool .....	25
Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign .....	28
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	31
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation.....	34
Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	43
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	46
Tabelle 9: Gesamtmortalität .....	48
Tabelle 10: Vaskulär bedingte Mortalität.....	51
Tabelle 11: Tödlicher Schlaganfall .....	55
Tabelle 12: Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte .....	58
Tabelle 13: Nicht-tödlicher Schlaganfall .....	62
Tabelle 14: TIA .....	65
Tabelle 15: Kombiniertes Endpunkt Schlaganfall / Tod .....	68
Tabelle 16: Mini Mental State Examination (MMSE).....	69
Tabelle 17: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) .....	70
Tabelle 18: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	73
Tabelle 19: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt .....	74
Tabelle 20: Hospitalisierungen.....	77
Tabelle 21: Major und Minor Blutungen .....	79
Tabelle 22: Intrakranielle Blutungen.....	84
Tabelle 23: Ergebnisse zu UE, SUE und Abbrüchen wegen UE .....	87
Tabelle 24: EuroQol: EQ-5D .....	96
Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren .....	98
Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	104
Tabelle 27: Ergebnisse des Vergleichs Dipyridamol + ASS vs. ASS als Einzelkomparator, Langzeitstudien .....	114
Tabelle 28: Ereignisraten der Langzeitstudien mit aktiven Komparatoren.....	118

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	21
Abbildung 2: Resultierender Studienpool und primäre Identifikationsquellen .....	24
Abbildung 3: Meta-Analyse Gesamtmortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	49
Abbildung 4: Meta-Analyse Gesamtmortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	50
Abbildung 5: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	53
Abbildung 6: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	53
Abbildung 7: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PROFESS .....	54
Abbildung 8: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	57
Abbildung 9: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	57
Abbildung 10: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	59
Abbildung 11: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien .....	60
Abbildung 12: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PROFESS .....	60
Abbildung 13: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	64
Abbildung 14: Meta-Analyse TIA, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien .....	67
Abbildung 15: Meta-Analyse TIA, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PROFESS .....	67
Abbildung 16: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	76
Abbildung 17: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	82
Abbildung 18: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien .....	82

Abbildung 19: Meta-Analyse Minor Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien .....	83
Abbildung 20: Meta-Analyse Minor Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS .....	83
Abbildung 21: Meta-Analyse intrakranielle Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	86
Abbildung 22: Meta-Analyse intrakranielle Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	86
Abbildung 23: Meta-Analyse UE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	89
Abbildung 24: Meta-Analyse UE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	89
Abbildung 25: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	90
Abbildung 26: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Safety Population PRoFESS .....	91
Abbildung 27: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, randomisierte Population PRoFESS .....	92
Abbildung 28: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien.....	93
Abbildung 29: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien.....	93
Abbildung 30: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz .....	94
Abbildung 31: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz .....	95
Abbildung 32: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT.....	186
Abbildung 33: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT.....	186
Abbildung 34: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT.....	186

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATT	Antithrombotic Trialists' Collaboration
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
b.i.d.	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
C	Clopidogrel
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Clopi	Clopidogrel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomografie
D	Dipyridamol
DP	Dipyridamol
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol
ER	Extended Release
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LV	linksventrikulär
m	männlich
MMSE	Mini Mental State Examination
mRS	modifizierte Rankin-Skala

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Patientenpopulation (jeweils spezifiziert)
n	Patienten mit Ereignis (jeweils spezifiziert)
n. g.	nicht gegeben
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
n. r.	nicht relevant
n. s.	nicht signifikant
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party
PROBE	prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
RRR	relative Risikoreduktion
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SR	Slow Release
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
Tele-mRS	telefonisch durchgeführte modifizierte Rankin-Skala
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
UE	unerwünschtes Ereignis
URL	Uniform Resource Locator
vs.	versus
w	weiblich
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 Retina-ischämie 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 Klassifikation der Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [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  $\geq 85$  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 Euro 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 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 im 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 zyklischem

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 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 zweimal 25 mg und Dipyridamol zweimal 200 mg in einer Studie eine um absolut 3 % niedrigere 2-Jahres-Rezidivrate für Insulte als ASS alleine, wobei ASS in einer niedrigen Dosierung (zweimal 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 aus 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 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 wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

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.

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. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 03.03.2010) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.09.2010, wurde am 15.09.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 30.11.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden in Kapitel 6 gewürdigt. Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

#### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Im Vergleich zum Vorbericht haben sich folgende wesentliche Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Es erfolgte eine Nachrecherche in bibliografischen Datenbanken und öffentlich zugänglichen Studienregistern. Diese ergab jedoch lediglich zusätzliche Informationen zu bereits bekannten und eingeschlossenen Studien. Details zu dieser Recherche sind Abschnitt 4.2 und 5.1 zu entnehmen. Nachfolgend wurden nicht fazitrelevante Inhaltsergänzungen aufgrund neu identifizierter Dokumente zu bereits eingeschlossenen Studien vorgenommen.
- Um der speziellen Sachlage zu Major Blutungen über das bisherige Vorgehen hinaus Rechnung zu tragen, wurde die Fazitaussage um Aussagen zu den Ergebnissen bei Betrachtung der einzelnen Komparatoren ergänzt, ebenso der Vollständigkeit halber für den Endpunkt intrakranielle Blutungen (siehe Kapitel 7).

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder vorausgegangener TIA. Untersucht werden sollten 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 stellte die Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS dar.

Als Vergleichsintervention wurde eine Placebobehandlung oder jegliche andere sekundärprophylaktische, blutgerinnungshemmende, medikamentöse Behandlung betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Für die Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS bedeutete dies beispielsweise, dass bestimmte Vorgaben hinsichtlich Dosierung und Formulierung eingehalten werden mussten, die sich aus der Fachinformation ergaben: 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 zweimal 1 Retardkapsel und damit insgesamt 400 mg retardiertes Dipyridamol und 50 mg ASS [20]. Dies bedeutete z. B., dass Studien, in denen 400 mg retardiertes Dipyridamol in Kombination mit 325 mg ASS gegeben wurde, nicht eingeschlossen wurden.

#### 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- vaskulär bedingte Mortalität
  - tödlicher Schlaganfall
  - vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte
- zerebral-vaskulär bedingte Morbidität
  - Schlaganfall
  - TIA

- physische und psychische Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses, z. B. kognitive Leistungsfähigkeit
- nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
  - Blutungen
  - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
  - Studienabbrüche wegen UE
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

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

Bezüglich der Beurteilung des Effekts hinsichtlich eines subjektiven Endpunkts (z. B. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) musste 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 werden, 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.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

#### 4.1.5 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
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 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 <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt 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] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

#### 4.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Prüf- oder Vergleichsinterventionen ergaben, sollten die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Es traten keine Zulassungsänderungen auf, durch die die Kriterien des Studieneinschlusses beeinflusst wurden.

#### 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen. Ansonsten wurden solche Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen.

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

Eine Liste der Studien, die alleine aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen wurden, ist in Anhang F dargestellt.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

Ziel der Informationsbeschaffung war es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wesentliche Informationen lieferten.

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- 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)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 02.09.2010 statt.

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

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

#### **4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern**

Es erfolgte eine Suche in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- Studienregister des Herstellers Boehringer Ingelheim (<http://trials.boehringer-ingelheim.com/com/Home/TrialResults/index.jsp>) (letzte Suche am 06.09.2010)
- Studienportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>) (letzte Suche am 06.09.2010)
- Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>) (letzte Suche am 06.09.2010)
- Studienregister ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) (letzte Suche am 06.09.2010)

- Studienregister des Internet Stroke Center der Washington University School of Medicine (<http://www.strokecenter.org/trials/>) (letzte Suche am 06.09.2010)

#### 4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Folgende Websites wurden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten durchsucht:

- Website der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>) (Recherche am 14.12.2009)
- Website der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) (Recherche am 14.12.2009)

#### 4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller

Es erfolgte eine schriftliche Anfrage an den Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Aggrenox<sup>®</sup>), die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Das Ziel der Anfrage beim Hersteller war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurde das Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [26].

#### 4.2.3 Selektion relevanter Studien

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die Selektion relevanter Publikationen wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

##### *Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken*

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Alle verbleibenden Dokumente wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Zusammengefasst wurden somit alle Dokumente abschließend einer der folgenden Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet:

## 1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Schlaganfall oder TIA
- b) Studie mit der Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe 4.1.5).

## 2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

### **Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen**

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte wurden von einem Reviewer nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden potenziell relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

### **Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen**

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.1 beschriebenen Studienregistern, den in Abschnitt 4.2.2.2 beschriebenen Quellen der Zulassungsbehörden und in den in Abschnitt 4.2.2.3 beschriebenen Herstellerunterlagen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Sofern in den vorhandenen Informationen (Publikationen) zu einer Studie wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenblieben, wurden die zusätzlichen Informationen angefragt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: Informationen zu Studien, die von einem Pharmaunternehmen gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung hierfür waren der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung und die Erfüllung der Stufe 1 dieser Vereinbarung (siehe auch 4.2.2.3). Informationen zu Studien, die nicht vom Hersteller gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei den Autoren der Publikationen angefragt.

#### **4.2.5 Nutzung von Informationen aus dem Anhörungsverfahren**

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht war die Benennung (zusätzlicher) relevanter Studien möglich. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.

#### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt wurden systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert. Anschließend bewertete ein Reviewer das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten

Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

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

##### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In den eingeschlossenen Studien wurde eine Vielzahl kombinierter Endpunkte berichtet, die patientenrelevanten Endpunkten hätten zugeordnet werden können. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und Ergebnissicherheit wurde bei der Auswahl kombinierter Endpunkte für diesen Bericht folgendes gestuftes Vorgehen gewählt: Zunächst wurden alle kombinierten Endpunkte der Studien identifiziert. Potenziell relevant waren hiernach kombinierte Endpunkte, die einen primären Endpunkt einer Studie oder einen sekundären Endpunkt mit vergleichbarem Pendant in allen weiteren Studien des jeweiligen Pools (z. B. alle Langzeitstudien, aktivkontrolliert) darstellten. Endgültig relevant war ein kombinierter Endpunkt, wenn alle Einzelkomponenten einzeln berichtet wurden und als patientenrelevant anzusehen waren und keine problematische Post-hoc-Definition des Endpunkts vorlag.

Die folgenden Zielgrößen wurden berücksichtigt:

Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten von Todesfällen (im Rahmen der Sicherheits- oder Effektivitätsauswertungen, Tabelle 9).</li> </ul>
vaskulär bedingte Mortalität	
vaskulär bedingte Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten vaskulär bedingter Todesfälle, extrahiert als (Tabelle 10): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in Studien bereits vordefinierte, zusammengefasste Endpunkte.</li> <li>○ selbst berechnete Zusammenfassung einzelner Ereignisse oder Kategorien.</li> </ul> </li> </ul>
tödlicher Schlaganfall	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten tödlicher Schlaganfälle (Tabelle 11).</li> </ul>
vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten vaskulär bedingter Todesfälle (siehe oben) ohne tödliche Insulte (Tabelle 12).</li> </ul>
zerebral-vaskulär bedingte Morbidität	
Schlaganfall	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten nicht-tödlicher Schlaganfälle (Tabelle 13).</li> </ul>
TIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIA-Raten (Tabelle 14).</li> </ul>
zerebral-vaskulär bedingte Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kombiniertes Endpunkt: Schlaganfall oder Tod (das zuerst eintretende Ereignis, Tabelle 15).</li> </ul>
physische und psychische Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses, z. B. kognitive Leistungsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Operationalisierung anhand von Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MMSE (Tabelle 16)</li> <li>○ mRS (Tabelle 17)</li> <li>○ NIHSS (Tabelle 18)</li> </ul> </li> </ul>
nicht-tödlicher Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raten nicht-tödlicher Myokardinfarkte (Tabelle 19).</li> </ul>
Hospitalisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl hospitalisierter Patienten (Tabelle 20).</li> </ul>
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	
Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rate von Major und Minor Blutungen, sowie Rate intrakranieller Blutungen extrahiert als (Tabelle 21 und Tabelle 22): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in Studien bereits vordefinierte, zusammengefasste Endpunkte.</li> <li>○ selbst berechnete Zusammenfassung einzelner Ereignisse oder Kategorien.</li> </ul> </li> </ul>
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeweils in den Studien berichtete Gesamtraten (Tabelle 23).</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien (Fortsetzung)

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	▪ Jeweils in den Studien berichtete Gesamtraten (Tabelle 23).
Studienabbrüche wegen UE	▪ Jeweils in den Studien berichtete Gesamtraten (Tabelle 23).
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ Operationalisierung anhand von Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EQ-5D (Tabelle 24).</li> </ul>
Bewältigung der Alltagsaktivitäten	▪ Keine relevanten Daten verfügbar.
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	▪ Keine relevanten Daten verfügbar.
Effektmodifikation zu den o. g. Operationalisierungen der Zielgrößen	
Geschlecht	▪ Jeweils in den Studien berichtete Auswertungen zu o. g. Operationalisierungen (Abschnitt 5.3.9).
Alter (z. B. $\leq 65$ Jahre vs. $> 65$ Jahre)	▪ Jeweils in den Studien berichtete Auswertungen zu o. g. Operationalisierungen (Abschnitt 5.3.9).
Beginn der Behandlung (z. B. früh / spät)	▪ Jeweils in den Studien berichtete Auswertungen zu o. g. Operationalisierungen (Abschnitt 5.3.9).
Vorbehandlung (z. B. Lysetherapie des vorausgegangenen Schlaganfalls: ja / nein)	▪ Keine relevanten Daten verfügbar.
Ätiologie und Schweregrad des vorausgegangenen Ereignisses	▪ Jeweils in den Studien berichtete Auswertungen zu o. g. Operationalisierungen und folgenden Skalen bzw. Charakteristika (Abschnitt 5.3.9): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mRS</li> <li>○ Grundereignis (z. B. TIA vs. Schlaganfall)</li> <li>○ Rauchen</li> <li>○ Vorhofflimmern</li> </ul>
EQ-5D: EuroQol; MMSE: Mini Mental State Examination; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TIA: transitorisch ischämische Attacke; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse gingen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozent-

punkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [27]. Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [28]. Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

#### 4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [29]. In begründeten Ausnahmefällen wurden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. Bei Meta-Analysen mit Studien ohne Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen wurde die Risikodifferenz als Effektmaß verwendet, um alle Studien im Rahmen der Meta-Analyse zu berücksichtigen. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [30]. Wurde in den Datenquellen als Effektmaß ein Hazard Ratio aus einer Überlebenszeitanalyse angegeben, so wurde dies primär für die Meta-Analysen herangezogen. Wenn kein Hazard Ratio für Studien aus derselben Meta-Analyse vorlag, wurde das relative Risiko, basierend auf den Ereigniszahlen, verwendet.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [31]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären konnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

### 4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bildeten 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 konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt konnte z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

Konkret wurden in den Fällen, in denen Hazard Ratios und relative Risiken im Rahmen einer Meta-Analyse verwendet wurden, Sensitivitätsanalysen basierend auf den Odds Ratios aller berücksichtigten Studien durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen führten ausnahmslos zu vergleichbaren Ergebnissen und zu qualitativ identischen Aussagen und werden daher nicht explizit dargestellt.

### 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B.  $\leq 65$  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

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

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

#### **4.5 Änderungen der Methodik im Projektverlauf**

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan. Es war jedoch teilweise eine Konkretisierung und Ergänzung des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik erforderlich. Insbesondere sei dabei hingewiesen auf:

- Konkretisierungen zur Auswahl von Effektmaßen für Meta-Analysen und zugehörige Sensitivitätsanalysen (siehe 4.4.2 und 4.4.3),
- die Anwendung eines gestuften Vorgehens zur Identifikation relevanter kombinierter Endpunkte (siehe 4.4.1),
- Konkretisierungen zur Effektmodifikation in der Studie PRoFESS (siehe 5.3).

##### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Zunächst wurden Duplikate sowie Studienregisterzitate (da Studienregister separat durchsucht wurden) aus dem Rechercheergebnis entfernt. Daraus ergaben sich insgesamt 2279 Treffer. Von diesen wurden 2089 als sicher nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) aussortiert. Es wurden 29 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Unter den verbleibenden 161 Dokumenten zum Thema befanden sich 138 Publikationen, die aufgrund des Nichterfüllens von Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant waren. Insgesamt wurden somit 23 relevante Publikationen identifiziert, die insgesamt 5 relevanten Studien (AGATE, Chang 2006, EARLY, ESPS-2, PRoFESS; für Details siehe Tabelle 3) zuzuordnen waren.

Die 12 aufgrund der Nichterfüllung des Kriteriums E6 ausgeschlossenen Studien waren hierbei zumeist Treffer zu bereits eingeschlossenen Studien, die jedoch keine Vollpublikation darstellten (z. B. ein Abstract zur eingeschlossenen Studie PRoFESS). Einer dieser Treffer betraf eine Studie, die anhand des lediglich verfügbaren Abstracts als potenziell relevant gelten konnte und nicht bereits eingeschlossen war [32]. Es handelte sich um eine Kurzzeitstudie mit insgesamt 61 Patienten, die primär die Plättchenaggregation untersuchte. Aufgrund dieser zu vermutenden eingeschränkten Relevanz für den Bericht wurde von einer Autorenanfrage abgesehen.

Eine Auflistung der 138 Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, findet sich in Anhang B. Eine Liste der 29 identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte findet sich in Anhang C.

Anmerkung: Für 3 Referenzen war der Volltext nicht beschaffbar [33-35]. Anhand der Referenzen selbst ließ sich jedoch erkennen, um welche – nicht relevanten – Studien es sich handelte, und eine Zuordnung zu passenden Ausschlusskriterien war möglich.

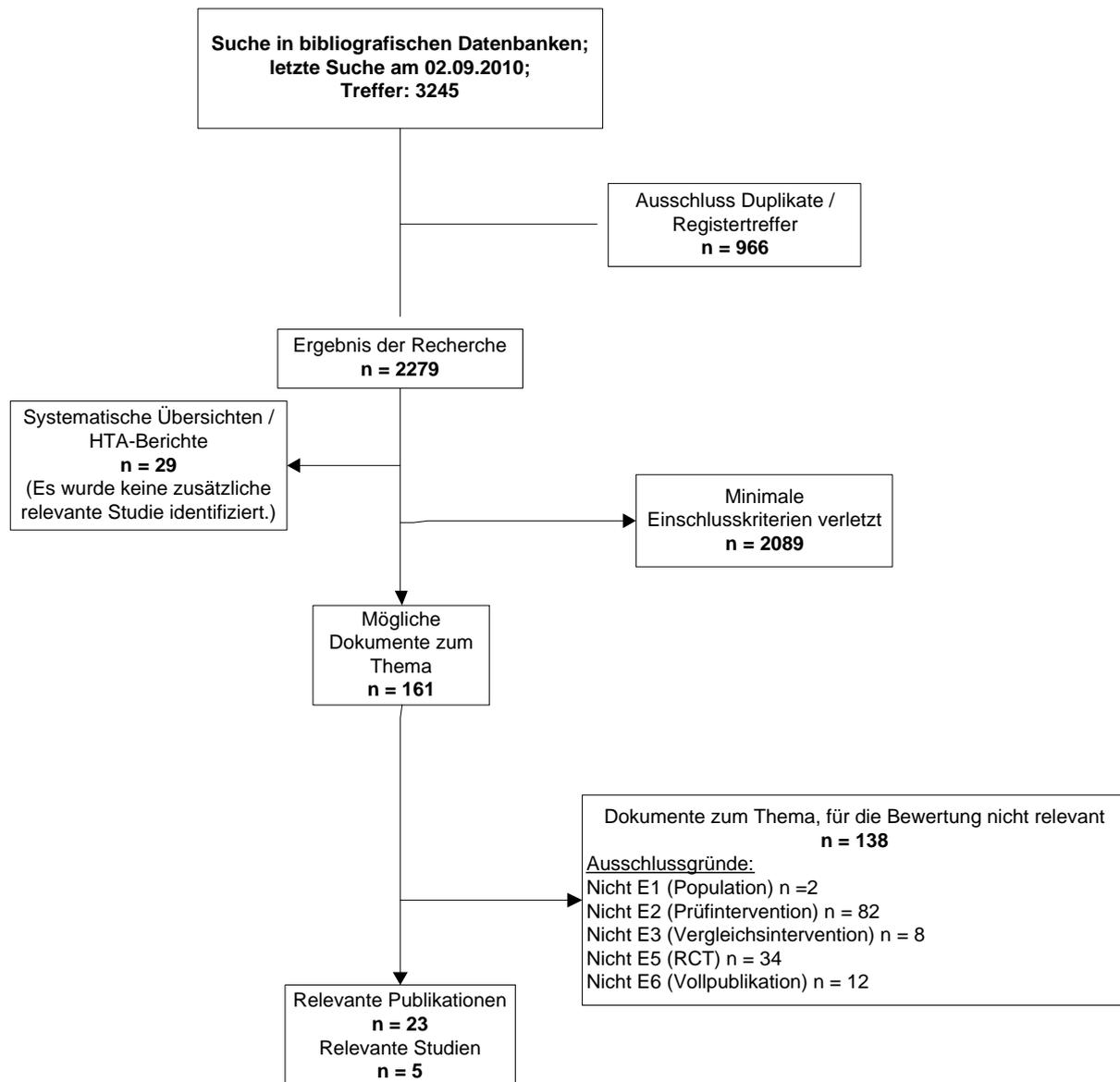


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

## 5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

### 5.1.2.1 Studienregister

In den über das Internet frei verfügbaren Studienregistern des Herstellers von Aggrenox<sup>®</sup> und anderen allgemeinen Studienregistern wurde nach zusätzlichen relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht (vgl. Abschnitt 4.2.2.1). Es wurden die folgenden Studien identifiziert, die bereits durch andere Rechenschritte gefunden wurden:

Die 5 relevanten Studien (AGATE, Chang 2006, EARLY, ESPS-2, PRoFESS) wurden auch in den Studienregistern identifiziert.

Die Suche in Studienregistern erbrachte 2 weitere Studien (JASAP, 9.169), die zunächst als relevant eingestuft wurden. Beide Studien wurden ebenfalls durch die Korrespondenz mit dem Hersteller identifiziert. Hierbei stellte sich die Studie 9.169 als nicht relevant heraus, sodass die Recherche in Studienregistern insgesamt 6 relevante Studien identifizierte (AGATE, Chang 2006, EARLY, ESPS-2, JASAP, PRoFESS; vgl. hierzu Abschnitt 5.1.2.3).

Insgesamt ergab die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen für die vorliegende Bewertung relevanten Studien.

### 5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Unter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm> fanden sich keine Treffer für das gesuchte Produkt (Aggrenox; Asasantin; Freitextsuche nach „Dipyridamole“ „All documents“).

Unter <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 020884: Medical Review (Part 1 und 2) (Veröffentlichungsdatum 02.07.2001)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 020884: Statistical Review (Veröffentlichungsdatum 02.07.2001)

In diesen Dokumenten fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### 5.1.2.3 Herstellerunterlagen

Im Verlauf des Projekts wurde der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Aggrenox<sup>®</sup>), die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihrem Präparat gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

Die Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Unterlagen ergab zunächst die 4 Studien ESPS-2, PRoFESS, JASAP und EARLY als relevant für die Nutzenbewertung. Zu diesen Studien wurde der Studienbericht angefordert.

Im Rahmen der bibliografischen Recherche und der Recherche in Studienregistern wurden 3 Studien identifiziert, welche in den Unterlagen der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nicht genannt waren, bei denen jedoch eine Beteiligung der Firma anzunehmen war (AGATE, Chang 2006, 9.169: siehe 5.1.1 und 5.1.2.1). Es erfolgte eine weitere Anfrage an die Firma mit der Bitte, die entsprechende Studienliste zu ergänzen und Studienberichte zu den 3 genannten Studien zuzusenden, sofern die Firma Sponsor dieser Studien war. Zur Studie AGATE wurde nachfolgend von der Firma mitgeteilt, dass diese als „Investigator sponsored“ einzustufen sei (zum weiteren Vorgehen hinsichtlich dieser Studie siehe 5.1.3). Folgende Dokumente wurden seitens des Herstellers übermittelt:

- Studienbericht zur Studie Chang 2006 (Studie 9.155)
- Studienbericht zur Studie EARLY
- Studienbericht zur Studie ESPS-2
- Studienbericht zur Studie JASAP
- Studienbericht zur Studie PRoFESS
- Studienbericht zur Studie 9.169

Die erstgenannten 5 Studien wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie 9.169 wurde nach Sichtung des Studienberichts aufgrund des Kriteriums „Nicht E1“ (Studienpopulation) ausgeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie sahen den Einschluss von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, auch mit vorausgegangenem Schlaganfall oder vorausgegangener TIA, vor. Im Studienbericht war jedoch ersichtlich, dass keine relevante Anzahl von Patienten mit diesen Vorerkrankungen eingeschlossen wurde (keine Patienten mit Schlaganfall, 1 Patient mit einer TIA vor 15 Jahren in der Anamnese).

### **5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien**

Wie bereits unter 5.1.2.3 erwähnt waren weitere Informationen zur über die bibliografische Recherche identifizierten Studie AGATE seitens des Herstellers nicht verfügbar. Die Studie wurde als „Investigator sponsored“ beschrieben und somit erfolgte eine Anfrage beim Autor der Studienpublikation [36]. Da die Publikation nur limitiert Informationen zu Sicherheitsparametern (Gesamtraten, Blutungskomplikationen) lieferte wurden diese nachgefragt und vom Autor geliefert. Im Bericht wurden auf diesem Weg erhaltene Daten in den Evidenztabelle entsprechend gekennzeichnet.

#### 5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

#### 5.1.5 Resultierender Studienpool

Wie bereits unter 5.1.1 erwähnt, wurde im Rahmen der Recherche eine Studie identifiziert, die anhand des lediglich verfügbaren Abstracts als potenziell relevant gelten konnte [32]. Aufgrund der zu vermutenden eingeschränkten Relevanz dieser Studie wurde von einer Autorenanfrage abgesehen. Die Studie wurde nicht in den Bericht eingeschlossen und ist somit in der nachfolgenden Abbildung 2 nicht berücksichtigt, jedoch in der nachfolgenden Tabelle 3 aufgeführt.

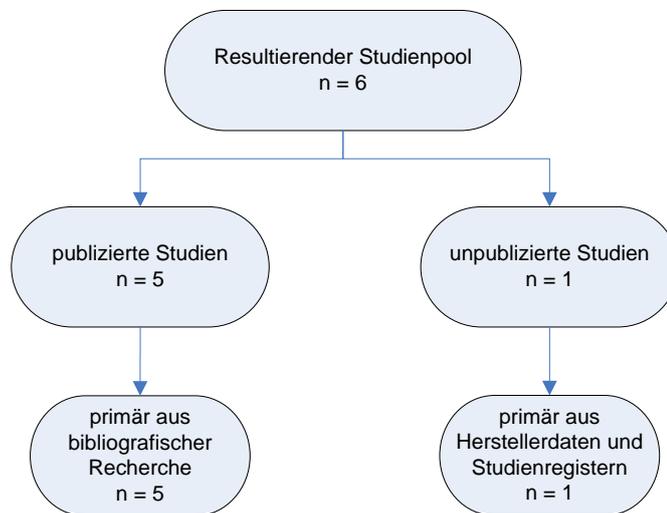


Abbildung 2: Resultierender Studienpool und primäre Identifikationsquellen

Die nachfolgende Tabelle zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool (potenziell) relevanter Studien.

Tabelle 3: Studienpool

Studie	Relevant	Datenquellen				Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>a</sup>	Studienbericht	Ergebnisbericht aus Studienregister		
AGATE	ja	ja [36]	nein	nein	ja	
Chang 2006	ja	ja [37]	ja [38]	ja [39]	ja	
EARLY	ja	ja [40]	ja [41]	ja [42,43]	ja <sup>b</sup>	
ESPS-2	ja	ja [22,44-57]	ja [58]	nein	ja	
JASAP	ja	nein	ja [59]	ja [60,61]	ja	
PRoFESS	ja	ja [62-66]	ja [67]	ja [68,69]	ja	
Hong 2009 [32]	potenziell <sup>c</sup>	nein	nein	nein	nein	

a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.

b: Diese Studie ging nur mit Daten zu den ersten 7 Studientagen in den Bericht ein, da ab Tag 7 ein Vergleich unterschiedlicher Therapieschemata für Dipyridamol + ASS (früher vs. später Behandlungsbeginn) bei gleicher Methodik durchgeführt, aber keine Vergleichsgruppe ohne Dipyridamol + ASS eingeschlossen wurde.

c: Diese Studie wurde anhand des lediglich verfügbaren Abstracts als potenziell relevant eingestuft. Es handelte sich um eine Kurzzeitstudie mit insgesamt 61 Patienten, die primär die Plättchenaggregation untersuchte. Aufgrund dieser zu vermutenden eingeschränkten Relevanz für den Bericht wurde von einer Autorenanfrage abgesehen und die Studie nicht in den Bericht eingeschlossen.

Fünf der insgesamt 6 Studien waren in Zeitschriften vollpubliziert, eine Studie war lediglich als Ergebnisbericht aus Studienregistern über das Internet öffentlich verfügbar. Mit 5 der insgesamt 6 Studien war der weit überwiegende Teil der Studien vom Aggrenox<sup>®</sup>-Hersteller Boehringer Ingelheim gesponsert. Für alle diese 5 Studien lag zusätzlich zur Publikation ein Studienbericht vor.

### Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Ergebnisberichte aus Studienregistern“ für öffentlich zugängliche Dokumente aus Studienergebnisdatenbanken / Studienregistern, die relevante Ergebnisdaten enthalten.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, der Studienbericht betrachtet. Es erfolgten ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Publikationen und Ergebnisberichte aus Studienregistern) und eine Kenntlichmachung der öffentlich verfügbaren Daten (in Tabellen nicht kursiv). Diskrepante Angaben zwischen dem

Studienbericht und den Publikationen / Ergebnisberichten aus Studienregistern wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

### **Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen**

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren.

Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft. Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang F für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund dieses Kriteriums). Ebenso gingen einzelne Studienarme, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall folgende Studienarme:

- Chang 2006 (Behandlungsarm mit einschleichender Dipyridamol + ASS-Dosierung nicht zulassungskonform)
- ESPS-2 (Dipyridamol-Monotherapie nicht zulassungskonform)

## **5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien**

### **5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 4 bis Tabelle 6 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 6 relevanten Studien aufgeführt. Es wurden eine placebokontrollierte und 2 aktivkontrollierte Kurzzeitstudien (Studiendauer der Kurzzeitstudien zwischen 7 und 30 Tage; aktiver Komparator jeweils ASS; Studiengröße zwischen 40 und 548 Patienten) eingeschlossen. Die restlichen 3 eingeschlossenen Studien hatten längere Beobachtungszeiträume (Langzeitstudien, Dauer zwischen 1 und 4,5 Jahre; Studiengröße zwischen 1295 und 20 332 Patienten). Es handelte sich dabei um 2 zweiarmige aktivkontrollierte Studien (Komparatoren ASS und Clopidogrel) sowie um eine dreiarmige aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparatoren ASS und Placebo).

Alle Studien waren randomisiert, kontrolliert und bis auf eine Ausnahme doppelblind. Die unverblindete Studie (EARLY) verwendete ein PROBE-Design (prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial). Der Studienpool enthielt eine Nichtunterlegenheitsstudie (JASAP) und 2 Studien mit einem 2x2-faktoriellen Design (ESPS-2 und PRoFESS).

Primäre und sekundäre Zielkriterien variierten zum Teil erheblich: die AGATE-Studie war beispielsweise primär auf verschiedene Plättchenfunktionstests ausgerichtet, Details hierzu sind Tabelle 4 zu entnehmen. Ebenso variabel gestaltete sich die Anzahl randomisierter

Patienten pro Studie, welche zwischen 40 (AGATE) und 20 332 (PRoFESS) lag. Die Studiendurchführung erfolgte größtenteils international, zumeist in Europa und den USA. Zwei Studien (Chang 2006 und JASAP) wurden jedoch ausschließlich in Asien (Taiwan bzw. Japan) durchgeführt.

Tabelle 5 stellt relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien dar. Alle 6 Studien schlossen erwachsene Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall ein; teils wurden auch Patienten mit TIA eingeschlossen, teils waren bestimmte Schweregrade oder Begleiterkrankungen für den Einschluss erforderlich, teils wurde das Alter der Patienten nach unten begrenzt ( $\geq 40$ , 50, 55 Jahre). Die Zeit zwischen Therapiebeginn und Indexereignis war für die meisten Studien relativ flexibel, die EARLY-Studie untersuchte jedoch explizit den Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden. Die häufigsten Ausschlusskriterien betrafen Vorerkrankungen mit begleitendem Blutungsrisiko ebenso wie vaskuläre Begleiterkrankungen und blutgerinnungsbeeinflussende Begleitmedikationen.

Trotz der hinsichtlich des Patientenalters heterogenen Einschlusskriterien zeigte sich ein ausgeglichenes Altersspektrum der eingeschlossenen Patienten über die Studienarme hinweg (Tabelle 6, zwischen 62 und 68 Jahre). Durchschnittlich wurden mehr männliche Patienten eingeschlossen, der Anteil von Patientinnen variierte zwischen 16 und 42 %. Hinsichtlich des Schweregrades der Indexereignisse hatten die meisten Patienten zu Studienbeginn einen Rankin Score von 1, 2 oder 3 und damit eine eher leichte bis moderate Beeinträchtigung. Zwei Studien fielen durch einen besonders leichten Schweregrad der Populationen (mehrheitlich Rankin Scores von 0 und 1) auf (Chang 2006 und JASAP). Die Raten der Studienabbrecher lagen zum Großteil zwischen 20 und 30 %. Unter Dipyridamol + ASS war dabei die Rate der Studienabbrecher durchweg höher als unter der jeweiligen Kontrolltherapie. Bei den kleineren Kurzzeitstudien (AGATE und EARLY) brachen deutlich weniger Patienten die Therapie ab (0 bis 9 %).

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Placebokontrolliert</b>					
<b>Kurzzeitstudien</b>					
Chang 2006	RCT, parallel, doppelblind 1) Tag 1-4 Placebo, dann Dipyridamol ER 400 mg + ASS 50 mg 2) Tag 1-4 Placebo, dann Dipyridamol ER 200 mg + ASS 25 mg Anfangsdosis Tag 5-14 und Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg Tag 15-28 <sup>b</sup> 3) Placebo	28 Tage	Gesamtzahl: 146 1) 50 2) 47 3) 49	Monozentrisch Taiwan 10 / 2002 – 04 / 2003	<b>Primär:</b> mittlerer kumulierter Kopfschmerz in den ersten 3 Behandlungstagen (Tag 5-7) <b>Sekundär:</b> unerwünschte Ereignisse, Mortalität
<b>Langzeitstudie</b>					
ESPS-2	RCT, parallel, doppelblind, mit 2x2-faktoriellem Design 1) Dipyridamol SR 400 mg + ASS 50 mg 2) Dipyridamol SR 400 mg <sup>b</sup> 3) ASS 50 mg 4) Placebo	2 Jahre	Gesamtzahl: 7054 <sup>c</sup> 1) 1763 2) 1765 3) 1762 4) 1764	59 Zentren in 13 Ländern in Europa 02 / 1989 – 04 / 1995	<b>Primär:</b> Schlaganfall, Gesamtmortalität, kombinierter Endpunkt: Schlaganfall oder Tod (das zuerst eintretende Ereignis) <b>Sekundär:</b> Myokardinfarkt, vaskulärer Tod, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, Blutungen, unerwünschte Ereignisse
<b>Aktivkontrolliert</b>					
<b>Kurzzeitstudien</b>					
AGATE	RCT, parallel, doppelblind 1) Dipyridamol ER 400 mg + ASS 50 mg 2) ASS 81 mg	30 Tage	Gesamtzahl: 40 1) 20 2) 20	1 Zentrum in USA und 1 Zentrum in Norwegen, Zeitraum nicht genannt	<b>Primär:</b> nicht genannt (verschiedene Plättchenfunktionstests) <b>Sekundär:</b> unerwünschte Ereignisse, Blutungen, Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
EARLY	RCT, parallel, offen (verblindete Endpunktbewertung – PROBE) 1) Dipyridamol ER 400 mg + ASS 50 mg 2) Aspirin 100 mg in den ersten 7 Tagen, danach Dipyridamol ER 400 mg + Aspirin 50 mg	90 Tage <sup>d</sup>	Gesamtzahl: 548 1) 278 2) 270	46 Zentren in Deutschland 07 / 2007 – 02 / 2009	<b>Primär:</b> <i>Nicht definiert (exploratorische Studie)</i> , in öffentlichen Dokumenten: funktioneller neurologischer Status nach 90 Tagen, ermittelt durch Tele-mRS <b>Sekundär:</b> Schweregrad des Schlaganfalls (Tele-mRS, NIHSS), Gesamtmortalität, vaskulärer Tod, <i>tödlicher</i> und nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Blutungen, <i>intrakranielle Blutungen</i> , unerwünschte Ereignisse
<b>Langzeitstudien</b>					
ESPS-2	Siehe oben				
JASAP	RCT, parallel, doppelblind (Nichtunterlegenheit) 1) Run-in (1 Woche): ASS 81 mg morgens und Dipyridamol ER 200 mg + ASS 25 mg abends Behandlung: Dipyridamol ER 400 mg + ASS 50 mg 2) Run-in (1 Woche): ASS 81 mg morgens Behandlung: ASS 81 mg	mindestens 52 Wochen, höchstens 124 Wochen	Gesamt: 1295 1) 655 2) 640	151 Zentren in Japan 06 / 2006 – 03 / 2009	<b>Primär:</b> rezidivierender ischämischer Schlaganfall (tödlich oder nicht-tödlich) <b>Sekundär:</b> <i>Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität, TIA, Myokardinfarkt, Blutungen, intrakranielle Blutungen, unerwünschte Ereignisse</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
PRoFESS	RCT, parallel, doppelblind mit 2x2-faktoriellem Design <sup>e</sup> 1) Dipyridamol ER 400 mg + ASS 50 mg 2) Clopidogrel 75 mg <sup>f</sup>	Studiendauer: 4,5 Jahre (mittlere Follow-up-Dauer: 2,5 Jahre)	Gesamt: 20 332 1) 10 181 2) 10 151	695 Zentren in 35 Ländern („all continents“) 09 / 2003 – 04 / 2008	<b>Primär:</b> rezidivierender Schlaganfall <b>Sekundär:</b> Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität, tödlicher Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, Schweregrad des Schlaganfalls (mRS), Kognition (MMSE), Lebensqualität (EQ-5D), Blutungen, intrakranielle Blutungen, unerwünschte Ereignisse
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten, verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Studienarme / -phasen in den folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.</p> <p>c: Gesamtzahl der randomisierten Patienten, 438 Patienten aus einem Zentrum wurden nachträglich wegen offener Datenmanipulation ausgeschlossen, zu weiteren 14 randomisierten Zuteilungen existieren keine Patienten. Bei der Interpretation der ausgewerteten Populationen zu berücksichtigen.</p> <p>d: In der Nutzenbewertung werden nur die Daten nach 7 Tagen Behandlung für den Vergleich Dipyridamol + ASS gegen ASS übernommen, da ab Tag 7 ein Vergleich unterschiedlicher Therapieschemata für Dipyridamol + ASS (früher vs. später Behandlungsbeginn) bei gleicher Methodik durchgeführt, aber keine Vergleichsgruppe ohne Dipyridamol + ASS eingeschlossen wurde.</p> <p>e: Die Patienten in beiden Vergleichsgruppen wurden weiter zu Telmisartan 80 mg oder Placebo randomisiert. Dieser Vergleich wird in der aktuellen Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p>f: Im Protokoll war die Kombination Clopidogrel + ASS als Kontrolle geplant, ASS wurde aber per Amendment herausgenommen (nach Einschluss von etwa 1900 Patienten).</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; EQ-5D: EuroQol; ER: extended release; mRS: modifizierte Rankin-Skala; MMSE: Mini Mental State Examination; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PROBE: prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial; RCT: Randomised Controlled Trial; SR: slow release; Tele-mRS: telefonisch durchgeführte modifizierte Rankin-Skala; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>					

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Vergleich Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Placebokontrolliert</b>		
<b>Kurzzeitstudie</b>		
Chang 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder TIA, mit modifiziertem Rankin Score <math>\leq 2</math></li> <li>- Alter <math>\geq 20</math> Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (<i>vorausgegangene intrakranielle Blutung, Hirnläsion oder Hirntumor, peptisches Ulkus oder gastrointestinale Blutung, unkontrollierte Hypertonie, Alkoholabusus</i>)</li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (<i>angeborene Gefäßfehlbildung, Aneurysma, Angiom, sich verschlechternde Angina, subvalvuläre Aortenstenose, hämodynamische Instabilität</i>)</li> <li>- Begleittherapien (<i>Medikation, die Kopfschmerz auslöst, z. B. Nitrate, andere Antikoagulantien oder NSAR</i>)</li> </ul>
<b>Langzeitstudie</b>		
ESPS-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit vorausgegangenem ischämischen zerebrovaskulären Ereignis (TIA oder Schlaganfall, optionale Bestätigung durch CT)</li> <li>- Zeit zwischen Therapie und Indexereignis: <math>\leq 3</math> Monate</li> <li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (zerebrale Blutung, Hirntumor, peptisches Ulkus, Blutungsstörungen, unkontrollierte Hypertonie, neurochirurgische Gefäßeingriffe in den letzten 6 Wochen)</li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (Hirnleiden mit Synkopen, Sturzattacken, Migräne, angeborenen Gefäßfehlbildungen, Aneurysmen, Angiomen, sofern nicht zerebrales Gefäßereignis innerhalb der letzten 3 Monate durch CT nachgewiesen)</li> <li>- Begleittherapien (NSAR, Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer inklusive Dipyridamol und ASS, sofern nicht durch andere Mittel zu ersetzen)</li> </ul>
<b>Aktivkontrolliert</b>		
<b>Kurzzeitstudien</b>		
AGATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall</li> <li>- Zeit zwischen Therapie und Indexereignis: 2–6 Monate</li> <li>- Patienten hatten zuvor eine Vorbehandlung mit ASS 81–650 mg / d bekommen, waren diesbezüglich jedoch non-compliant</li> <li>- Alter <math>\geq 40</math> Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (Blutungsdiathese, niedrige Gerinnungsparameter, Anämie, gastrointestinale oder andere Blutung, Alkoholabusus)</li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (Angioplastie oder Operationen innerhalb der vorherigen 3 Monate)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
EARLY	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stationär behandelte Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit messbaren neurologischen Defiziten infolge dessen (Beeinträchtigung der Sprache, Motorik, Kognition und / oder des Blicks, der Sehkraft oder Vorhandensein eines Neglect). Die Symptomatik muss von einer generalisierten Ischämie (wie einer Synkope), einem Anfall oder Migräne unterscheidbar sein.</li> <li>- NIHSS <math>\leq</math> 20</li> <li>- Zeit zwischen Therapie und Indexereignis: <math>\leq</math> 24 Stunden</li> <li>- Kontraindikation für Lysetherapie</li> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (intrakranielle Blutung, Blutungsstörungen, aktives gastrisches oder duodenales Ulkus)</li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (<i>schwere koronare Herzkrankheit inklusive instabiler Angina, Myokardinfarkt, Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt, hämodynamischer Instabilität wie z. B. dekompensierter Herzinsuffizienz</i>)</li> <li>- Begleittherapien (Thrombolyse z. B. wegen Schlaganfall, Myokardinfarkt oder tiefer Venenthrombose innerhalb von 24 Stunden vor Behandlungsbeginn; jede geplante oder begonnene antithrombotische Behandlung – <i>niedrig dosierte Thromboseprophylaxe zugelassen</i>)</li> </ul>
<b>Langzeitstudien</b>		
ESPS-2	Siehe oben	
JASAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Hirninfarkt nach NINDS-Diagnosekriterien „cerebrovascular disease III“ (keine kardiogene zerebrale Embolie, zum Befund korrespondierender Fokus in der CT oder MRT) und mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren: Diabetes, Hypertonie, aktives Rauchen, Adipositas (BMI <math>&gt;</math> 25), vorherige vaskuläre Erkrankung (Infarkt, Insult oder pAVK), Endorganschäden (Retinopathie, LV-Hypertrophie, Mikroalbuminurie), Hyperlipidämie</li> <li>- Zeit zwischen Therapie und Indexereignis: 1 Woche–6 Monate</li> <li>- Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (Hirnblutung, subarachnoidale Blutung, zerebrale atrioventrikuläre Fehlbildung, zerebrales atrioventrikuläres Aneurysma, Hirntumor; anamnestisch peptisches Ulkus <math>\leq</math> 3 Jahre, Hämophilie, Blutung Harnwegstrakt, Glaskörperblutung, schwere Hypertonie, maligner Tumor, arterielle Gefäßrekonstruktion nach Indexereignis)</li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (Risiko für Hirnembolie aufgrund von Herzerkrankungen: Vorhofflimmern, Mitralklappenstenose, schwere Herzklappenerkrankungen; akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn)</li> <li>- Schweregrad: mRS 4 oder 5</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
PRoFESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall <math>\leq 90</math> Tage<sup>b</sup> (neues fokales neurologisches Defizit <math>&gt; 24</math> h oder [zeitunabhängig] Zeichen eines neuen Hirninfarktes in der Bildgebung bzw. Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls bei Vorliegen typischer Symptome für einen Schlaganfall)</li> <li>- Alter <math>\geq 55</math> Jahre<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutungsrisiko (primärer hämorrhagischer Schlaganfall: intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung; bekanntes aktives peptisches Ulkus; Anamnese für Hämostasestörung, systemische Blutung; Thrombopenie oder Neutropenie; Hirntumor; geplante größere OP oder Karotisangioplastie / -endarterektomie; unkontrollierte Hypertonie; Indexereignis Schlaganfall im Rahmen kardiovaskulärer Interventionen)</li> <li>- Schweregrad: mRS <math>&gt; 4</math> bei Baseline</li> <li>- Begleittherapien: notwendige oder geplante antithrombotische Therapie oder Antikoagulanzen Therapie inklusive Heparin oder Warfarin oder andere „Nicht-Studien-Plättchenhemmer“; <i>NSAR außer selektive COX-2 Inhibitoren (kurze Behandlung mit niedrig dosiertem unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Heparinoiden zur Thromboseprophylaxe war zugelassen)</i></li> <li>- Vaskuläre Begleiterkrankungen (schwere koronare Herzkrankheit inklusive instabiler Angina oder Myokardinfarkt <math>\leq 3</math> Monate)</li> </ul>
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte relevante Ein- / Ausschluss(A)kriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart (ambulant / stationär), Diagnose inklusive geforderter Komorbiditäten (nur E), Diagnosesystem und -kriterien (nur E), Zeit zwischen Therapie und Indexereignis, Altersbeschränkung, relevante Begleittherapien, Kriterien hinsichtlich Blutungsrisiko, vaskuläre Begleiterkrankungen, Kriterien zum Schweregrad des Indexereignisses.</p> <p>b: Nach Protokollamendment (2 Jahre nach Studienbeginn) konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die 50 bis 54 Jahre alt waren und / oder das Indexereignis <math>\leq 120</math> Tage vor Studieneinschluss hatten, sofern sie mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren hatten: Diabetes mellitus, Hypertonie, aktives Rauchen, Adipositas (BMI <math>\geq 30</math>), vorherige vaskuläre Erkrankung (Infarkt, Insult oder pAVK), Endorganschäden (Retinopathie, LV-Hypertrophie, Mikroalbuminurie), Hyperlipidämie.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; BMI: Body-Mass-Index; CT: Computertomografie; LV: linksventrikulär; mRS: modifizierte Rankin-Skala; MRT: Magnetresonanztomografie; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorisch ischämische Attacke.</p>		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Indexereignis n (%)	Ätiologie Indexereignis <sup>e</sup>	Studienabbrecher n (%)
<b>Placebokontrolliert</b>								
<b>Kurzzeitstudie</b>								
Chang 2006						Rankin Score <sup>g</sup> 0		
D + ASS	49 <sup>f</sup>	62 (10)	16 / 84	n. g.	n. g.	D + ASS: 15 (31)	n. g.	15 (30,0) <sup>h</sup>
Placebo	46 <sup>f</sup>	64 (11)	26 / 74	n. g.	n. g.	Placebo: 14 (30)		8 (16,3) <sup>h</sup>
						Rankin Score 1		
						D + ASS: 32 (65)		
						Placebo: 23 (50)		
						Rankin Score 2		
						D + ASS: 2 (4)		
						Placebo: 9 (20)		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Index-ereignis n (%)	Ätiologie Index-ereignis <sup>e</sup>	Studien-abbrecher n (%)
<b>Placebokontrolliert</b>								
<b>Langzeitstudie</b>								
ESPS-2						<i>Rankin Score 0</i>		
D + ASS	1650 <sup>i</sup>	67 (11)	42 / 58	30,9 (26,2) <sup>j</sup>	n. g.	D + ASS: 131 (11) <sup>k</sup>	n. g.	479 (29,0) <sup>l</sup>
Placebo	1649 <sup>i</sup>	67 (11)	42 / 58	30,3 (25,0) <sup>j</sup>	n. g.	Placebo: 147 (12) <sup>k</sup>		360 (21,8) <sup>l</sup>
						<i>Rankin Score 1</i>		
						D + ASS: 439 (35) <sup>k</sup>		
						Placebo: 428 (34) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 2</i>		
						D + ASS: 294 (24) <sup>k</sup>		
						Placebo: 296 (23) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 3</i>		
						D + ASS: 179 (14) <sup>k</sup>		
						Placebo: 192 (15) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 4</i>		
						D + ASS: 191 (15) <sup>k</sup>		
						Placebo: 193 (15) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 5</i>		
						D + ASS: 12 (1) <sup>k</sup>		
						Placebo: 12 (1) <sup>k</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungs- beginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Index- ereignis n (%)	Ätiologie Index- ereignis <sup>e</sup>	Studien- abbrecher n (%)
<b>Aktivkontrolliert</b>								
<b>Kurzzeitstudien</b>								
AGATE								
D + ASS	20	65 (7)	40 / 60	2–6 Monate <sup>m</sup>	ASS 81–650 mg / d <sup>m</sup>	n. g.	n. g.	0 (0)
ASS	20	63 (9)	30 / 70					0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Indexereignis n (%)	Ätiologie Indexereignis <sup>e</sup>	Studienabbrecher n (%)
EARLY					ASS	<i>Rankin Score<sup>n</sup> 0</i>		
D + ASS	278	67 (12)	39 / 61	≤ 24 Stunden <sup>m</sup>	D + ASS: 114 (41)	D + ASS: 37 (13,9)	n. g.	26 (9,3) <sup>o</sup>
ASS	270	68 (11)	36 / 64		ASS: 112 (42)	ASS: 40 (15,2)		4 (1,5) <sup>o</sup>
					<i>D + ASS</i>	<i>Rankin Score 1</i>		
					D + ASS: 2 (1)	D + ASS: 72 (27,1)		
					ASS: 3 (1)	ASS: 57 (21,7)		
					<i>Clopidogrel</i>	<i>Rankin Score 2</i>		
					D + ASS: 2 (1)	D + ASS: 52 (19,5)		
					ASS: 2 (1)	ASS: 47 (17,9)		
					<i>Andere Plättchenhemmer</i>	<i>Rankin Score 3</i>		
					D + ASS: 0 (0)	D + ASS: 50 (18,8)		
					ASS: 0 (0)	ASS: 59 (22,4)		
					<i>Hochdosierte Antikoagulanzen</i>	<i>Rankin Score 4</i>		
					D + ASS: 0 (0)	D + ASS: 43 (16,2)		
					ASS: 1 (< 1)	ASS: 50 (19,0)		
					<i>Niedrig dosierte Antikoagulanzen</i>	<i>Rankin Score 5</i>		
					D + ASS: 53 (19)	D + ASS: 12 (4,5)		
					ASS: 40 (15)	ASS: 10 (3,8)		
					<i>Orale Antikoagulanzen</i>	<i>Rankin Score 6</i>		
					D + ASS: 1 (< 1)	D + ASS: 0 (0)		
					ASS: 1 (< 1)	ASS: 0 (0)		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Indexereignis n (%)	Ätiologie Indexereignis <sup>e</sup>	Studienabbrecher n (%)
<b>Aktivkontrolliert</b>								
<b>Langzeitstudien</b>								
ESPS-2						<i>Rankin Score 0</i>		
D + ASS	1650 <sup>i</sup>	67 (11)	42 / 58	30,9 (26,2) <sup>j</sup>	n. g.	D + ASS: 131 (11) <sup>k</sup>	n. g.	479 (29,0) <sup>l</sup>
ASS	1649 <sup>i</sup>	67 (11)	42 / 58	30,7 (25,8) <sup>j</sup>	n. g.	ASS: 132 (11) <sup>k</sup>		366 (22,2) <sup>l</sup>
						<i>Rankin Score 1</i>		
						D + ASS: 439 (35) <sup>k</sup>		
						ASS: 401 (32) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 2</i>		
						D + ASS: 294 (24) <sup>k</sup>		
						ASS: 329 (26) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 3</i>		
						D + ASS: 179 (14) <sup>k</sup>		
						ASS: 177 (14) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 4</i>		
						D + ASS: 191 (15) <sup>k</sup>		
						ASS: 209 (17) <sup>k</sup>		
						<i>Rankin Score 5</i>		
						D + ASS: 12 (1) <sup>k</sup>		
						ASS: 9 (< 1) <sup>k</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Index- ereignis n (%)	Ätiologie Indexereignis <sup>e</sup>	Studien- abbrecher n (%)
<i>JASAP</i>				<i>≤ 1 Monat</i>		<i>Rankin Score 0</i>	<i>Zerebrale Makroangiopathie</i>	
D + ASS	655 <sup>p</sup>	66 (8)	28 / 72	D + ASS: 285 (44) <sup>q</sup>	n. g.	D + ASS: 166 (25)	D + ASS: 183 (28)	210 (32,1) <sup>f</sup>
ASS	639 <sup>p</sup>	66 (9)	29 / 71	ASS: 274 (43) <sup>q</sup>		ASS: 164 (26)	ASS: 175 (27)	177 (27,7) <sup>f</sup>
				<i>&gt; 1 Monat und ≤ 3 Monate</i>		<i>Rankin Score 1</i>	<i>Zerebrale Mikroangiopathie</i>	
				D + ASS: 245 (37) <sup>q</sup>		D + ASS: 302 (46)	D + ASS: 443 (68)	
				ASS: 248 (39) <sup>q</sup>		ASS: 288 (45)	ASS: 437 (68)	
				<i>&gt; 3 Monate und ≤ 6 Monate</i>		<i>Rankin Score 2</i>	<i>Unklare Ätiologie</i>	
				D + ASS: 125 (19) <sup>q</sup>		D + ASS: 116 (18)	D + ASS: 29 (4)	
				ASS: 117 (18) <sup>q</sup>		ASS: 115 (18)	ASS: 27 (4)	
						<i>Rankin Score 3</i>		
						D + ASS: 71 (11)		
						ASS: 72 (11)		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N <sup>a</sup>	Alter Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht w / m (%)	Behandlungsbeginn früh / spät <sup>c</sup>	Vorbehandlung <sup>d</sup> n (%)	Schweregrad Indexereignis n (%)	Ätiologie Indexereignis <sup>e</sup>	Studienabbrecher n (%)
PRoFESS				≤ 10 Tage	<i>Dipyridamol:</i>	<i>Rankin Score 0</i>	<i>Zerebrale Makroangiopathie</i>	
D + ASS	10 181	66 (9)	36 / 64	D + ASS: 4029 (40) <sup>q</sup>	D + ASS: 560 (6)	D + ASS: 1418 (14)		3574 <sup>s</sup> (35,1)
Clopidogrel	10 151	66 (9)	36 / 64	Clopidogrel: 4058 (40) <sup>q</sup>	Clopidogrel: 550 (5)	Clopidogrel: 1435 (14)	D + ASS: 2928 (29)	2935 <sup>s</sup> (28,9)
				11–30 Tage	<i>ASS:</i>	<i>Rankin Score 1</i>	Clopidogrel: 2877 (28)	
				D + ASS: 2967 (29) <sup>q</sup>	D + ASS: 5104 (50)	D + ASS: 3796 (37)	<i>Zerebrale Mikroangiopathie</i>	
				Clopidogrel: 2920 (29) <sup>q</sup>	Clopidogrel: 5064 (50)	Clopidogrel: 3784 (37)		
				31–90 Tage	<i>Ticlopidin:</i>	<i>Rankin Score 2</i>	D + ASS: 5292 (52)	
				D + ASS: 2825 (28) <sup>q</sup>	D + ASS: 85 (1)	D + ASS: 2536 (25)	Clopidogrel: 5286 (52)	
				Clopidogrel: 2791 (28) <sup>q</sup>	Clopidogrel: 74 (1)	Clopidogrel: 2545 (25)	<i>Andere Ätiologie</i>	
				> 90 Tage	<i>Clopidogrel</i>	<i>Rankin Score 3</i>	D + ASS: 202 (2)	
				D + ASS: 340 (3) <sup>q</sup>	D + ASS: 1606 (16)	D + ASS: 1448 (14)	Clopidogrel: 214 (2)	
				Clopidogrel: 358 (4) <sup>q</sup>	Clopidogrel: 1537 (15)	Clopidogrel: 1443 (14)	<i>Kardiogene Embolie</i>	
					<i>D + ASS:</i>	<i>Rankin Score 4–5</i>	D + ASS: 184 (2)	
					D + ASS: 693 (7)	D + ASS: 983 (10)	Clopidogrel: 185 (2)	
					Clopidogrel: 712 (7)	Clopidogrel: 944 (9)	<i>Unklare Ätiologie</i>	
					<i>Orale Antikoagulanzen</i>		D + ASS: 1568 (15)	
					D + ASS: 50 (1)		Clopidogrel: 1580 (16)	
					Clopidogrel: 42 (< 1)			

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwert, in Klammern Standardabweichung.

c: Zeit zwischen Indexereignis und Studieneinschluss.

d: Relevante Vorbehandlung (z. B. Lysetherapie, Antithrombotika).

e: TOAST-Kriterien.

f: Anzahl ausgewerteter Patienten (ITT-Population), randomisierte Patienten: D + ASS: 50, Placebo: 49.

g: Laut Publikation Chang 2006 [37] Rankin-Werte für 47 Patienten mit Schlaganfall und 2 Patienten mit TIA als Indexereignis in der Dipyridamol + ASS-Gruppe bzw. 43 Patienten mit Schlaganfall und 3 Patienten mit TIA in der Placebogruppe. Diese Angabe ist im Studienbericht nicht zu identifizieren.

h: Abbrecher der randomisierten Population.

i: Anzahl ausgewerteter Patienten. Alle 438 Patienten aus einem Zentrum (keine reliablen Daten laut Steering Committee) + 14 falsch zugeordnete Patientennummern wurden aus allen Analysen ausgeschlossen.

j: Mittlere Zeitspanne (Tage) vom Indexereignis mit Standardabweichung in Klammern.

k: Prozente selbst berechnet aus der Anzahl der Patienten mit Schlaganfall als Indexereignis: D + ASS: 1246 (75,5 %), Placebo: 1270 (77 %), ASS: 1257 (76 %).

l: Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben. Zusätzlich waren 10 Patienten in der D + ASS-Gruppe und 13 in der ASS-Gruppe Lost-to-follow-up (Prozente selbst berechnet).

m: Angabe aus den Einschlusskriterien.

n: Baselinewerte für die vom Prüfarzt erhobene Rankin-Skala aus der Wirksamkeitsanalyse für 266 (D + ASS) und 263 (ASS) Patienten (Mittelwerte, in Klammern Standardabweichung).

o: Patienten, die die Behandlung nach 7 Tagen abgebrochen haben (aus der behandelten Population). Drei randomisierte Patienten in der D + ASS-Gruppe und 2 in der ASS-Gruppe haben keine Studienmedikation bekommen.

p: Anzahl behandelter Patienten.

q: Anzahl der Patienten, die das Indexereignis im genannten Zeitraum hatten, in Klammern Prozente.

r: Prozente selbst berechnet.

s: Patienten, die die Studienmedikation mit Plättchenhemmern abgesetzt haben.

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; ITT: Intention-to-Treat; m: männlich; n. g.: nicht gegeben; TIA: transitorisch ischämische Attacke; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; w: weiblich.

## 5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 7 dargestellt.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie „unsicher“ sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fällt bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips. Zusätzlich gingen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch war, konnte das Verzerrungspotenzial eines in dieser Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

### Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei allen 6 Studien als niedrig eingestuft.

Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<b>AGATE</b>	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Chang 2006</b>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>EARLY</b>	ja	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
<b>ESPS-2</b>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>JASAP</b>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>PRoFESS</b>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Keine Angaben hierzu vorhanden.							
b: Weder Patienten noch Behandler waren verblindet, zum Teil verblindete Endpunkterhebung.							

### 5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

#### Spezifische, endpunktübergreifende Aspekte der Auswertung

Bei der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte waren spezifische Vorüberlegungen notwendig. Diese werden im Folgenden inklusive des sich ergebenden Einflusses auf den Bericht dargestellt.

#### Effektmodifikation PRoFESS

Bei der Bewertung der eingeschlossenen Studie PRoFESS ergaben sich folgende potenzielle Effektmodifikatoren, die jedoch aufgrund der im Folgenden genannten Gründe als für den Bericht nicht ausschlaggebend bewertet wurden:

- Änderung des aktiven Komparatorarms von Clopidogrel + ASS zu Clopidogrel alleine nach Einschluss von ca. 2000 Patienten (ca. 1000 Patienten in diesem Behandlungsarm): Einstufung als nicht relevanter Effektmodifikator, da dies nur ca. 10 % der randomisierten Population betraf. Es ist anzumerken, dass die Kombinationstherapie mit Clopidogrel + ASS auch nicht dem aktuellen Zulassungsstatus entsprochen hätte.
- 2x2-faktorielles Design: Die jeweils begleitende Telmisartan- oder Placebobehandlung ist trotz des besonderen Designs und der randomisierten Zuteilung als normaler potenzieller Effektmodifikator zu betrachten. Als solcher wurde er für den Bericht als nicht relevant erachtet (p-Wert der „treatment by treatment“-Interaktion für den primären Endpunkt, rezidivierender Schlaganfall = 0,354). Damit gehen die Daten zum Vergleich von Dipyridamol + ASS vs. Clopidogrel ohne weitere Berücksichtigung der randomisiert zugeordneten Begleitmedikation in den Bericht ein.
- Anteil der Patienten, die bereits < 7 Tage nach Indexereignis eingeschlossen wurden: Die Studie erlaubte einen Einschluss von Patienten innerhalb dieses Zeitfensters; dies entspricht nicht dem aktuellen Zulassungsstatus von Clopidogrel, welches erst für ein 7 Tage oder länger zurückliegendes Ereignis für die Therapie zugelassen ist [70]. Eine Einschätzung der Relevanz dieser Abweichung erfolgte anhand von Subgruppenanalysen für Patienten  $\leq 10$  Tage vs.  $> 10$  Tage nach Indexereignis. Diese lagen für den Vergleich Dipyridamol + ASS vs. Clopidogrel für folgende Endpunkte vor: Schlaganfall (p-Wert des Interaktionstests = 0,124); kombinierter Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod (p-Wert des Interaktionstests = 0,337); major hämorrhagisches Ereignis (p-Wert des Interaktionstests = 0,694); intrakranielle Blutungen (p-Wert des Interaktionstests = 0,918). Somit ergaben sich keine Nachweise für eine Interaktion und die Daten aller eingeschlossenen Patienten wurden gemeinsam betrachtet. Bei relevanter Datenheterogenität war dieser potenzielle Effektmodifikator jedoch weiterhin zu beachten und wurde, sofern notwendig, im jeweiligen Ergebnisabschnitt berücksichtigt.

## **Gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel**

Wie bereits in Abschnitt 5.2.1 erläutert, ergaben sich hinsichtlich vergleichbarer Studienpools 3 aktivkontrollierte Langzeitstudien, deren Aktivkontrolle in 2 Fällen ASS und in einem Fall Clopidogrel war. Da im IQWiG-Bericht A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ [21] für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung kein Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS nachgewiesen wurde, wurde die Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel als eine Komparatorentität für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat angesehen. Bei relevanter Datenheterogenität war dieser potenzielle Effektmofifikator jedoch weiterhin zu beachten und wurde, sofern notwendig, im jeweiligen Ergebnisabschnitt berücksichtigt.

### **Adjudizierte Werte**

In einigen eingeschlossenen Studien wurden bestimmte Endpunkte seitens eines Expertenkomitees bewertet. Teils wurden diese adjudizierten Werte in Ergänzung zu den seitens der Prüferärzte berichteten Daten im Studienbericht dargestellt, zum Teil konnte auch nur auf die Daten des jeweiligen Komitees zurückgegriffen werden. Für die Datenextraktion dieses Berichts wurde daher folgendes Vorgehen gewählt: primäre Extraktion der vom Prüferarzt berichteten Daten (falls vorhanden), andernfalls Extraktion der adjudizierten Daten bzw. der jeweils für die Studie allein berichteten Daten.

#### **5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

In Tabelle 8 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene dargestellt. Dieser Übersicht ist zu entnehmen, dass für die Mehrzahl der untersuchten Therapievergleiche ein niedriges Verzerrungspotenzial vorlag. Lediglich 4 Endpunkte (3 der PROFESS-Studie, einer der EARLY-Studie) wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei 2 Endpunkten (MMSE und EQ-5D) ergab sich dies aufgrund des zu hohen Anteils von Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil). Für den Endpunkt SUE zeigte sich eine Dateninkonsistenz im Studienbericht. Bezogen auf die randomisierte Population und die Safety Population ergaben sich unterschiedliche SUE-Raten. Die große Differenz zwischen diesen Raten ließ sich nicht mit der Zahl der randomisierten Patienten, die nicht in die Safety Population aufgenommen wurden, erklären. Die Daten der NIHSS wurden unverblindet erhoben, weshalb ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag.

Die jeweilige Interpretation und die Erläuterungen zum Umgang mit diesem als hoch bewerteten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sind unter „Ergebnisse zu Therapiezielen“ bei der Beurteilung des jeweiligen Endpunkts aufgeführt.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien- ebene	Endpunkt												
		1. Gesamtmortalität	2a. vaskulär bedingte Mortalität	2b. tödlicher Schlaganfall	2c. vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	3a. nicht-tödlicher Schlaganfall	3b. TIA	3c. kombinierter Endpunkt Schlaganfall / Tod	3d. Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses	4. nicht-tödlicher Myokardinfarkt	5. Hospitalisierung	6a. Major Blutungen, Minor Blutungen, intrakranielle Blutungen	6b. UE, SUE, Abbrüche wegen UE	7. gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>AGATE</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>
<b>Chang 2006</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	niedrig	– <sup>a</sup>
<b>EARLY</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig <sup>b</sup> hoch <sup>c,d</sup>	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig <sup>e</sup>	niedrig	– <sup>a</sup>
<b>ESPS-2</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>
<b>JASAP</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>
<b>PRoFESS</b>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig <sup>b</sup> hoch <sup>f,g</sup>	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig <sup>h</sup> hoch <sup>i</sup>	hoch <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

a: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.

b: Für mRs.

c: Für NIHSS.

d: Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

e: Für Major Blutungen und intrakranielle Blutungen.

f: Für MMSE.

g: Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) inadäquat.

h: Für Abbrüche wegen UE.

i: Für SUE Dateninkonsistenz im Studienbericht: Bezogen auf die randomisierte Population und die Safety Population ergaben sich unterschiedliche SUE-Raten. Die große Differenz zwischen diesen Raten ließ sich nicht mit der Zahl der randomisierten Patienten, die nicht in die Safety Population aufgenommen wurden, erklären.

MMSE: Mini Mental State Examination; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.

### 5.3.2 Gesamtmortalität

In allen 6 Studien wurden Daten zu Todesfällen berichtet. Die Ergebnisse zu Todesfällen finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Gesamtmortalität

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	0 (0)	p > 0,999 <sup>a</sup>
Placebo	46	0 (0)	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	185 (11,2) <sup>b,c</sup>	RRR: 8,5 <sup>d</sup> (8,8) <sup>e</sup> ; p = 0,324
Placebo	1649	202 (12,2) <sup>b,c</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	0 (0)	n. g.
ASS	20	0 (0)	
EARLY <sup>f</sup>			
D + ASS	278 <sup>g</sup>	1 (0,4) <sup>h</sup>	n. g.
ASS	270 <sup>g</sup>	0 (0)	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	185 (11,2) <sup>b,c</sup>	RRR: -2,7 <sup>d</sup> (9,6) <sup>e</sup> ; p = 0,777
ASS	1649	182 (11,0) <sup>b,c</sup>	
JASAP			
D + ASS	655	4 (0,6)	HR: 0,42 <sup>i</sup> [0,13; 1,32] <sup>j</sup> ; p = 0,137
ASS	639	10 (1,6)	
PRoFESS			
D + ASS	10 181 <sup>g</sup>	739 (7,3) <sup>k</sup>	HR: 0,97 <sup>l</sup> [0,87; 1,07] <sup>j</sup> ; p = 0,511
Clopidogrel	10 151 <sup>g</sup>	756 (7,4) <sup>k</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Gesamtmortalität (Fortsetzung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).

b: Prozente selbst berechnet.

c: Analysiert als primärer Endpunkt.

d: Prozente.

e: Standardfehler.

f: Ereignisse nach 7 Tagen Behandlung.

g: Randomisierte Patienten.

h: Der Patient ist vor der Einnahme der Studienmedikation aus kardiovaskulärer Ursache gestorben. Ein zweiter in der Publikation angegebener vaskulärer Todesfall wurde nach Einschätzung der Datenlage im Studienbericht falsch in der ersten Studienwoche mitgezählt.

i: Post-hoc-Analyse (Cox Model), berechnet für die ITT-Population.

j: 95 %-Konfidenzintervall.

k: Analysiert als Komponente eines sekundären kombinierten Endpunkts. In der behandelten Population (Sicherheitsanalyse) gab es 722 (7,2) Todesfälle in der D + ASS- und 745 (7,4) in der Clopidogrelgruppe.

l: Cox Proportional Hazard Model.

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; HR: Hazard Ratio; N: Safety Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; RRR: relative Risikoreduktion.

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 traten keine Todesfälle auf. Auch der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

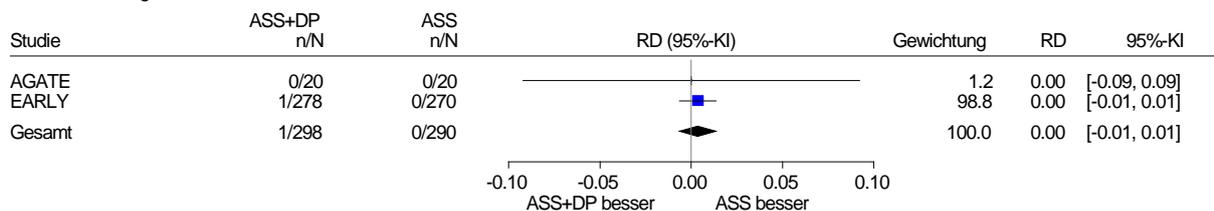
## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Gesamtmortalität zu den Kurzzeitstudien (Abbildung 3) und zu den Langzeitstudien (Abbildung 4).

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

Gesamt-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

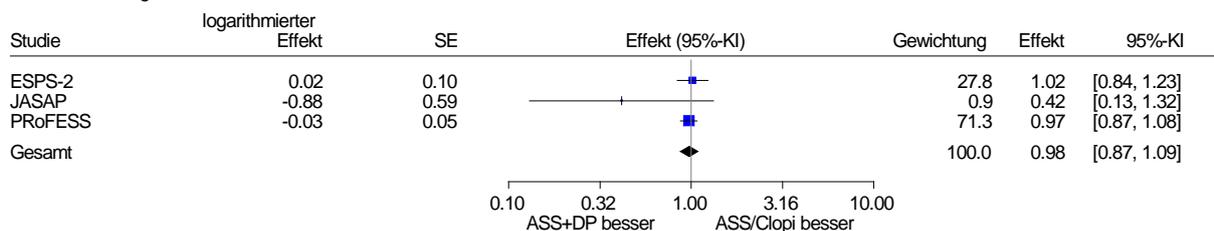


Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.931$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.70,  $p=0.484$ , Tau=0

Abbildung 3: Meta-Analyse Gesamtmortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Gesamt-Mortalität, Effektmaß: RR/HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=2.27$ ,  $df=2$ ,  $p=0.322$ ,  $I^2=11.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.45,  $p=0.653$ , Tau=0.040

Abbildung 4: Meta-Analyse Gesamtmortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, vs.: versus

Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien (Abbildung 3). Das galt auch für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (Abbildung 4).

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtmortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie erbrachten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.3 Vaskulär bedingte Mortalität

Im Folgenden werden die 3 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte dargestellt. Es handelt sich hierbei um vaskulär bedingte Mortalität, tödliche Schlaganfälle sowie vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte.

#### 5.3.3.1 Vaskulär bedingte Mortalität

Alle 6 eingeschlossenen Studien berichteten Daten zur vaskulären Mortalität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vaskulär bedingte Mortalität

Vergleich Studie	N	Definition	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudie</b>				
Chang 2006				
D + ASS	49	Keine Definition vorhanden	0 (0)	p > 0,999 <sup>a</sup>
Placebo	46		0 (0)	
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2		tödlicher Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt, Tod nach anderen vaskulären Ereignissen (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, peripherer Arterienverschluss, venöse retinale Thrombose) oder Herzversagen, plötzlicher Tod mit unbekannter Ursache, hämorrhagischer Tod (nicht zerebrale fatale Blutungen)	117 (7,1) <sup>b</sup>	<i>RRR<sup>c</sup>: 5,27 (11,73)<sup>d</sup>; p = 0,541</i>
D + ASS	1650		124 (7,5) <sup>b</sup>	
Placebo	1649			
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudien</b>				
AGATE				
D + ASS	20	Keine Definition vorhanden	0 (0)	n. g.
ASS	20		0 (0)	
EARLY <sup>c</sup>				
D + ASS	278 <sup>f</sup>	Keine Definition vorhanden	1 (0,4) <sup>b,g</sup>	n. g.
ASS	270 <sup>f</sup>		0 (0) <sup>b</sup>	
<b>Langzeitstudien</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	Siehe oben	117 (7,1) <sup>b</sup>	<i>RRR<sup>c</sup>: 1,90 (12,15)<sup>d</sup>; p = 0,993</i>
ASS	1649		118 (7,2) <sup>b</sup>	
JASAP				
D + ASS	655	Keine Definition vorhanden, Rate berechnet aus: Tod bei Störungen des Nervensystems (zerebraler Blutung, subarachnoidaler Blutung), bei kardialen Störungen (akutem und kongestivem Herzversagen) und plötzlichem Tod	1 (0,2)	n. g.
ASS	639		8 (1,2)	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Vaskulär bedingte Mortalität (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Definition	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
PRoFESS D + ASS Clopidogrel	10 181 <sup>h</sup> 10 151 <sup>h</sup>	Tod nach Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Genese), Myokardinfarkt, Blutung, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, peripherer Arterienverschluss, plötzlicher Tod oder Tod innerhalb von 24 Stunden nach Symptomaufreten	435 (4,3) 459 (4,5)	HR <sup>i</sup> : 0,94 [0,82; 1,07] <sup>j</sup> ; $p = 0,316$
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).  b: Prozente selbst berechnet.  c: Prozente.  d: Standardfehler.  e: Ereignisse nach 7 Tagen Behandlung.  f: Randomisierte Patienten.  g: Der Patient ist vor der Einnahme der Studienmedikation aus kardiovaskulärer Ursache gestorben. Ein zweiter in der Publikation angegebener vaskulärer Todesfall wurde nach Einschätzung der Datenlage im Studienbericht falsch in der ersten Studienwoche mitgezählt.  h: ITT-Population (alle randomisierten Patienten).  i: Cox Proportional Hazard Model.  j: 95 %-Konfidenzintervall.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; HR: Hazard Ratio; N: Safety Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; RRR: relative Risikoreduktion</p>				

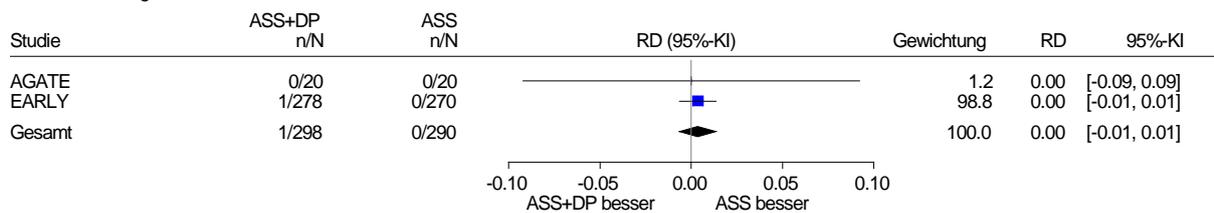
### Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 traten keine vaskulären Todesfälle auf. Für die Langzeitstudie ESPS-2 zeigte sich im Placebovergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

### Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zur Zielgröße vaskulär bedingte Mortalität sind Abbildung 5 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 6 (Langzeitstudien) zu entnehmen.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien  
Vaskuläre Mortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

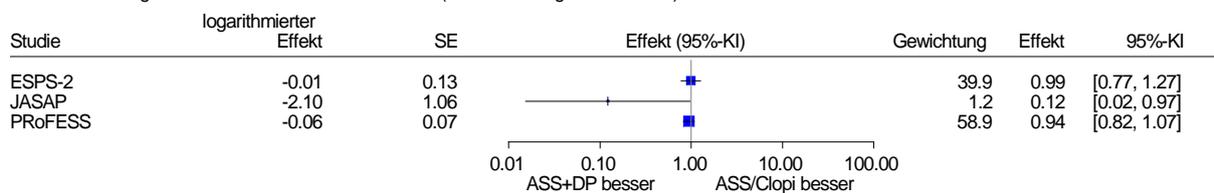


Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.931$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.70,  $p=0.484$ , Tau=0

### Abbildung 5: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Vaskuläre Mortalität, Effektmaß: RR/HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



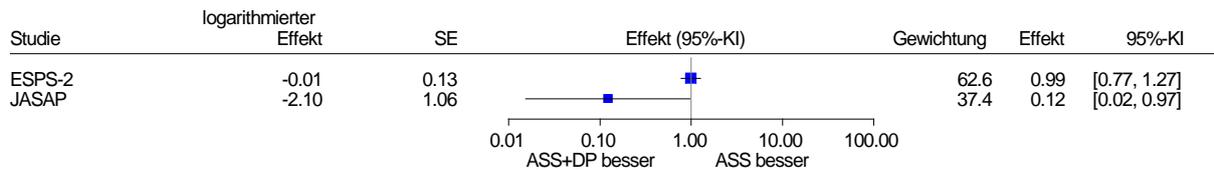
Heterogenität:  $Q=3.89$ ,  $df=2$ ,  $p=0.143$ ,  $I^2=48.5\%$

### Abbildung 6: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, vs.: versus

Für die Kurzzeitstudien zeigte sich im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Abbildung 5). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel im Rahmen der 3 Langzeitstudien erbrachte ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ), weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 6). Zur Untersuchung der Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS berechnet. Diese Studie untersuchte den Komparator Clopidogrel, die verbleibenden 2 Studien testeten gegenüber ASS, welches eine solche Analyse nahelegte. Die Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS erbrachte ein heterogenes Resultat ( $p < 0,2$ ), weshalb wiederum kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 7). Diese Datenlage, verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien, führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass für den Endpunkt vaskulär bedingte Mortalität nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Langzeitstudien - Sensitivität  
 Vaskuläre Mortalität, Effektmaß: RR/HR  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=3.86$ ,  $df=1$ ,  $p=0.050$ ,  $I^2=74.1\%$

### Abbildung 7: Meta-Analyse vaskulär bedingte Mortalität, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PROFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, vs.: versus

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskulär bedingte Mortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Resultate für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie lieferten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.3.2 Tödlicher Schlaganfall

In allen 6 Studien wurden Daten zu tödlichen Schlaganfällen berichtet. Tabelle 11 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt tödlicher Schlaganfall dar.

Tabelle 11: Tödlicher Schlaganfall

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	0 (0)	p > 0,999 <sup>a</sup>
Placebo	46	0 (0)	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	38 (2,3) <sup>b,c</sup>	<i>RRR<sup>d</sup>: 10,65 (19,73)<sup>e</sup>; p = 0,492</i>
Placebo	1649	43 (2,6) <sup>b,c</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	0 (0)	n. g.
ASS	20	0 (0)	
EARLY			
D + ASS	278 <sup>f</sup>	0 (0)	n. g.
ASS	270 <sup>f</sup>	0 (0)	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	38 (2,3) <sup>b,c</sup>	<i>RRR<sup>d</sup>: 0,98 (21,37)<sup>e</sup>; p = 0,901</i>
ASS	1649	39 (2,4) <sup>b,c</sup>	
JASAP			
D + ASS	655	0 (0)	n. g.
ASS	639	0 (0)	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Tödlicher Schlaganfall (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
PRoFESS		<i>Gesamtrate:</i>	
D + ASS	10 055	86 <sup>g</sup> (0,9) <sup>b</sup>	n. g.
Clopidogrel	10 040	103 <sup>g</sup> (1,0) <sup>b</sup>	
		<i>Einzelne Komponente des kombinierten Endpunktes:</i>	
		<i>Ischämische Schlaganfälle:</i>	
		45 (0,4) [D + ASS]	
		65 (0,6) [Clopidogrel]	
		<i>Hämorrhagische Schlaganfälle:</i>	
		26 (0,3) [D + ASS]	
		25 (0,2) [Clopidogrel]	
		<i>Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie:</i>	
		15 (0,1) [D + ASS]	
		13 (0,1) [Clopidogrel]	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>			
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).			
b: Prozente selbst berechnet.			
c: Auch Patienten mit multiplen Schlaganfällen. In Diener 1999 [51] wurden bei tödlichen Schlaganfällen nur die Schlaganfälle angegeben, die als erstes Schlaganfallereignis tödlich verliefen (D + ASS: 20, Placebo: 22, ASS: 20).			
d: Prozente.			
e: Standardfehler.			
f: Randomisierte Patienten.			
g: Rate berechnet aus den Todesfällen nach ischämischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall oder Schlaganfall mit anderer Ursache.			
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; RRR: relative Risikoreduktion.			

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 traten keine tödlichen Schlaganfälle auf. Auch der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen.

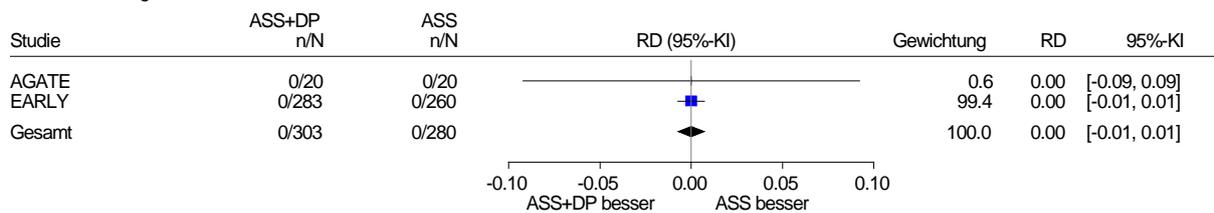
## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße tödlicher Schlaganfall zu den Kurzzeitstudien (Abbildung 8) und zu den Langzeitstudien (Abbildung 9).

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

Tödlicher Schlaganfall

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$ , Tau=0

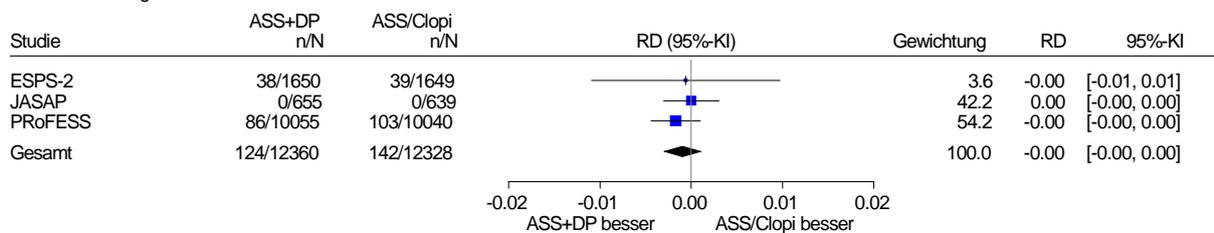
### Abbildung 8: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien

Tödlicher Schlaganfall

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.97$ ,  $df=2$ ,  $p=0.617$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.94,  $p=0.345$ , Tau=0

### Abbildung 9: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeittherapie (Abbildung 8). Gleiches galt auch für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (Abbildung 9).

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie erbrachten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.3.3 Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte

Der gesamte Studienpool (6 Studien) lieferte Daten zur Zielgröße vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	0 (0)	p > 0,999 <sup>a</sup>
Placebo	46	0 (0)	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	79 (4,8) <sup>b</sup>	p = 0,872 <sup>c</sup>
Placebo	1649	81 (4,9) <sup>b</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	0 (0)	n. g.
ASS	20	0 (0)	
EARLY <sup>d</sup>			
D + ASS	278 <sup>e</sup>	1 (0,4) <sup>f</sup>	n. g.
ASS	270 <sup>e</sup>	0 (0)	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	79 (4,8) <sup>b</sup>	n. g.
ASS	1649	79 (4,8) <sup>b</sup>	
JASAP			
D + ASS	655	1 (0,2) <sup>b</sup>	n. g.
ASS	639	8 (1,2) <sup>b</sup>	
PRoFESS			
D + ASS	10 181 <sup>e</sup>	349 (3,4) <sup>b</sup>	n. g.
Clopidogrel	10 151 <sup>e</sup>	356 (3,5) <sup>b</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte (Fortsetzung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).

b: Eigene Berechnung als Rate vaskulärer Todesfälle minus Rate tödlicher Schlaganfälle.

c: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.

d: Ereignisse nach 7 Tagen Behandlung.

e: ITT-Population (alle Randomisierten).

f: In den Listings zu Todesfällen wurde für die Zeit bis zur Therapieänderung (Woche 1) nur ein Patient angegeben, der vor Einnahme der Studienmedikation aus kardiovaskulärer Ursache starb (Prozente selbst berechnet).

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: Safety Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben.

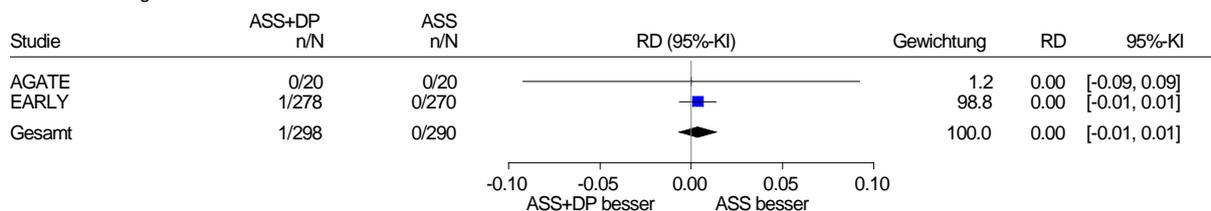
## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 traten keine sonstigen vaskulären Todesfälle auf. Für die Langzeitstudie ESPS-2 zeigte sich im Placebovergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zu vaskulären Todesfällen ohne tödliche Insulte sind Abbildung 10 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 11 (Langzeitstudien) zu entnehmen.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien  
Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.931$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.70,  $p=0.484$ , Tau=0

### Abbildung 10: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
 Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

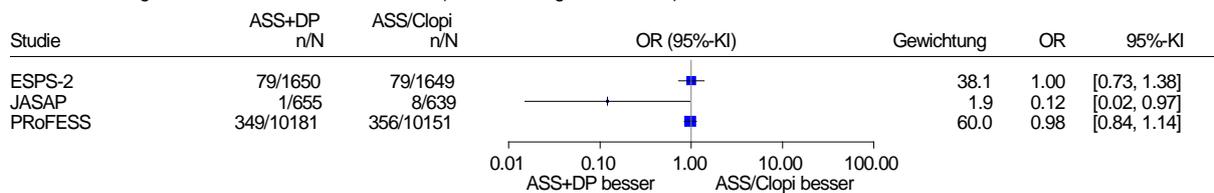


Abbildung 11: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen in den Kurzzeitstudien beobachtet (Abbildung 10). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ). Es wurde daher kein Gesamtschätzer abgebildet (Abbildung 11). Zur Untersuchung der Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS berechnet. Diese Studie untersuchte den Komparator Clopidogrel, die verbleibenden 2 Studien testeten gegenüber ASS, welches diese Analyse nahelegte. Die Sensitivitätsanalyse zeigte ein heterogenes Resultat ( $p < 0,2$ ), weshalb wiederum kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 12). Diese Datenlage, verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien, führte insgesamt zu dem Schluss, dass für diesen Endpunkt nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Langzeitstudien - Sensitivität  
 Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

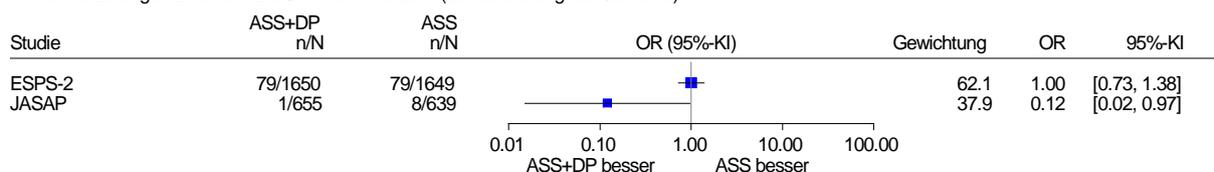


Abbildung 12: Meta-Analyse vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

## Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Ergebnisse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw.

ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie lieferten keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### **5.3.4 Zerebral-vaskulär bedingte Morbidität**

Nachfolgend werden die 4 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte dargestellt. Es handelt sich um die Zielgrößen nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, den kombinierten Endpunkt Schlaganfall / Tod und Zielgrößen zur Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses.

#### **5.3.4.1 Nicht-tödlicher Schlaganfall**

Daten zu nicht-tödlichen Schlaganfällen wurden für 4 der 6 eingeschlossenen Studien berichtet. Tabelle 13 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall dar.

Tabelle 13: Nicht-tödlicher Schlaganfall

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	n. g.	n. g.
Placebo	46	n. g.	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	137 (8,3) <sup>a</sup>	<i>RRR<sup>b</sup>: 39,90 (6,11)<sup>c</sup>; p &lt; 0,001</i>
Placebo	1649	228 (13,8) <sup>a</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	n. g.	n. g.
ASS	20	n. g.	
EARLY <sup>d</sup>			
D + ASS	283	7 (2,5) <sup>a,e</sup>	p = 0,124 <sup>f</sup>
ASS	260	13 (5) <sup>a,e</sup>	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	137 (8,3) <sup>a</sup>	<i>RRR<sup>b</sup>: 25,66 (7,32)<sup>c</sup>; p = 0,004</i>
ASS	1649	186 (11,3) <sup>a</sup>	
JASAP			
		<i>Gesamtrate<sup>g</sup>:</i>	
D + ASS	652	57 (8,7)	<i>HR: 1,52<sup>h</sup> [1,01; 2,29]<sup>i</sup>; p = 0,043</i>
ASS	639	39 (6,1)	
<i>Einzelne Komponente des kombinierten Endpunktes:</i>			
<i>Ischämischer Schlaganfall:</i>			
		45 (6,9) <sup>a</sup> [D + ASS]	<i>HR: 1,47<sup>h</sup> [0,93; 2,31]<sup>i</sup>; p = 0,097</i>
		32 (5,0) <sup>a</sup> [ASS]	
<i>Hirnblutung:</i>			
		12 (1,8) <sup>a</sup> [D + ASS]	<i>HR: 1,79<sup>h</sup> [0,70; 4,54]<sup>i</sup>; p = 0,223</i>
		7 (1,1) <sup>a</sup> [ASS]	
<i>Subarachnoidale Blutung:</i>			
		0 (0) [D + ASS]	<i>HR: 0<sup>h</sup>; p = 0,998</i>
		1 (0,2) <sup>a</sup> [ASS]	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Nicht-tödlicher Schlaganfall (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Langzeitstudien</b>			
PRoFESS		<i>Gesamtrate<sup>j</sup>:</i>	
D + ASS	10 181	830 (8,2) <sup>a</sup>	n. g.
Clopidogrel	10 151	795 (7,8) <sup>a</sup>	
<i>Einzelne Komponente des kombinierten Endpunktes:</i>			
<i>Ischämische Schlaganfälle<sup>j</sup>:</i>			
735 (7,2) <sup>a</sup> [D + ASS]			
740 (7,3) <sup>a</sup> [Clopidogrel]			
<i>Hämorrhagische Schlaganfälle<sup>j</sup>:</i>			
57 (0,6) <sup>a</sup> [D + ASS]			
20 (0,2) <sup>a</sup> [Clopidogrel]			
<i>Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie<sup>j</sup>:</i>			
38 (0,4) <sup>a</sup> [D + ASS]			
35 (0,3) <sup>a</sup> [Clopidogrel]			
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>			
a: Prozente selbst berechnet.			
b: Prozente.			
c: Standardfehler.			
d: Rate nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.			
e: Aggregierte Raten aus der Publikation Dengler 2010 [40], dort als SUE bezeichnet; Informationen aus dem Studienbericht legen jedoch nahe, dass es sich um UE- und SUE-Raten handelt. Für Schlaganfälle als SUE wurde im Studienbericht nur 1 (D + ASS) versus 4 (ASS) Ereignisse berichtet.			
f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).			
g: Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle ist gleich Schlaganfallgesamtrate, da kein Schlaganfall als Todesursache angegeben wurde.			
h: Hazard Ratio aus Cox Proportional Hazard Model.			
i: 95 %-Konfidenzintervall.			
j: Berechnet als Gesamtrate der Schlaganfälle (Erstereignis, vom Endpunktkomitee anerkannt) minus Rate tödlicher Schlaganfälle (vom Endpunktkomitee anerkannt). Die Berechnung auf Basis der vom Prüfarzt dokumentierten Schlaganfälle minus Rate der vom Endpunktkomitee anerkannten tödlichen Schlaganfälle ergibt 907 (8,9 %) versus 867 (8,5 %). Für die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes gibt es keine vom Prüfarzt dokumentierten Raten.			
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; HR: Hazard Ratio; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; RRR: relative Risikoreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.			

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 wurden keine Daten zu nicht-tödlichen Schlaganfällen berichtet. Der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dipyridamol + ASS.

## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Für die Kurzzeitstudie AGATE lagen keine Daten zu nicht-tödlichen Schlaganfällen vor. Die zur Studie EARLY berichteten Daten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS in der Kurzzeittherapie).

Die nachfolgende Abbildung 13 zeigt die Meta-Analyse zur Zielgröße nicht-tödlicher Schlaganfall zu den Langzeitstudien.

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Nicht-tödlicher Schlaganfall, Effektmaß: RR/HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

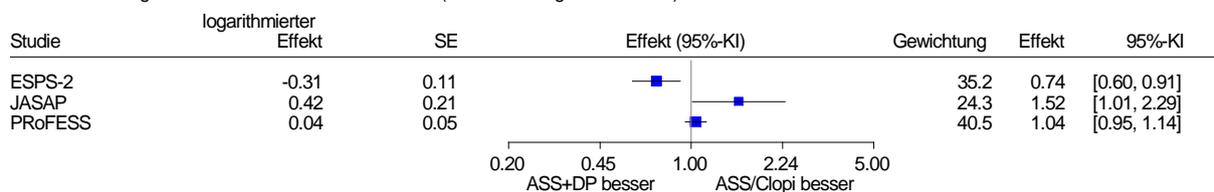


Abbildung 13: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, vs.: versus

Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte eine heterogene Meta-Analyse ( $p < 0,2$ ), weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 13). Bei der Betrachtung der Studienergebnisse zeigten sich gegenläufige Resultate für die beiden ASS-kontrollierten Studien, während PRoFESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Aufgrund dieser bereits „visuell bestehenden“ Heterogenität war eine Sensitivitätsanalyse unter Herausnahme je einer Studie zur Klärung nicht zielführend. Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Nachweis für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie gibt.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Schlaganfall in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur

Langzeittherapie erbrachten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.4.2 TIA

Für 4 der 6 eingeschlossenen Studien waren Daten zum Endpunkt TIA verfügbar. Die Ergebnisse zu TIA sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: TIA

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	n. g.	n. g.
Placebo	46	n. g.	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	172 (10,4) <sup>a</sup>	RRR <sup>b</sup> : 35,9 (n. g.) <sup>c</sup> ; p < 0,001
Placebo	1649	267 (16,2) <sup>a</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	n. g.	n. g.
ASS	20	n. g.	
EARLY <sup>d</sup>			
D + ASS	283	1 (0,4) <sup>a,e</sup>	p = 0,282 <sup>f</sup>
ASS	260	3 (1,2) <sup>a,e</sup>	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	172 (10,4) <sup>a</sup>	RRR <sup>b</sup> : 15,2 (n. g.) <sup>c</sup> ; p: n. s.
ASS	1649	206 (12,5) <sup>a</sup>	
JASAP			
D + ASS	652	3 (0,5)	HR <sup>g</sup> : 1,02 [0,21; 5,07] <sup>h</sup> ; p = 0,977
ASS	639	3 (0,5)	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: TIA (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
PRoFESS			
D + ASS	10 181	319 (3,1)	n. g.
Clopidogrel	10 151	295 (2,9)	

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Prozente selbst berechnet.  
b: Prozente.  
c: Keine Angaben zum Variabilitätsmaß.  
d: Ergebnisse nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.  
e: Aggregierte Raten aus der Publikation Dengler 2010 [40], dort als SUE bezeichnet; Informationen aus dem Studienbericht legen jedoch nahe, dass es sich um UE- und SUE-Raten handelt. Für TIA als SUE wurden im Studienbericht nur 0 (D + ASS) versus 2 (ASS) Ereignisse berichtet.  
f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).  
g: Hazard Ratio aus Cox Proportional Hazard Model.  
h: 95 %-Konfidenzintervall.

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; HR: Hazard Ratio; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; n. s.: nicht signifikant; RRR: relative Risikoreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.

### Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

Die Kurzzeitstudie Chang 2006 berichtete keine TIA-Raten. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Dipyridamol + ASS.

### Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Für die Kurzzeitstudie AGATE lagen keine Daten zum Endpunkt TIA vor. Die Kurzzeitstudie EARLY zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS).

Abbildung 14 stellt die Meta-Analyse zur Zielgröße TIA zu den Langzeitstudien dar.

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
TIA, Effektmaß: RR/HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

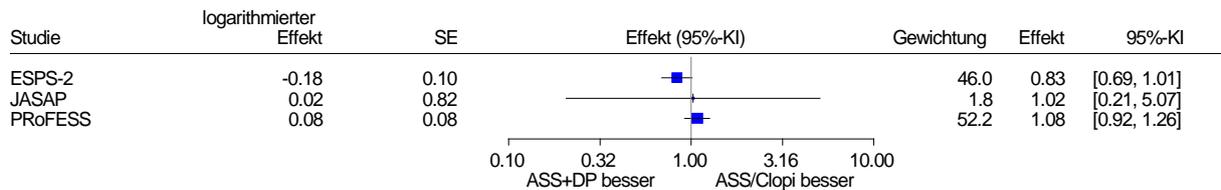


Abbildung 14: Meta-Analyse TIA, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, TIA: transitorisch ischämische Attacke, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien - Sens  
TIA, Effektmaß: RR/HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

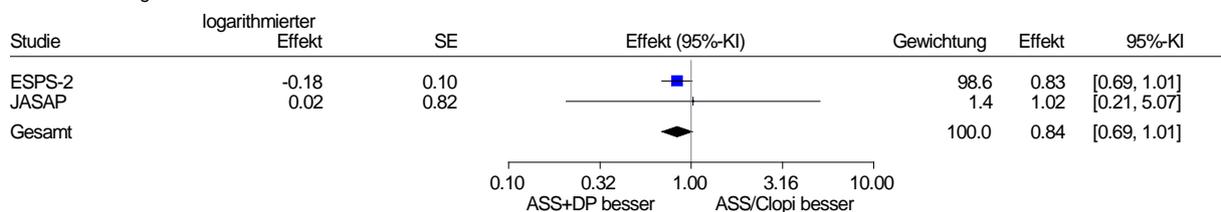


Abbildung 15: Meta-Analyse TIA, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, TIA: transitorisch ischämische Attacke, vs.: versus

Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien war heterogen ( $p < 0,2$ ), sodass kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 14). Die Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigte 3 nicht statistisch signifikante Schätzer. Zur Untersuchung der Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS berechnet. Diese Studie untersuchte den Komparator Clopidogrel, die verbleibenden 2 Studien testeten gegenüber ASS, welches eine solche Analyse nahelegte. Die Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS erbrachte ein homogenes Resultat und keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 15). Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass nicht von einem statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt TIA auszugehen ist.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich somit für die Zielgröße TIA in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von

Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie erbrachten ebenfalls keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.4.3 Kombiniertes Endpunkt Schlaganfall / Tod

Der in diesem Absatz behandelte kombinierte Endpunkt Schlaganfall / Tod war ein primärer Endpunkt der Langzeitstudie ESPS-2. Er wurde in keiner anderen Studie berichtet. Tabelle 15 stellt die Ergebnisse dar.

Tabelle 15: Kombiniertes Endpunkt Schlaganfall / Tod

Vergleich Studie	N	Definition	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2 D + ASS Placebo	1650 1649	Kombiniertes primäres Endpunkt: das zuerst aufgetretene Ereignis Schlaganfall (alle Kategorien, innerhalb von 2 Jahren seit Studienanfang) oder Tod	286 (17,3) <sup>a</sup> 378 (22,9) <sup>a</sup>	RRR <sup>b</sup> : 24,4 (5,3) <sup>c</sup> ; p < 0,001
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2 D + ASS ASS	1650 1649	Siehe oben	286 (17,3) <sup>a</sup> 330 (20,0) <sup>a</sup>	RRR <sup>b</sup> : 12,9 (6,0) <sup>c</sup> ; p = 0,056
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Prozente selbst berechnet.				
b: Prozente.				
c: Standardfehler.				
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RRR: relative Risikoreduktion.				

Die Ergebnisse der Langzeitstudie ESPS-2 für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall / Tod zeigten für den Placebovergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dipyridamol + ASS. Im Aktivvergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Hinsichtlich der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts zeigte sich anhand des Studienberichts sowohl im Placebo- als auch im Aktivvergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dipyridamol + ASS für die Komponente Schlaganfall, nicht jedoch für die Komponente Tod. Zudem lag der Effektschätzer für die

relative Risikoreduktion beim Endpunkt Tod deutlich unterhalb des Effektschätzers für den Endpunkt Schlaganfall (Placebovergleich), im Aktivvergleich bestand praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zur weiter gehenden Interpretation werden daher nur die Einzelergebnisse zu den im Endpunkt enthaltenen Zielgrößen herangezogen.

#### 5.3.4.4 Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen 3 Skalen: eine Skala zur Beurteilung der Kognition (Mini Mental State Examination – MMSE), eine Skala zur Beurteilung schlaganfallbedingter Funktionsstörungen im Alltag (modifizierte Rankin-Skala – mRS) und eine Skala zur Erfassung schlaganfallbedingter neurologischer Defizite (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS). Für eine detaillierte Beschreibung der Skalen siehe Anhang E.

#### Mini Mental State Examination (MMSE)

Für die MMSE lagen Daten aus der aktivkontrollierten Langzeitstudie PRoFESS vor. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Abschnitt 5.3.1 zu entnehmen und ergab für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Die Ergebnisse zur MMSE sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Mini Mental State Examination (MMSE)

Vergleich Studie	N	Wert bei Baseline	Wert bei Studienende Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Langzeitstudie</b>				
PRoFESS				
D + ASS	7637 <sup>a</sup>	n. g. <sup>b</sup>	27,3 (3,8)	p > 0,999 <sup>c</sup>
Clopidogrel	7828 <sup>a</sup>	n. g. <sup>b</sup>	27,3 (3,7)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Patienten mit Skalenerhebung am Studienende.				
b: Die Skala wurde bei Baseline nicht erhoben. Einen Monat nach Studienanfang wurde die Skala bei 9404 (D + ASS) bzw. 9475 (Clopidogrel) Patienten erhoben, der Mittelwert betrug in beiden Gruppen 27,0.				
c: t-Test, eigene Berechnung.				
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n. g.: nicht gegeben; SD: Standardabweichung.				

Die Ergebnisse der Langzeitstudie PRoFESS lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel für die MMSE. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde (ausgewertete Population im Verhältnis zu den

Randomisierten: D + ASS: 7637 von 10 181, 25 % fehlend; Clopidogrel: 7828 von 10 151, 23 % fehlend).

Bei der vorliegenden Datenlage zur MMSE (Daten aus einer Studie, hohes Verzerrungspotenzial) ist eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt nicht möglich. Daher ergab sich für die MMSE kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

### Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Daten zur mRS waren für 2 aktivkontrollierte Studien (eine Langzeit- und eine Kurzzeitstudie) verfügbar. Die Ergebnisse zur mRS sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Vergleich Studie	N	Werte bei Baseline	Werte bei Studienende	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudie</b>				
Chang 2006				
D + ASS	49	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	46			
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	n. r.	n. g.	n. g.
Placebo	1649		n. g.	
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudien</b>				
AGATE				
D + ASS	20	n. g.	n. g.	n. g.
ASS	20			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Werte bei Baseline	Werte bei Studienende	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
EARLY <sup>a</sup>				
D + ASS	266	<i>Rankin Score 0</i>	<i>Rankin Score<sup>b</sup> 0</i>	<i>p = 0,403<sup>c</sup></i>
ASS	263	<i>D + ASS: 37 (13,9)</i>	<i>D + ASS: 47 (17,7)</i>	
		<i>ASS: 40 (15,2)</i>	<i>ASS: 46 (17,5)</i>	
		<i>Rankin Score 1</i>	<i>Rankin Score 1</i>	
		<i>D + ASS: 72 (27,1)</i>	<i>D + ASS: 72 (27,1)</i>	
		<i>ASS: 57 (21,7)</i>	<i>ASS: 61 (23,2)</i>	
		<i>Rankin Score 2</i>	<i>Rankin Score 2</i>	
		<i>D + ASS: 52 (19,5)</i>	<i>D + ASS: 50 (18,8)</i>	
		<i>ASS: 47 (17,9)</i>	<i>ASS: 44 (16,7)</i>	
		<i>Rankin Score 3</i>	<i>Rankin Score 3</i>	
		<i>D + ASS: 50 (18,8)</i>	<i>D + ASS: 34 (12,8)</i>	
		<i>ASS: 59 (22,4)</i>	<i>ASS: 43 (16,3)</i>	
		<i>Rankin Score 4</i>	<i>Rankin Score 4</i>	
		<i>D + ASS: 43 (16,2)</i>	<i>D + ASS: 44 (16,5)</i>	
		<i>ASS: 50 (19,0)</i>	<i>ASS: 51 (19,4)</i>	
		<i>Rankin Score 5</i>	<i>Rankin Score 5</i>	
		<i>D + ASS: 12 (4,5)</i>	<i>D + ASS: 8 (3,0)</i>	
		<i>ASS: 10 (3,8)</i>	<i>ASS: 13 (4,9)</i>	
		<i>Rankin Score 6</i>	<i>Rankin Score 6</i>	
		<i>D + ASS: 0 (0)</i>	<i>D + ASS: 2 (0,8)</i>	
		<i>ASS: 0 (0)</i>	<i>ASS: 0 (0)</i>	
			<i>Missing:</i>	
			<i>D + ASS: 9 (3,4)</i>	
			<i>ASS: 5 (1,9)</i>	
<b>Langzeitstudien</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	n. r.	n. g.	n. g.
ASS	1649		n. g.	
JASAP				
D + ASS	655	n. r.	n. g.	n. g.
ASS	639			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Werte bei Baseline	Werte bei Studienende	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
PRoFESS		<i>Rankin Score 0</i>	<i>Rankin Score 0</i>	p = 0,602 <sup>e</sup>
D + ASS	10 181	D + ASS: 1418 (13,9)	D + ASS: 2898 (31,4) <sup>d</sup>	
Clopidogrel	10 151	Clopidogrel: 1435 (14,1)	Clopidogrel: 2937 (31,6) <sup>d</sup>	
		<i>Rankin Score 1</i>	<i>Rankin Score 1</i>	
		D + ASS: 3796 (37,3)	D + ASS: 3332 (36,1) <sup>d</sup>	
		Clopidogrel: 3784 (37,3)	Clopidogrel: 3402 (36,6) <sup>d</sup>	
		<i>Rankin Score 2</i>	<i>Rankin Score 2</i>	
		D + ASS: 2536 (24,9)	D + ASS: 1409 (15,3) <sup>d</sup>	
		Clopidogrel: 2545 (25,1)	Clopidogrel: 1347 (14,5) <sup>d</sup>	
		<i>Rankin Score 3</i>	<i>Rankin Score 3</i>	
		D + ASS: 1448 (14,2)	D + ASS: 579 (6,3) <sup>d</sup>	
		Clopidogrel: 1443 (14,2)	Clopidogrel: 624 (6,7) <sup>d</sup>	
		<i>Rankin Score 4–5</i>	<i>Rankin Score 4–5</i>	
		D + ASS: 983 (9,7)	D + ASS: 351 (3,8) <sup>d</sup>	
		Clopidogrel: 944 (9,3)	Clopidogrel: 318 (3,4) <sup>d</sup>	
		<i>Rankin Score 6</i>	<i>Rankin Score 6</i>	
		D + ASS: 0 (0)	D + ASS: 664 (7,2) <sup>d</sup>	
		Clopidogrel: 0 (0)	Clopidogrel: 672 (7,2) <sup>d</sup>	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Extrahiert wurden Daten für die Tele-mRS-Skala, die telefonisch verblindet erhoben wurde. Für die Baseline lagen keine Tele-mRS-Daten vor, für diesen Zeitpunkt ist nur die Prüferzterhebung vorhanden.				
b: Werte für Tele-mRS nach 7 Tagen Behandlung. Geringe, irrelevante Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Publikation.				
c: p-Wert aus Cochrane-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die vom Prüferarzt erhobenen Baselinewerte.				
d: Prozente bei Studienende berechnet für 9233 Patienten in der D + ASS-Gruppe und 9300 Patienten in der Clopidogrelgruppe.				
e: Cochrane-Mantel-Haenszel-Test (selbst berechnet).				
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: ausgewertete Population; n. g.: nicht gegeben; n. r.: nicht relevant.				

Für die Kurzzeitstudie EARLY zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS). Gleiches galt für die Langzeitstudie PRoFESS (kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Clopidogrel).

Zusammenfassend ergab sich damit für die Zielgröße mRS in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

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

Für die NIHSS wurden Daten in der aktivkontrollierten Kurzzeitstudie EARLY berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Abschnitt 5.3.1 zu entnehmen und ergab für diesen

Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial, welches in der Ergebnisinterpretation näher erläutert wird. Die Ergebnisse zur NIHSS sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Vergleich Studie	N	Wert bei Baseline Mittelwert (SD)	Wert bei Studienende Mittelwert (SD)	Änderung am Studienende <sup>a</sup> im Vergleich zu Baseline	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Aktivkontrolliert</b>					
<b>Kurzzeitstudie</b>					
EARLY					
D + ASS	266 <sup>b</sup>	3,6 (3,3)	2,7 (5,4) <sup>c</sup>	-1,0 (4,5)	$p = 0,429^d$
ASS	263 <sup>b</sup>	3,8 (3,2)	2,6 (3,4) <sup>c</sup>	-1,2 (2,9)	
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Funktion.</p> <p>b: ITT-Population.</p> <p>c: Werte nach 8 Tagen für 247 (D + ASS) und 245 (ASS) Patienten.</p> <p>d: p-Wert aus ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen mit Behandlung, Tag, Alter, Gewicht, Baseline, systolischem Blutdruck, Diabetes und vorherigem Schlaganfall als Faktoren und Baseline-NIHSS als Kovariate.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; SD: Standardabweichung.</p>					

Die Ergebnisse der Studie EARLY zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS für die NIHSS. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da es sich um durch den nicht verblindeten Prüfarzt erhobene Daten handelte. Aufgrund der unverblindeten Endpunkterhebung wurde eine hohe Ergebnisunsicherheit angenommen.

Bei der vorliegenden Datenlage zur NIHSS (Daten aus einer Studie, hohes Verzerrungspotenzial) ist eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt nicht möglich. Es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS für die NIHSS.

### 5.3.5 Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Insgesamt lieferten 4 der 6 eingeschlossenen Studien Daten zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten. Die Ergebnisse zu dieser Zielgröße sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	n. g.	n. g.
Placebo	46	n. g.	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	18 (1,1) <sup>a</sup>	<i>RRR<sup>b</sup>: 38,23 (18,34)<sup>c</sup>; p = 0,095</i>
Placebo	1649	29 (1,8) <sup>a</sup>	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	n. g.	n. g.
ASS	20	n. g.	
EARLY <sup>d</sup>			
D + ASS	283	1 (0,4) <sup>a</sup>	p = 0,352 <sup>e</sup>
ASS	260	0 (0) <sup>a</sup>	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	18 (1,1) <sup>a</sup>	<i>RRR<sup>b</sup>: -6,01 (28,88)<sup>c</sup>; p = 0,836</i>
ASS	1649	17 (1,0) <sup>a</sup>	
JASAP			
D + ASS	652	4 (0,6) <sup>f</sup>	n. g.
ASS	639	6 (0,9) <sup>f</sup>	
PRoFESS			
D + ASS	10 181	214 (2,1) <sup>g</sup>	n. g.
Clopidogrel	10 151	237 (2,3) <sup>g</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Fortsetzung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Prozente selbst berechnet.

b: Prozente.

c: Standardfehler.

d: Ergebnisse nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.

e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).

f: Myokardinfarkt wurde in der Wirksamkeitsanalyse nur innerhalb der kombinierten Endpunkte akutes koronares Syndrom und ischämisches vaskuläres Ereignis erfasst. Zur Myokardinfarktrate gesamt (tödlich und nicht-tödlich) gab es Angaben nur in der Sicherheitsanalyse. Auf der Liste der Todesursachen gab es keine tödlichen Myokardinfarkte.

g: Berechnet als Rate aller Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich, vom Prüfarzt berichtet) minus Rate tödlicher Myokardinfarkte (vom Ereigniskomitee anerkannte Todesursachen). Wenn die vom Ereigniskomitee anerkannten Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich) als Basis verwendet werden, ergeben sich 151 (1,5 %) versus 164 (1,6 %) Fälle. Die Berechnung wurde trotz eines potenziellen Einflusses von Zweit- oder Drittereignissen (Patienten mit mehr als einem Myokardinfarkt) als vertretbar angesehen, da der Studienbericht eine geringe und zwischen den Gruppen ausgewogene Anzahl von Patienten mit mehreren Ereignissen angab.

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population;

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; RRR: relative Risikoreduktion.

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

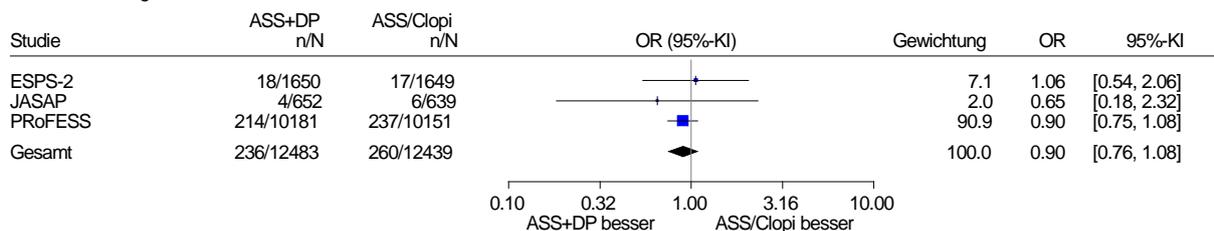
In der Kurzzeitstudie Chang 2006 wurden keine Daten zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten berichtet. Der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 lieferte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Für die Kurzzeitstudie AGATE lagen keine Daten zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten vor. Die zur Studie EARLY berichteten Daten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS in der Kurzzeittherapie).

Die nachfolgende Abbildung 16 zeigt die Meta-Analyse zur Zielgröße nicht-tödlicher Myokardinfarkt zu den Langzeitstudien.

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.48$ ,  $df=2$ ,  $p=0.788$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.12,  $p=0.262$ ,  $Tau=0$

Abbildung 16: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 16).

### Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie erbrachten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### 5.3.6 Hospitalisierung

Verwertbare Angaben zu Hospitalisierungen waren für 2 der 6 eingeschlossenen Studien verfügbar (jeweils aktivkontrolliert, eine Kurzzeit- und eine Langzeitstudie). Tabelle 20 stellt die Ergebnisse zu Hospitalisierungen dar.

Tabelle 20: Hospitalisierungen

Vergleich Studie	N	Rate n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudie</b>			
Chang 2006			
D + ASS	49	n. g.	n. g.
Placebo	46	n. g.	
<b>Langzeitstudie</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	n. g.	n. g.
Placebo	1649	n. g.	
<b>Aktivkontrolliert</b>			
<b>Kurzzeitstudien</b>			
AGATE			
D + ASS	20	0 (0)	p > 0,999 <sup>a</sup>
ASS	20	0 (0)	
EARLY			
D + ASS	278	n. g.	n. g.
ASS	270	n. g.	
<b>Langzeitstudien</b>			
ESPS-2			
D + ASS	1650	n. g.	n. g.
ASS	1649	n. g.	
JASAP			
D + ASS	655	158 (24,1)	p = 0,744 <sup>b</sup>
ASS	639	149 (23,3)	
PRoFESS			
D + ASS	10 181	n. g.	n. g.
Clopidogrel	10 151	n. g.	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>			
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).			
b: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.			
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben.			

Für die Kurzzeitstudie AGATE zeigte sich im Vergleich von Dipyridamol + ASS versus ASS kein statistisch signifikanter Unterschied, da in beiden Gruppen keine Hospitalisierungen vorkamen. Auch in der Langzeitstudie JASAP wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (ebenfalls Dipyridamol + ASS versus ASS).

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS in der Kurzzeit- oder Langzeittherapie zum Endpunkt Hospitalisierung.

### **5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von Blutungen, unerwünschten Ereignissen insgesamt, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse operationalisiert. Die Evaluation dieser Endpunkte erfolgt in Abschnitt 5.3.7.1 und 5.3.7.2.

#### **5.3.7.1 Blutungen**

Für den Endpunkt Blutungen erfolgte eine separate Betrachtung von Major Blutungen, Minor Blutungen und intrakraniellen Blutungen, wie nachfolgend dargestellt.

#### **Major und Minor Blutungen**

In 5 der 6 eingeschlossenen Studien wurden Angaben zu Blutungen gemacht. Von diesen 5 Studien berichteten 4 Daten, die eine Verwendung für die Kategorie Minor Blutungen möglich machten. Der Kategorie Major Blutungen waren Daten aus allen 5 Studien zuzuordnen.

Die Ergebnisse zu Major und Minor Blutungen zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Major und Minor Blutungen

Vergleich Studie	N	Definition	Blutungsrate <sup>a</sup> n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudie</b>				
Chang 2006				
D + ASS	49	n. g.	n. g.	
Placebo	46			
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2			<i>Major<sup>d</sup>:</i>	
D + ASS	1650	- mild <sup>b</sup> : keine spezielle Behandlung notwendig	27 (1,6) <sup>e</sup> [D + ASS]	p < 0,001 <sup>f</sup>
Placebo	1649	- moderat: spezielle Behandlung, aber keine Transfusion notwendig	7 (0,4) <sup>e</sup> [Placebo]	
		- schwer oder fatal <sup>c</sup> : Transfusion notwendig	<i>Minor<sup>d</sup>:</i>	
			117 (7,1) <sup>e</sup> [D + ASS]	p < 0,001 <sup>f</sup>
			67 (4,1) <sup>e</sup> [Placebo]	
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudien</b>				
AGATE				
D + ASS	20	Keine Definition vorhanden.	0 (0) <sup>g</sup>	p > 0,999 <sup>h</sup>
ASS	20		0 (0) <sup>g</sup>	
EARLY <sup>i</sup>				
D + ASS	283	Keine Definition für Minor und Major Blutungen.	<i>Major<sup>j</sup>:</i>	n. g.
ASS	260		0 (0) [D + ASS] 0 (0) [ASS]	
			<i>Minor<sup>j</sup>:</i>	
			n. g. [D + ASS]	
			n. g. [ASS]	
<b>Langzeitstudien</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	Definitionen siehe oben.	<i>Major<sup>d</sup>:</i>	n. g.
ASS	1649		27 (1,6) <sup>e</sup> [D + ASS] 20 (1,2) <sup>e</sup> [ASS]	
			<i>Minor<sup>d</sup>:</i>	
			117 (7,1) <sup>e</sup> [D + ASS]	
			115 (7,0) <sup>e</sup> [ASS]	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Major und Minor Blutungen (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Definition	Blutungsrate <sup>a</sup> n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
JASAP D + ASS ASS	655 639	<p><b>Major: mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatale Blutung</li> <li>- Retroperitoneale, intrakranielle, intraokulare (Funduskopie oder symptomatisch) oder spinale / intraspinale Blutung</li> <li>- Bedarf chirurgischer Intervention</li> <li>- Klinisch eindeutige Blutung, Bedarf von Transfusion (<math>\geq 4,5</math> Bluteinheiten)</li> <li>- Klinisch eindeutige Blutung, mit <math>\geq 2</math> g / dL Hämoglobinverminderung</li> </ul> <p><b>Minor (klinisch relevante oder andere Blutungen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subkutanes Hämatom <math>\geq 25</math> cm<sup>2</sup></li> <li>- Spontanes Nasenbluten <math>\geq 5</math> Minuten Dauer</li> <li>- Makrohämaturie (spontane oder <math>\geq 24</math> Stunden Dauer nach Intervention)</li> <li>- Spontane rektale Blutung</li> <li>- Zahnfleischblutung <math>\geq 5</math> Minuten</li> <li>- Blutung mit Hospitalisierungsbedarf</li> <li>- Bedarf von Transfusion (<math>&lt; 4,5</math> Bluteinheiten)</li> <li>- andere klinisch relevante oder nicht relevante Blutung nach Einschätzung des Prüfarztes</li> </ul>	<p>Major:</p> <p>26 (4,0) [D + ASS] 24 (3,8) [ASS]</p> <p>Minor:</p> <p>166 (25,3) [D + ASS] 163 (25,5) [ASS]</p>	<p>Major:</p> <p><math>p = 0,886^k</math></p> <p>Minor:</p> <p><math>p = 0,949^k</math></p>
PRoFESS D + ASS Clopidogrel	10 181 10 151	<p><b>Major hämorrhagisches Ereignis<sup>l</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische intrakranielle Blutung</li> <li>- Intraokulare Blutung, die Sehverlust verursacht</li> <li>- Blutung mit Transfusionsbedarf <math>\geq 2</math> Bluteinheiten</li> <li>- Blutung, die Hospitalisierung erfordert</li> <li>- Blutung, die zur Behinderung führt</li> </ul> <p><b>Minor hämorrhagisches Ereignis:</b> Andere als „major“, die zur Unterbrechung der Behandlung führen</p>	<p>Major<sup>m</sup>:</p> <p>425 (4,2) [D + ASS] 373 (3,7) [Clopidogrel]</p> <p>Minor:</p> <p>133 (1,3)<sup>e</sup> [D + ASS] 153 (1,5)<sup>e</sup> [Clopidogrel]</p>	<p><math>p = 0,234^f</math></p>

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Major und Minor Blutungen (Fortsetzung)

*Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.*

a: Operationalisierung der Blutungen: Extrahiert wurden Major und Minor Blutungen, falls vorhanden. Bei Studien ohne Major / Minor Definition wurden aus der Sicherheitsanalyse die unter „Blutungen“ zusammengefassten UE (entsprechend „Minor“) bzw. SUE (entsprechend „Major“) extrahiert.

b: Aus der Sicherheitsanalyse, Definition in der UE-Tabelle. Die „milden“ und „moderaten“ Blutungen wurden in der Spalte mit Blutungsraten als „Minor“ zusammengefasst.

c: Diese wurden in der Spalte mit Blutungsraten als „Major“ dargestellt.

d: Blutungen im Follow-up bis einschließlich 15 Tage nach rezidivierendem Schlaganfall oder Absetzen der Behandlung. Aus den für die Studie verfügbaren Daten ergaben sich Anhaltspunkte, dass sekundär aufgetretene intrakranielle Blutungen (z. B. nach Schlaganfall) nicht separat als UE dokumentiert, sondern als Schlaganfall erfasst wurden.

e: Prozente selbst berechnet.

f: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.

g: Angaben aus Autorenanfrage.

h: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).

i: Ergebnisse nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.

j: Im Studienbericht gab es keine Ergebnisse nach 7 Tagen Behandlung für Major Blutungen. Die Angaben in der Publikation Dengler 2010 [40] wurden als „major bleeding complications“ (Komponente des kombinierten Endpunktes erstes relevantes Ereignis) bezeichnet. Im Studienbericht ist die Bezeichnung nur „bleeding complications“. Es gibt dazu keine Definition. Zu den UE nach 7 Tagen Behandlung wurden im Studienbericht Blutungen (entsprechend „Minor“) nur separat nach Ätiologie berichtet, Zusammenfassung nicht möglich, da einige Patienten mehrere Ereignisse gehabt haben könnten.

k: p-Wert aus Fisher-Test.

l: Berichtet als Komponente des kombinierten Endpunktes Schlaganfall oder Major hämorrhagisches Ereignis.

m: Vom Prüfarzt als „Major“ klassifiziert.

ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

Die Kurzzeitstudie Chang 2006 berichtete keine Blutungen. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Dipyridamol + ASS für Major und Minor Blutungen.

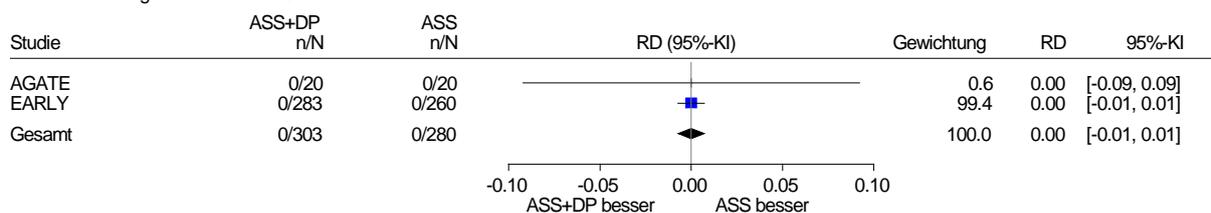
## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zu Major Blutungen sind Abbildung 17 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 18 (Langzeitstudien) zu entnehmen.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

Major Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $\text{Tau}=0$

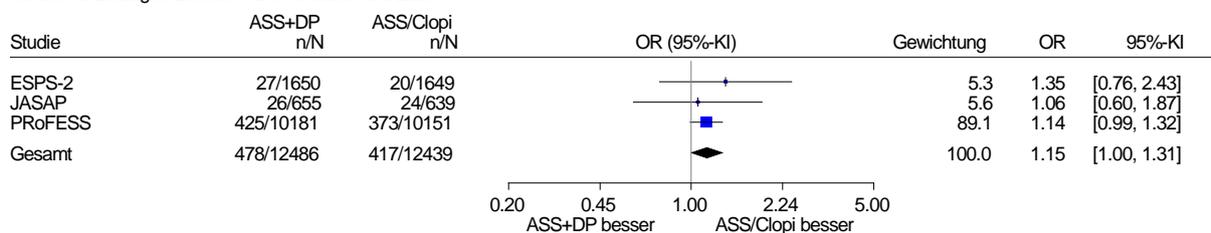
### Abbildung 17: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien

Major Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.39$ ,  $df=2$ ,  $p=0.821$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.01$ ,  $p=0.044$ ,  $\text{Tau}=0$

### Abbildung 18: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

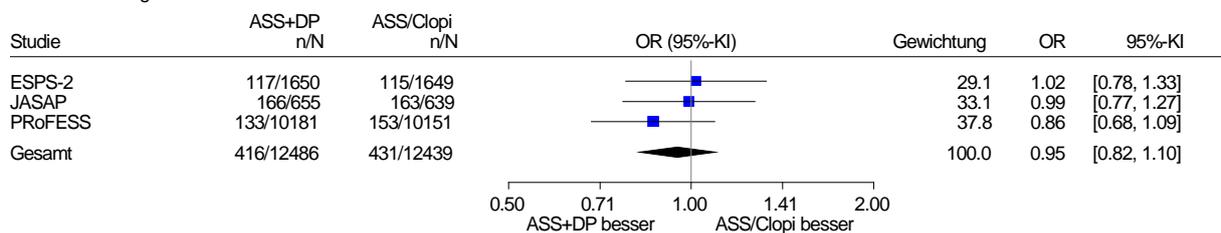
ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS wurde für die Major Blutungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien beobachtet (Abbildung 17). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ASS / Clopidogrel (Abbildung 18).

Bei den Kurzzeitstudien lagen nur für AGATE Daten zum Endpunkt Minor Blutungen vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigten (Dipyridamol + ASS versus ASS). Abbildung 19 stellt die Meta-Analyse zur Zielgröße Minor Blutung zu den Langzeitstudien dar.

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Minor Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.99$ ,  $df=2$ ,  $p=0.611$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.72,  $p=0.474$ , Tau=0

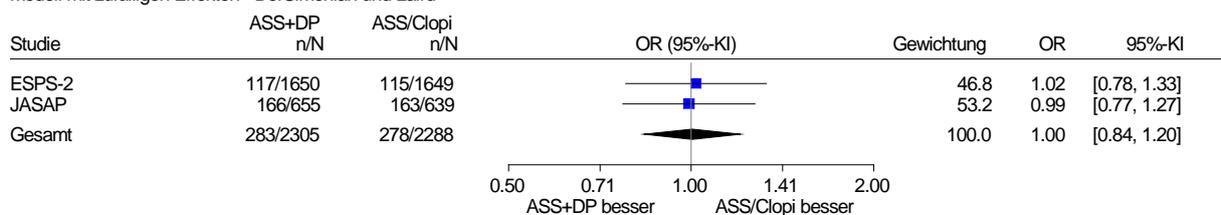
### Abbildung 19: Meta-Analyse Minor Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien - Sens

Minor Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$ ,  $p=0.887$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.04,  $p=0.968$ , Tau=0

### Abbildung 20: Meta-Analyse Minor Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne PRoFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte für die Minor Blutungen keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 19). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS, welche aufgrund der konservativeren Definition für Minor Blutungen für diese Studie (nur Ereignisse, die zur Behandlungsunterbrechung führten) erstellt wurde, zeigte ein ähnliches Ergebnis (Abbildung 20). Auch das Einzelergebnis der Studie PRoFESS zu Minor Blutungen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,234$ ).

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Major und Minor Blutungen in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte in der Kurzzeittherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich Major und Minor Blutungen. In der

Langzeittherapie zeigte sich ein Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel hinsichtlich der Major Blutungen. Für die Minor Blutungen lag kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden vor. Die Daten zur Langzeittherapie lieferten hierbei keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

### Intrakranielle Blutungen

Insgesamt lieferten 4 der 6 eingeschlossenen Studien Daten zur Zielgröße intrakranielle Blutungen. Die Ergebnisse zu intrakraniellen Blutungen sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Intrakranielle Blutungen

Vergleich Studie	N	Definition	Blutungsrate <sup>a</sup> n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudie</b>				
Chang 2006				
D + ASS	49	Keine Definition vorhanden.	n. g.	n. g.
Placebo	46			
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	Keine Definition vorhanden.	n. g. <sup>b</sup>	n. g.
Placebo	1649			
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudien</b>				
AGATE				
D + ASS	20	Keine Definition vorhanden.	0 (0) <sup>c</sup>	n. g.
ASS	20		0 (0) <sup>c</sup>	
EARLY <sup>d</sup>				
D + ASS	283	intrakranielle Blutungen, zerebrale Blutungen, hämorrhagischer Hirninfarkt, hämorrhagische Transformation bei Schlaganfall	0 (0)	n. g.
ASS	260		0 (0)	
<b>Langzeitstudien</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	Siehe oben	n. g. <sup>b</sup>	n. g.
ASS	1649			

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Intrakranielle Blutungen (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Definition	Blutungsrate <sup>a</sup> n (%)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<i>JASAP</i>				
D + ASS	652	<b>Intrakranielle Blutungen:</b> Keine weiter gehende Definition.	13 (2,0) <sup>c</sup>	HR <sup>f</sup> : 1,04 [0,48; 2,25] <sup>g</sup> ; p = 0,919
ASS	639		13 (2,0) <sup>c</sup>	
<i>PRoFESS</i>				
D + ASS	10 181	alle hämorrhagischen Schlaganfälle, intrakuläre Blutungen, andere intrakranielle Blutungen (traumatische, subdural intrakranielle, intrakranielle Tumorblutungen)	147 <sup>h</sup> (1,4)	HR <sup>i</sup> : 1,42 [1,11; 1,83] <sup>g</sup> ; p = 0,006
Clopidogrel	10 151		103 <sup>h</sup> (1,0)	
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Operationalisierung der Blutungsraten: Extrahiert wurden alle intrakraniellen Blutungen (zerebrale und sonstige intrakranielle).</p> <p>b: Aus den zur Studie verfügbaren Daten ergaben sich Anhaltspunkte, dass sekundär aufgetretene intrakranielle Blutungen (z. B. nach Schlaganfall) nicht separat als UE dokumentiert, sondern als Schlaganfall erfasst wurden.</p> <p>c: Angaben aus Publikation und Autorenanfrage.</p> <p>d: Ergebnisse nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.</p> <p>e: Im Studienbericht wurden auch zerebrale und subarachnoidale Blutungen separat angegeben; unklar, ob diese zu den intrakraniellen Blutungen mitgezählt wurden.</p> <p>f: Post hoc Cox Model Auswertung.</p> <p>g: 95 %-Konfidenzintervall.</p> <p>h: Vom Endpunktkomitee anerkannte intrakranielle Blutungen, keine Angaben zu den vom Prüfarzt berichteten Ereignissen.</p> <p>i: Aus Cox Model.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>				

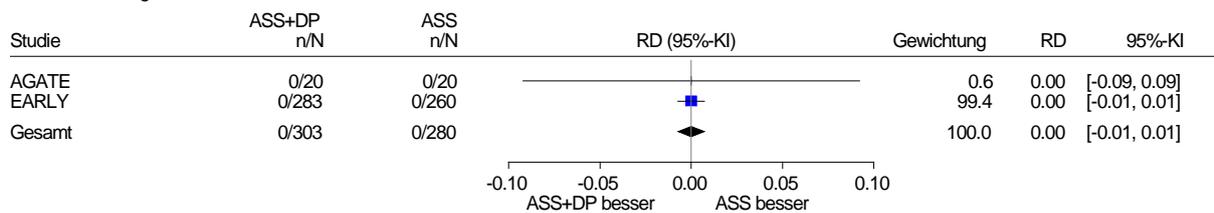
### Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

Für die placebokontrollierten Studien (Kurzzeit- und Langzeittherapie) lagen keine Daten zu intrakraniellen Blutungen vor.

### Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zu intrakraniellen Blutungen sind in Abbildung 21 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 22 (Langzeitstudien) dargestellt.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien  
Intrakranielle Blutung  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

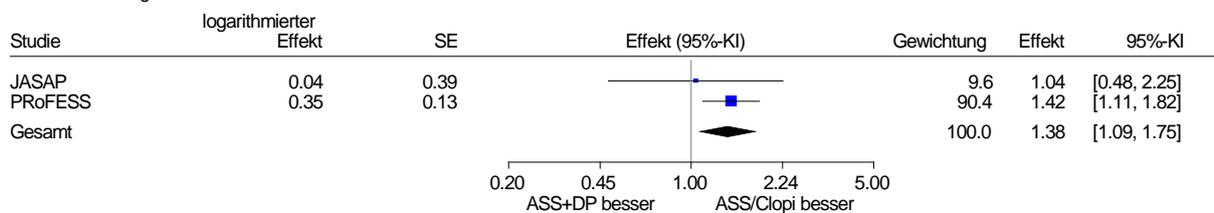


Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $\tau=0$

### Abbildung 21: Meta-Analyse intrakranielle Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien  
Intrakranielle Blutung, Effektmaß: HR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.57$ ,  $df=1$ ,  $p=0.451$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.65$ ,  $p=0.008$ ,  $\tau=0$

### Abbildung 22: Meta-Analyse intrakranielle Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

In den Kurzzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen vor (Abbildung 21). In den Langzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (Abbildung 22).

## Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS. Für den Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS beobachtet. Die Untersuchung von Effektmodifikatoren für diesen Endpunkt zeigte einen Nachweis für unterschiedliche Effekte in verschiedenen Altersgruppen. Für eine detaillierte Beschreibung und die Fazitschlussfolgerung sei hier auf Abschnitt 5.3.9 verwiesen.

### 5.3.7.2 Sonstige unerwünschte Ereignisse (gesamt, schwerwiegende und Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse)

Zum Komplex sonstige unerwünschte Ereignisse wurden Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche wegen UE separat betrachtet. Tabelle 23 liefert einen Überblick über die Einzelergebnisse dieser Endpunkte.

Tabelle 23: Ergebnisse zu UE, SUE und Abbrüchen wegen UE

Vergleich Studie	N	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
<b>Placebokontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudie</b>				
Chang 2006				
D + ASS	49	37 (76)	1 (2) <sup>b</sup>	10 (20,4)
Placebo	46	29 (63)	0 (0) <sup>b</sup>	4 (8,7)
		p = 0,221 <sup>a</sup>	p = 0,504 <sup>a</sup>	p = 0,118 <sup>a</sup>
<b>Langzeitstudie</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	1056 (64) <sup>b</sup>	n. g. <sup>d</sup>	262 (15,9) <sup>b</sup>
Placebo	1649	933 (57) <sup>b</sup>	n. g. <sup>d</sup>	127 (9,1) <sup>b</sup>
		p < 0,001 <sup>c</sup>		p < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Kurzzeitstudien</b>				
AGATE				
D + ASS	20	2 (10) <sup>b,e</sup>	0 (0)	0 (0)
ASS	20	1 (5) <sup>b,e</sup>	0 (0)	0 (0)
EARLY <sup>f</sup>				
D + ASS	283	155 (55)	14 (5)	26 (9,2) <sup>b</sup>
ASS	260	90 (35)	12 (5)	4 (1,5) <sup>b</sup>
<b>Langzeitstudien</b>				
ESPS-2				
D + ASS	1650	1056 (64) <sup>b</sup>	n. g. <sup>d</sup>	262 (15,9) <sup>b</sup>
ASS	1649	990 (60) <sup>b</sup>	n. g. <sup>d</sup>	141 (8,6) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse zu UE, SUE und Abbrüchen wegen UE (Fortsetzung)

Vergleich Studie	N	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
<i>JASAP</i>				
D + ASS	655	640 (98)	178 (27)	172 (26)
ASS	639	611 (96)	167 (26)	142 (22)
<i>PRoFESS</i>				
D + ASS	10 055	n. g. <sup>g</sup>	unklar <sup>h</sup>	1650 (16,4)
Clopidogrel	10 040	n. g. <sup>g</sup>	unklar <sup>h</sup>	1069 (10,6)
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [71]).</p> <p>b: Prozente selbst berechnet.</p> <p>c: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.</p> <p>d: Nur Anzahl der Ereignisse bekannt (Dipyridamol + ASS vs. Placebo bzw. ASS: 240 vs. 254 bzw. 247).</p> <p>e: Angaben aus Antwort auf Autorenanfrage.</p> <p>f: Ereignisse nach 7 Tagen Behandlung. Für die Sicherheitsanalyse und die Daten, welche nur aus der Publikation Dengler 2010 [40] extrahiert werden konnten, wurde nur die „as treated“ Population bewertet / berichtet, in der 14 Patienten mit falscher Medikationseinnahme nach eingenommener Behandlung und nicht wie randomisiert ausgewertet wurden.</p> <p>g: In der Studie wurden nur die UE vollständig erfasst, die zur permanenten oder dauerhaften Unterbrechung der Behandlung führten, die UE-Gesamtrate wurde nur für die japanischen Studienteilnehmer berichtet.</p> <p>h: Dateninkonsistenz im Studienbericht: Bezogen auf die randomisierte Population waren es 2749 (27,0 %) und 2724 (26,8 %) SUE, bezogen auf die Safety Population 2359 (23,5 %) und 2478 (24,7 %) SUE; die große Differenz der Daten entspricht nicht der Zahl der randomisierten Patienten, die nicht in die Safety Population aufgenommen wurden.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht gegeben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>				

### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

Insgesamt berichteten 5 der 6 Studien des Studienpools UE-Gesamtraten. In einer Studie (PRoFESS) wurden für einen Großteil der Studienpopulation nur UE erhoben, die zum Abbruch führten, weshalb diese Daten hier nicht einfließen konnten.

### Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Gesamtraten. Der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS.

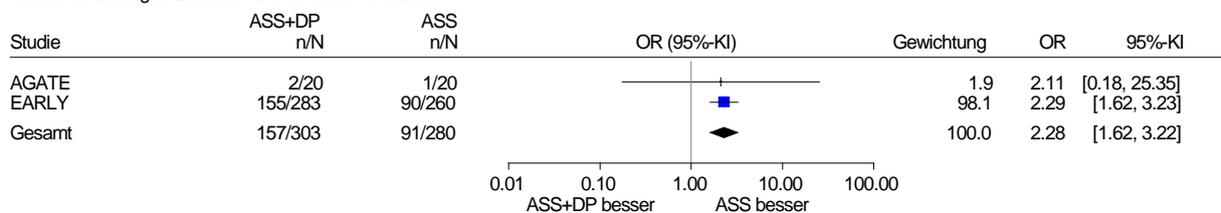
## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zu UE-Gesamtraten sind Abbildung 23 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 24 (Langzeitstudien) zu entnehmen.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



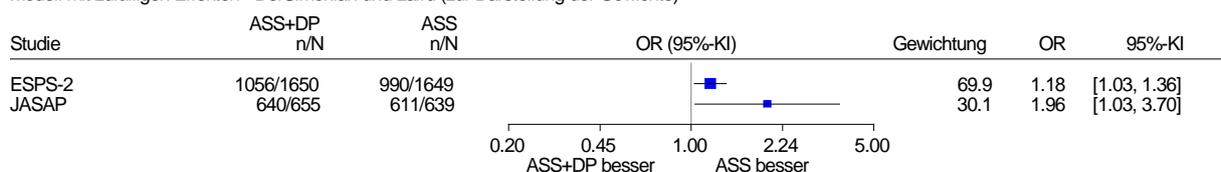
### Abbildung 23: Meta-Analyse UE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Langzeitstudien

UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



### Abbildung 24: Meta-Analyse UE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS ergab sich für die UE-Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien zuungunsten von Dipyridamol + ASS (Abbildung 23). Die Meta-Analyse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS (2 Langzeitstudien) war zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden ( $p < 0,2$ , Abbildung 24). Beide Einzelstudien zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS, sodass keine weitere Untersuchung der Heterogenität notwendig war.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. In der Langzeittherapie zeigte sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie einen Beleg für

einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

### Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

Für die SUE-Gesamtraten lagen Daten aus 5 der 6 eingeschlossenen Studien vor. Für eine Studie (ESPS-2) war nur die Anzahl der Ereignisse, nicht jedoch die Ereignisraten verfügbar. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Abschnitt 5.3.1 zu entnehmen und ergab für diesen Endpunkt bei einer Studie (PRoFESS) ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird.

### Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo beobachtet. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 konnten keine Daten zu SUE-Gesamtraten verwendet werden, da nur Ereigniszahlen verfügbar waren. Diese zeigten mit SUE-Ereigniszahlen von 240 und 254 (Dipyridamol + ASS und Placebo) ein vergleichbares Niveau.

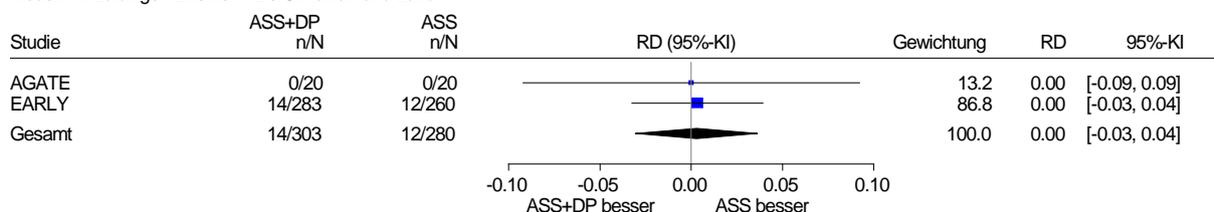
### Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße SUE-Gesamtraten zu den Kurzzeit- (Abbildung 25) und Langzeitstudien (Abbildung 26).

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.947$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.17$ ,  $p=0.866$ ,  $Tau=0$

Abbildung 25: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS in den Kurzzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Abbildung 25).

Hinsichtlich der Ergebnisse der Langzeitstudien zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für eine eingeschlossene Studie (PRoFESS) als hoch bewertet, da eine Dateninkonsistenz im Studienbericht vorlag: Bezogen

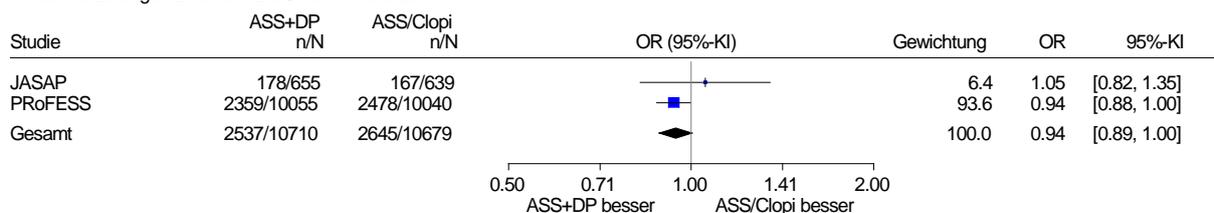
auf die randomisierte Population und die Safety Population ergaben sich unterschiedliche SUE-Raten. Die große Differenz zwischen diesen Raten ließ sich nicht mit der Zahl der randomisierten Patienten, die nicht in die Safety Population aufgenommen wurden, erklären (Daten zur randomisierten Population: 2749 [27,0 %] D + ASS und 2724 [26,8 %] Clopidogrel; Daten zur Safety Population: 2359 [23,5 %] D + ASS und 2478 [24,7 %] Clopidogrel).

Bei der vorliegenden Datenlage wurden Analysen mit beiden Daten berechnet. Diese erbrachten jeweils zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUE-Gesamtraten (Abbildung 26 und Abbildung 27). Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch zu den oben beschriebenen Daten für Major und intrakranielle Blutungen (jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol + ASS). Zwar ist davon auszugehen, dass diese Blutungsereignisse den SUE zuzurechnen sind, für die Gesamtrate liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten eine Major Blutung, während ca. 25 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten.

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

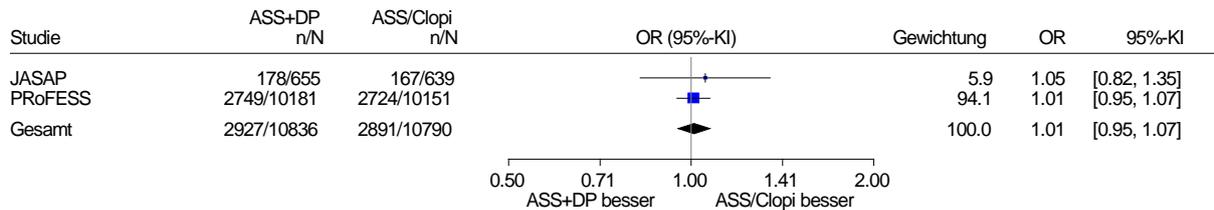


Heterogenität:  $Q=0.85$ ,  $df=1$ ,  $p=0.356$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.85,  $p=0.064$ , Tau=0

Abbildung 26: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Safety Population PRoFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien - Sens  
SUE  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.12$ ,  $df=1$ ,  $p=0.730$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.36$ ,  $p=0.717$ ,  $\tau=0$

### Abbildung 27: Meta-Analyse SUE-Gesamtraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, randomisierte Population PRoFESS

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich zu ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS. Die Daten zur Langzeittherapie erbrachten hierbei auch keinen Nachweis dafür, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist.

## Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Alle 6 Studien des Studienpools berichteten UE-Abbruchraten.

## Ergebnisse der placebokontrollierten Studien

In der Kurzzeitstudie Chang 2006 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Abbruchraten. Der Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS.

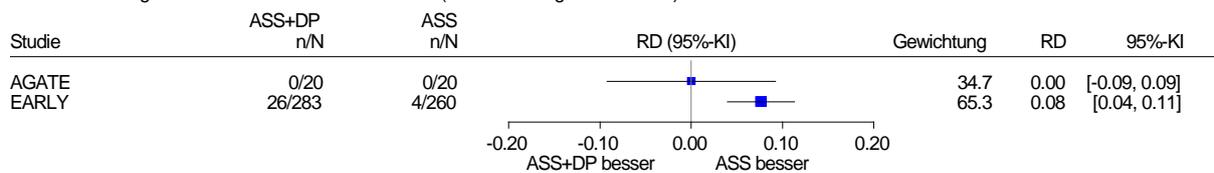
## Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien

Die Meta-Analysen zu UE-Abbruchraten sind Abbildung 28 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 29 (Langzeitstudien) zu entnehmen.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Heterogenität:  $Q=2.36$ ,  $df=1$ ,  $p=0.124$ ,  $I^2=57.7\%$ 

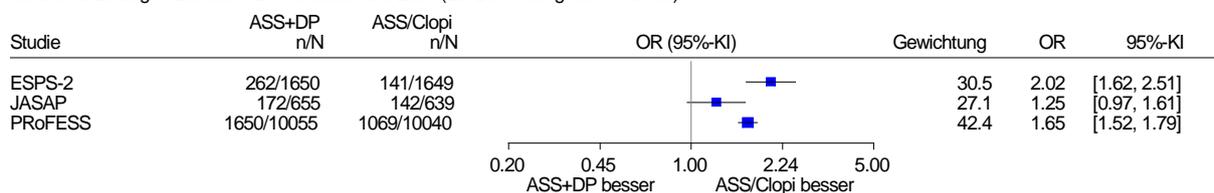
### Abbildung 28: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Heterogenität:  $Q=7.96$ ,  $df=2$ ,  $p=0.019$ ,  $I^2=74.9\%$ 

### Abbildung 29: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Beide Meta-Analysen (Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS bzw. Dipyridamol + ASS mit ASS / Clopidogrel in Kurzzeit- bzw. Langzeitstudien) erbrachten ein heterogenes Ergebnis ( $p < 0,2$ ), sodass kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 28 und Abbildung 29).

Für den Vergleich der Kurzzeitstudien ist hierbei die Betrachtung der Einzelergebnisse zielführend, da es sich nur um einen Pool von 2 Studien handelte. In der sehr kleinen Studie AGATE trat kein Ereignis auf. Für die Studie EARLY zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS. Insgesamt kann dies als Anhaltspunkt für einen Nachteil von Dipyridamol + ASS angesehen werden.

Hinsichtlich der Langzeitstudien zeigten 2 der 3 Studien (ESPS-2 und PRoFESS) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS. Eine Studie lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis (JASAP), der Punktschätzer zeigte hier jedoch ebenfalls einen Nachteil von Dipyridamol + ASS. Die Datenlage wurde insgesamt als Nachweis für eine Unterlegenheit von Dipyridamol + ASS angesehen.

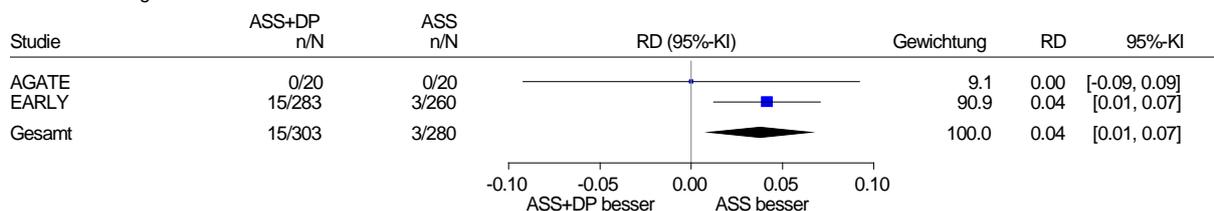
### Sensitivitätsanalyse ohne Studienabbrüche wegen Kopfschmerzen

Kopfschmerzen zu Behandlungsbeginn stellen eine Nebenwirkung von Dipyridamol + ASS dar, die zum Therapieabbruch führen kann und für die spezifische Dosierungsschemata in der Fachinformation beschrieben sind [20]. Es erscheint daher sinnvoll, die o. g. Resultate zu UE-Abbruchraten dahin gehend zu untersuchen, ob die Effekte maßgeblich von Kopfschmerzereignissen beeinflusst wurden. Hierzu wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche nur die UE-Abbruchraten berücksichtigten, die nicht aufgrund von Kopfschmerz zustande kamen. Untersucht wurden die statistisch signifikanten Resultate mit folgendem Ergebnis:

Für den Placebovergleich der Langzeitstudie ESPS-2 ergab sich nach Abzug der kopfschmerzbedingten Abbrüche immer noch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (D + ASS: 129 / 1650, Placebo: 88 / 1649,  $p = 0,005$ , eigene Berechnung, exakter Fisher-Test).

Die Meta-Analysen zu UE-Abbruchraten ohne Kopfschmerz für die aktivkontrollierten Studien sind in Abbildung 30 (Kurzzeitstudien) und Abbildung 31 (Langzeitstudien) dargestellt.

ASS+Dipyridamol vs. ASS - Kurzzeitstudien - Sens  
Abbruch wegen UE - ohne Kopfschmerzen  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

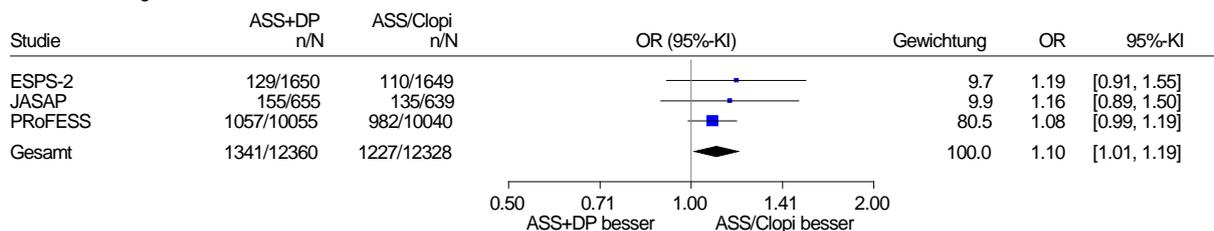


Heterogenität:  $Q=0.71$ ,  $df=1$ ,  $p=0.400$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.66,  $p=0.008$ ,  $\tau=0$

Abbildung 30: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Kurzzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien - Sens  
Abbruch wegen UE - ohne Kopfschmerzen  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.56$ ,  $df=2$ ,  $p=0.754$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.28,  $p=0.023$ ,  $Tau=0$

Abbildung 31: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz

ASS: Acetylsalicylsäure, Clopi: Clopidogrel, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Beide Sensitivitätsanalysen erbrachten einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (Vergleich gegenüber ASS bzw. ASS / Clopidogrel in Kurzzeit- bzw. Langzeitstudien, Abbildung 30 und Abbildung 31).

Zusammenfassend zeigten die Sensitivitätsanalysen damit keine qualitativ von der Gesamtanalyse unterschiedlichen Ergebnisse. Zwar war ein Großteil der Abbrüche wegen UE auf Kopfschmerzereignisse zurückzuführen, dies beeinträchtigte jedoch nicht die Grundtendenz der Analysen. Die Fazitaussagen zu diesem Endpunkt werden somit auf Basis der Gesamtanalysen ermittelt.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend lag zur Zielgröße Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden in der Kurzzeittherapie vor. In der Langzeittherapie ergab sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Für die Kurzzeittherapie wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS im Vergleich zu ASS beobachtet. Die Resultate zur Langzeittherapie zeigten einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel, bei dem die Datenlage auch keinen Nachweis dafür lieferte, dass der Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen ist. Eine Sensitivitätsanalyse der hinweis- und belegleitenden Ergebnisse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz erbrachte konsistente Resultate und änderte daher die Fazitaussage nicht.

### 5.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen ein Instrument zur Erhebung von Lebensqualität, den EuroQol (EQ-5D). Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

**EuroQol (EQ-5D)**

Für den EQ-5D lagen Daten aus der Langzeitstudie PRoFESS vor. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Abschnitt 5.3.1 zu entnehmen und ergab für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Die Ergebnisse zum EQ-5D sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: EuroQol: EQ-5D

Vergleich Studie	N	Wert bei Baseline	Wert bei Studienende <sup>a</sup> Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied Test minus Kontrolle
<b>Aktivkontrolliert</b>				
<b>Langzeitstudie</b>				
PRoFESS				
D + ASS	8482 <sup>b</sup>	n. g. <sup>c</sup>	0,80 (0,24)	p = 0,007 <sup>d</sup>
Clopidogrel	8545 <sup>b</sup>	n. g. <sup>c</sup>	0,81 (0,24)	
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Der „gewichtete“ Score 1 entspricht der besten und -0,59 der schlechtesten Lebensqualität.				
b: Patienten mit Skalenerhebung am Studienende.				
c: Die Skala wurde erst ein Jahr nach Studienanfang erstmals erhoben.				
d: t-Test, eigene Berechnung.				
ASS: Acetylsalicylsäure; D + ASS: Dipyridamol 400 mg + ASS 50 mg; EQ-5D: EuroQol; N: ausgewertete Population; n. g.: nicht gegeben; SD: Standardabweichung.				

Die Ergebnisse der Langzeitstudie PRoFESS lieferten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Clopidogrel für den EQ-5D zuungunsten von Dipyridamol + ASS. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde (ausgewertete Population im Verhältnis zu den Randomisierten: D + ASS: 8482 von 10 181, 17 % fehlend; Clopidogrel: 8545 von 10 151, 16 % fehlend).

Bei der vorliegenden Datenlage zum EQ-5D (Daten aus einer Studie, hohes Verzerrungspotenzial) ist eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt nicht möglich. Daher ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### 5.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (z. B.  $\leq 65$  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

Zur Operationalisierung dieser Faktoren siehe Tabelle 2. Bis auf die Vorbehandlung, zu der keine relevanten Daten verfügbar waren, lagen für alle Faktoren Daten in den Studien vor, zumeist jedoch nur für eine Studie.

Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten und Ergebnisse.

Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Vergleich, immer nur Einzelstudien verfügbar (Studiename)	Ergebnis Interaktionstest <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b>	Tödlicher Schlaganfall	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,414 2: p = 0,209
	Nicht-tödlicher Schlaganfall	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,371 2: p = 0,634
	Ischämischer Schlaganfall	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,290
	Gesamtmortalität	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,395 2: p = 0,227
	Vaskulärer Tod	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,829 2: <b>p = 0,200<sup>b</sup>; OR [95 %-KI]: ♂0,85 [0,60; 1,21], ♀1,21 [0,81; 1,80]</b>
	Major hämorrhagisches Ereignis	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	p = 0,537
	Intrakranielle Blutungen	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	p = 0,758
<b>Alter</b>	Tödlicher Schlaganfall (< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,478 2: p = 0,545
	Nicht-tödlicher Schlaganfall (< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	1: p = 0,868 2: <b>p = 0,166<sup>b</sup>; OR [95 %-KI]: &lt; 60: 1,05 [0,58; 1,92], ≥ 60: 0,66 [0,51; 0,85]</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Vergleich, immer nur Einzelstudien verfügbar (Studiename)	Ergebnis Interaktionstest <sup>a</sup>
<b>Alter (Fortsetzung)</b>	Ischämischer Schlaganfall (< 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,623
	Gesamtmortalität (< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	<b>1: p = 0,069<sup>c</sup>; OR [95 %-KI]: &lt; 60: 0,38 [0,15; 1,00], ≥ 60: 0,96 [0,77; 1,19]</b> 2: p = 0,564
	Vaskulärer Tod (< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	<b>1: p = 0,043<sup>c</sup>; OR [95 %-KI]: &lt; 60: 0,26 [0,07; 0,95], ≥ 60: 1,02 [0,77; 1,33]</b> 2: p = 0,485
	Major hämorrhagisches Ereignis (< 65; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	p = 0,206
	Intrakranielle Blutungen (< 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	<b>p = 0,047<sup>d</sup>; HR [95 %-KI]: &lt; 65: 2,08 [1,39; 3,13], ≥ 65 und &lt; 75: 1,16 [0,74; 1,82], ≥ 75: 1,01 [0,63; 1,63]</b>
	UE-Gesamtraten (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,626
	SUE-Gesamtraten (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,407
	Abbrüche wegen UE (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,888

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Vergleich, immer nur Einzelstudien verfügbar (Studiename)	Ergebnis Interaktionstest <sup>a</sup>
<b>Beginn der Behandlung</b>	Ischämischer Schlaganfall ( $\leq 1$ Monat; $> 1$ bis $\leq 3$ Monate; $> 3$ bis $\leq 6$ Monate)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,622
	Major hämorrhagisches Ereignis ( $\leq 10$ Tage; $> 10$ Tage)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	p = 0,694
	Intrakranielle Blutungen ( $\leq 10$ Tage; $> 10$ Tage)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	p = 0,918
<b>Ätiologie und Schweregrad</b>	Tödlicher Schlaganfall (A. mRS 0–2, 3–5; B. Indexereignis: TIA, Schlaganfall; C. Risikofaktor: Vorhofflimmern ja / nein)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	A-1: p = 0,691 A-2: p = 0,894 <b>B-1: p = 0,104<sup>e</sup>; OR [95 %-KI]: TIA: 4,75 [0,55; 40,83], Schlaganfall: 0,77 [0,48; 1,23]</b> B-2: p = 0,971 C-1: p = 0,527 C-2: p = 0,517
	Nicht-tödlicher Schlaganfall (A. mRS 0–2, 3–5; B. Indexereignis: TIA, Schlaganfall; C. Risikofaktor: Vorhofflimmern ja / nein)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	<b>A-1: p = 0,177<sup>e</sup>; OR [95 %-KI]: 0–2: 0,66 [0,49; 0,91], 3–5: 0,46 [0,30; 0,71]</b> A-2: p = 0,341 B-1: p = 0,660 B-2: p = 0,303 C-1: p = 0,846 C-2: p = 0,787

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppen-merkmal / Effektmodifikator	Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Vergleich, immer nur Einzelstudien verfügbar (Studiename)	Ergebnis Interaktionstest <sup>a</sup>
<b>Ätiologie und Schweregrad (Fortsetzung)</b>	Ischämischer Schlaganfall (1. mRS 0–2, 3–5; 2. Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	1: p = 0,688 2: p = 0,507
	Gesamtmortalität (A. Indexereignis: TIA, Schlaganfall; B. Risikofaktor: Vorhofflimmern ja / nein)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	A-1: p = 0,787 A-2: p = 0,422 B-1: p = 0,552 B-2: p = 0,938
	Vaskulärer Tod (A. Indexereignis: TIA, Schlaganfall; B. Risikofaktor: Vorhofflimmern ja / nein)	1. Langzeitstudie D + ASS vs. Placebo (ESPS-2) 2. Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (ESPS-2)	A-1: p = 0,693 A-2: p = 0,965 B-1: p = 0,836 B-2: p = 0,547
	Major hämorrhagisches Ereignis (1. mRS 0–2, 3–5; 2. Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	1: p = 0,317 2: p = 0,977
	Intrakranielle Blutungen (1. mRS 0–2, 3–5; 2. Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. Clopidogrel (PRoFESS)	1: p = 0,985 2: p = 0,931
	UE-Gesamtraten (Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,269
	SUE-Gesamtraten (Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	p = 0,313

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbare Endpunkte (Operationalisierung)	Vergleich, immer nur Einzelstudien verfügbar (Studiename)	Ergebnis Interaktionstest <sup>a</sup>
<b>Ätiologie und Schweregrad (Fortsetzung)</b>	Abbrüche wegen UE (Risikofaktor: Rauchen ja / nein)	Langzeitstudie D + ASS vs. ASS (JASAP)	<b>p = 0,143<sup>b</sup>; OR [95 %-KI]: ja: 1,47 [1,05; 2,05], nein: 1,00 [0,67; 1,47]</b>
<p>a: Fett gedruckt falls <math>p \leq 0,20</math>. Dann auch Angabe der Effekte in den Subgruppen.</p> <p>b: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die zu einem größeren Studienpool für diesen Endpunkt gehörte und nicht primär bestimmend für den Gesamteffekt war, nicht fazitrelevant.</p> <p>c: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20 (Gesamtmortalität) und p-Wert <math>\leq 0,05</math> (vaskulärer Tod), insgesamt Nachweis für unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die alleine Daten zu diesem Endpunkt lieferte. Es war jedoch für diese Subgruppendefinition unklar, ob die Altersgruppen prädefiniert waren oder posthoc eingeteilt wurden. Hieraus ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial für dieses Ergebnis, weshalb zusammenfassend die Gesamtaussage nicht geändert wurde.</p> <p>d: p-Wert <math>\leq 0,05</math>, Nachweis für unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die für das Gesamtergebnis zum Endpunkt primär effektbestimmend war, fazitrelevant, siehe weitere Diskussion im Text.</p> <p>e: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die alleine Daten zu diesem Endpunkt lieferte und primär bestimmend für den Gesamteffekt war. Die Einzelergebnisse der Subgruppen ergaben jedoch jeweils qualitativ gleichwertige und zum Gesamteffekt passende Resultate (nicht statistisch signifikant bzw. statistisch signifikant), daher keine Änderung der Gesamtaussage.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; D: Dipyridamol; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mRS: modifizierte Rankin-Skala; OR: Odds Ratio; TIA: transitorisch ischämische Attacke; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>			

Wie in Tabelle 25 dargestellt, zeigten sich für den Großteil der verfügbaren Daten keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Anhaltspunkte oder Nachweise für unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch bis auf eine Ausnahme aus verschiedenen Gründen nicht als fazitrelevant anzusehen. Die jeweiligen Begründungen hierfür sind den Fußnoten in Tabelle 25 zu entnehmen.

Eine Ausnahme betraf ein Resultat, welches fazitrelevante Änderungen zur Folge hatte. Es handelte sich um ein Subgruppenergebnis zum Alter für den Endpunkt intrakranielle Blutungen (Alterseinteilung: < 65;  $\geq$  65 bis < 75 Jahre;  $\geq$  75 Jahre) in der Langzeitstudie im Vergleich zu Clopidogrel (PRoFESS). In der Studie wurde ein p-Wert von 0,047 für den Interaktionstest über alle 3 Gruppen angegeben.

Die eigene Subgruppenanalyse ergab einen p-Wert von 0,046 für den Interaktionstest, basierend auf den aggregierten Daten der 3 Subgruppen. Getrennte Paarvergleiche der Subgruppen < 65 und  $\geq$  65 bis < 75 Jahre sowie  $\geq$  65 bis < 75 Jahre und  $\geq$  75 Jahre ergaben p-Werte von 0,059 und 0,678 (OR [95 %-KI]: < 65: 2,08 [1,39; 3,12],  $\geq$  65 und < 75: 1,16 [0,74; 1,82],  $\geq$  75: 1,01 [0,63; 1,62]), sodass nur für die Gruppe < 65 Jahre von einem Nachweis dafür ausgegangen werden konnte, dass der Effekt von denen der anderen Altersgruppen unterschiedlich war. Da die Studie für den Endpunkt wesentlichen Einfluss auf den Gesamteffekt hatte (siehe Abbildung 22) und keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bestanden, ergab sich zusammenfassend ein geteiltes Fazit für den Endpunkt intrakranielle Blutungen in der Langzeittherapie im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Gesamtdatenlage erbrachte hier einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS und damit einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS (Abbildung 22, Abschnitt 5.3.7.1). Aufgrund der o. g. Datenlage zur Effektmodifikation in Altersklassen lässt sich schlussfolgern, dass dieser Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS auf die Altersgruppe < 65 Jahre beschränkt ist.

### **5.3.10 Zusammenfassung der Beleglage**

Tabelle 26 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage für die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt													
Vergleich Studie	Gesamtmortalität	vaskulär bedingte Mortalität	tödlicher Schlaganfall	vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	nicht-tödlicher Schlaganfall	TIA	Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses (1. MMSE, 2. mRS, 3. NIHSS)	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	Hospitalisierung	1. Major Blutungen, 2. Minor Blutungen, 3. intrakranielle Blutungen	1. UE, 2. SUE, 3. Abbrüche wegen UE	gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<b>Dipyridamol + ASS vs. Placebo</b>													
<b>Kurzzeitstudie</b>													
<b>Chang 2006</b>	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	–	–	–	–	–	–	1. (↔) 2. (↔) 3. (↔)	–	
<b>Langzeitstudie</b>													
<b>ESPS-2</b>	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	D + ASS↑	D + ASS↑	–	(↔)	–	1. D + ASS↓ 2. D + ASS↓ 3. –	1. D + ASS↓ 2. – 3. D + ASS↓	–	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunkt	Gesamtmortalität	vaskulär bedingte Mortalität	tödlicher Schlaganfall	vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	nicht-tödlicher Schlaganfall	TIA	Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses (1. MMSE, 2. mRS, 3. NIHSS)	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	Hospitalisierung	1. Major Blutungen, 2. Minor Blutungen, 3. intrakranielle Blutungen	1. UE, 2. SUE, 3. Abbrüche wegen UE	gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Dipyridamol + ASS vs. ASS</b>												
<b>Kurzzeitstudien</b>												
<b>AGATE EARLY</b>	↔	↔	↔	↔	(↔)	(↔)	1. – 2. (↔) 3. *	(↔)	(↔)	1. ↔ 2. (↔) 3. ↔	1. D + ASS↓↓ 2. ↔ 3. D + ASS↓	–
<b>Dipyridamol + ASS vs. ASS / Clopidogrel</b>												
<b>Langzeitstudien</b>												
<b>ESPS-2 JASAP PRoFESS</b>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	1. * 2. (↔) 3. –	↔	(↔)	1. D + ASS↓↓ 2. ↔ 3. D + ASS↓↓ <sup>a</sup>	1. D + ASS↓↓ 2. ↔ 3. D + ASS↓↓	*

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

a: Beleg gilt aufgrund von Effektmodifikation nur für Population < 65 Jahre.

↔: Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

(↔): Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage (in der Regel eine Studie).

–: Keine Daten vorhanden.

\*: Eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

D + ASS↑↑ bzw. D + ASS↓↓: Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden von Dipyridamol + ASS.

D + ASS↑ bzw. D + ASS↓: Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden von Dipyridamol + ASS.

MMSE: Mini Mental State Examination; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Dipyridamol + ASS in der Sekundärprävention bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA. In diesem Rahmen waren insbesondere 2 Fragen von Interesse:

- Hat die Wirkstoffkombination Dipyridamol + ASS einen Nutzen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?
- Hat die Wirkstoffkombination Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen antithrombotischen Behandlungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Der sich daran anschließende Abschnitt 6.4 stellt die wesentlichen Themenkomplexe der Anhörung zusammen. Dabei werden zunächst die bereits in den Abschnitten 6.1 bis 6.3 aufgegriffenen Punkte aus den Stellungnahmen aufgeführt und weitere Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht ebenfalls adressiert wurden, diskutiert.

### 6.1 Ergebnisse der Nutzenbewertung

Die Ergebnisse zu Nutzen- und Schadenaspekten wurden getrennt nach Kurzzeit- und Langzeitstudien (länger als 3 Monate) sowie nach Placebo- und aktiver Kontrolle dargestellt.

#### 6.1.1 Kurzzeitanwendung

Den Informationspool für die Kurzzeitanwendung der Kombination Dipyridamol + ASS stellten die aktivkontrollierten (ASS) Studien AGATE und EARLY und die placebo-kontrollierte Studie Chang 2006 dar. Insgesamt lieferten die Studien relevante Daten zur Anwendung über maximal 30 Tage, da von der EARLY-Studie nur die Ergebnisse der Initialphase über 7 Tage für den Bericht relevant waren. Ziel der Studie Chang 2006 war die Untersuchung der Inzidenz von Kopfschmerz unter Dipyridamol + ASS, während AGATE den Effekt auf Parameter der Thrombozytenfunktion untersuchte und bei EARLY für die Initialphase keine konkreten Kriterien definiert waren.

Die Ergebnisse der Kurzzeitstudien boten keinerlei Belege dafür, dass Dipyridamol + ASS im Vergleich zu Placebo oder ASS allein einen Effekt auf Endpunkte wie Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, die Rate tödlicher Schlaganfälle oder auf die Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle, der Infarkte oder TIA hatte. Gleiches traf für die Sicherheitsparameter Major, Minor und intrakranielle Blutungen im Aktivvergleich sowie auf UE, SUE und Abbrüche wegen UE im Placebovergleich, gegenüber ASS nur für SUE zu. Allein aufgrund der Größe und Laufzeit der Studien war dies jedoch auch nicht zu erwarten.

Die Untersuchungen erlaubten dagegen einige Aussagen zur Verträglichkeit der Kombination Dipyridamol + ASS zu Beginn der Behandlung. So fand sich in der Meta-Analyse der Daten der Studien AGATE und EARLY der Beleg für eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse unter Dipyridamol + ASS im Vergleich zu ASS allein. Die Datenlage wurde dabei ganz überwiegend von den Ergebnissen der EARLY-Studie bestimmt. Diese lieferten weitere Informationen über die Art der unerwünschten Ereignisse in der Frühphase der Behandlung. So waren an den ersten 7 Tagen Kopfschmerzen (30 % vs. 6 %), Übelkeit (8 % vs. 1 %) und Erbrechen (5 % vs. 1 %) unter der Kombination Dipyridamol + ASS signifikant häufiger als unter ASS allein [40]. Diese unerwünschten Wirkungen bilden die typischen Nebenwirkungen von Dipyridamol ab [20] und dürften ursächlich auf diese Komponente der Kombination zurückzuführen sein. Die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in der EARLY-Studie unter Dipyridamol + ASS ebenfalls signifikant häufiger als unter ASS allein (9 % vs. 2 %). Eine Meta-Analyse mit den Daten der AGATE-Studie (keine Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse) ergab eine hohe Heterogenität der Daten, da in der AGATE-Studie keinerlei Studienabbrüche auftraten. Die Fazitaussage zu diesem Endpunkt (Hinweis auf einen größeren Schaden) basierte somit hauptsächlich auf dem Ergebnis der dominierenden Studie EARLY.

### **6.1.2 Langzeitanwendung**

Den Informationspool für die Langzeitanwendung der Kombination Dipyridamol + ASS stellten die aktivkontrollierten Studien JASAP (vs. ASS über 52 bis 124 Wochen) und PRoFESS (vs. Clopidogrel über im Mittel 2,5 Jahre) dar sowie die mehrarmige ESPS-2-Studie (über 2 Jahre), die den Vergleich gegenüber Placebo und ASS ermöglichte.

#### **6.1.2.1 Placebovergleich**

Zusammengefasst fand sich als wesentlicher Befund unter Dipyridamol + ASS im Placebovergleich der Hinweis auf eine Reduktion nicht-tödlicher Schlaganfälle (8,3 % vs. 13,8 %) und von TIA (10,4 % vs. 16,2 %). Gleichzeitig fand sich kein Beleg für einen Einfluss auf Endpunkte wie Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität oder auf die Rate tödlicher Schlaganfälle. Die Reduktion des kombinierten Endpunktes Tod oder Schlaganfall (17,3 % vs. 22,9 %) war im Wesentlichen auf die Verminderung der Schlaganfallrate zurückzuführen.

Diesen Hinweisen auf einen Nutzen standen auf der Schadenseite Hinweise auf einen Schaden aufgrund einer Zunahme von Major und Minor Blutungen (1,6 % vs. 0,4 %; 7,1 % vs. 4,1 %) gegenüber. Die höhere Rate unerwünschter Ereignisse (64 % vs. 57 %) war durch die Zunahme von Kopfschmerzen (38 % vs. 32 %), Magen-Darm-Störungen (33 % vs. 28 %) und Blutungen (8,7 % vs. 4,5 %) bedingt. Es gab auch einen Hinweis darauf, dass unter Dipyridamol + ASS Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse häufiger waren als unter Placebo (15,9 % vs. 7,7 %), wobei wiederum Kopfschmerzen (8,1 % vs. 2,4 %), Magen-Darm-Störungen (7,0 % vs. 3,6 %) und Blutungen (1,3 % vs. 0,3 %) als Abbruchursache dominierten. Eine Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche aufgrund von Kopfschmerzen erbrachte kein qualitativ von der Gesamtanalyse unterschiedliches Ergebnis, sodass der

gefundene Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS nicht allein auf ein vermehrtes Auftreten von Kopfschmerzen zurückzuführen ist.

### **6.1.2.2 Aktivvergleich**

Beim Vergleich von Dipyridamol + ASS mit aktiven Komparatoren ergaben sich die Fragen, ob die Ergebnisse der Studien mit aktiven Komparatoren zusammengefasst werden können, ob und welche Bedeutung die Heterogenität der Ergebnisse für die Übertragbarkeit auf ASS allein als Komparator hat und wie und ob die heterogenen Ergebnisse von JASAP und ESPS-2 jeweils mit ASS als Komparator zu erklären sind.

### **Zusammenfassung der Studien mit aktivem Komparator**

Für den Aktivvergleich wurden in der Meta-Analyse die Ergebnisse der Studien mit ASS als Komparator (ESPS-2 und JASAP) und mit Clopidogrel als Komparator (PRoFESS) zusammengefasst. Dies erschien gerechtfertigt, da keine Hinweise darauf vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden [21]. Basis dieser Einschätzung sind die Ergebnisse der CAPRIE-Studie [72], in der Clopidogrel (75 mg täglich) und ASS (325 mg täglich) in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei symptomatischer peripherer Verschlusskrankheit miteinander verglichen wurden und in der prädefinierten und stratifizierten Subgruppe der Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall kein Zusatznutzen für Clopidogrel gegenüber ASS im Sinne einer Reduktion vaskulärer Ereignisse belegt werden konnte und in der zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS bei den Raten schwerer gastrointestinaler oder anderer Blutungskomplikationen zu finden waren.

Die Vorgehensweise, verschiedene Thrombozytenaggregationshemmer und / oder auch Klassen von Thrombozytenaggregationshemmern als gemeinsamen Komparator bei vergleichenden Bewertungen zusammenzufassen, ist nicht unüblich und wurde in mehreren systematischen Reviews verfolgt [73-76]. Insbesondere die Arbeitsgruppe der Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration wertet in ihren mehrfach publizierten und aktualisierten Meta-Analysen zur Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmern bei vaskulären Erkrankungen pharmakologisch unterschiedliche Substanzen gemeinsam aus [13,77,78]. Sie führt auch separate Analysen für die einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer durch; diese ergeben im indirekten Vergleich und auch im Test auf Heterogenität keinen Anhalt dafür, dass sich die Ergebnisse für die Thrombozytenaggregationshemmer wesentlich voneinander unterscheiden, und auch nicht dafür, dass die Ergebnisse speziell für ASS von denen für andere Thrombozytenaggregationshemmer unterschiedlich sind. Die Sicherheit dieser Aussage bzw. die Übertragbarkeit auf Clopidogrel wird jedoch dadurch limitiert, dass sie nicht auf Daten aus direkten Vergleichen beruht bzw. dass Clopidogrel nicht in die indirekten Vergleiche einging. Zudem untersucht die ATT-Gruppe die Daten für Thrombozytenaggregationshemmer zur Prävention schwerer vaskulärer Ereignisse (Todesfälle, Infarkte oder Schlaganfälle) bei Patienten mit unterschiedlichen vaskulären Erkrankungen oder hohem Risiko für Gefäßereignisse und nicht speziell bei Patienten nach

Schlaganfall oder TIA. Deshalb ist zu diskutieren, ob die Zusammenfassung von Clopidogrel und ASS als aktive Komparatoren für den Vergleich mit Dipyridamol + ASS zu Problemen bei der Interpretation der Ergebnisse führt – insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit auf ASS allein, zumal in Deutschland wesentliche Einschränkungen für die Verordnungen von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder TIA existieren [79].

### **Heterogenität der Daten und Übertragbarkeit auf ASS allein als Komparator**

Im vorliegenden Bericht sollten die Ergebnisse aus den Studien mit ASS und Clopidogrel als Komparatoren nur in dem Fall aggregiert und ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden, wenn die Analysen endpunktbezogen keine Anhalte für Heterogenität ergaben. Bei Vorliegen von Heterogenität war somit zu prüfen, ob sie möglicherweise durch die unterschiedlichen Komparatoren erklärbar war und ob Anhaltspunkte dafür vorlagen, dass separate Analysen, getrennt nach Komparatoren zu anderen Aussagen für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS allein geführt hätten.

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und tödlicher Schlaganfall, für die aus allen 3 Langzeitstudien Informationen vorlagen, ergaben die Meta-Analysen keine Anhalte für Heterogenität und die gemeinsamen Schätzer keine Belege für einen Zusatznutzen der Kombination Dipyridamol + ASS gegenüber den aktiven Komparatoren. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und tödlicher Schlaganfall boten sich außerdem keine Anhalte, dass diese Aussagen nicht auch auf ASS allein als Komparator zutreffen.

Bei der vaskulären Mortalität und bei vaskulären Todesfällen ohne tödliche Insulte zeigten die Analysen einen grenzwertigen Befund für Heterogenität mit einem p-Wert von 0,143 bzw. 0,142, sodass gemeinsame Schätzer nicht bestimmt wurden. Hier waren es die Schätzer in JASAP (RR / HR bzw. OR jeweils 0,12), die, wenngleich wegen der niedrigen Ereignisraten mit erheblich geringerer Ergebnissicherheit, deutlich von denen in ESPS-2 (RR / HR bzw. OR 0,99 bzw. 1,00) und PRoFESS (RR / HR bzw. OR 0,94 bzw. 0,98) abwichen. Die Heterogenität war somit auf die JASAP-Studie zurückzuführen und konnte nicht mit den unterschiedlichen Komparatoren erklärt werden.

Keine Anhaltspunkte für Heterogenität ergaben die Meta-Analysen für die Endpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Minor Blutung und Major Blutung, für die ebenfalls Informationen aus allen 3 aktivkontrollierten Langzeitstudien vorlagen. Im Ergebnis zeigten die Meta-Analysen keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination Dipyridamol + ASS im Vergleich zu aktiven Komparatoren hinsichtlich der Infarktrate und keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hinsichtlich Minor Blutungen. Bei Major Blutungen fand sich dagegen der Beleg für einen größeren Schaden unter Dipyridamol + ASS im Vergleich zu den Komparatoren. Hier wurde der gemeinsame Schätzer zwar überwiegend durch die Ergebnisse aus PRoFESS geprägt; es boten sich jedoch keine Anhalte dafür, dass sich die Ergebnisse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel als Komparator von denen in ESPS-2 und JASAP mit ASS als Komparator qualitativ oder quantitativ unterscheiden.

Für die Sicherheitsendpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und intrakranielle Blutungen lagen nur Informationen aus JASAP und PRoFESS für eine Datenaggregation vor. Hinweise auf Heterogenität ergaben die Meta-Analysen nicht. Es ergab sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hinsichtlich der SUE. Bei den intrakraniellen Blutungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie gegenüber den aktiven Komparatoren. Hier wurde jedoch ein Nachweis für unterschiedliche Effekte in verschiedenen Altersgruppen identifiziert und nachfolgend nur für Patienten unter 65 Jahre der Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS attestiert. Diese Aussage stützt sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse von PRoFESS, die für diesen Endpunkt wesentlichen Einfluss auf den Gesamteffekt hatte. Das Ergebnis zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt (kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden) wurde nicht als Widerspruch zu den Daten für Major und intrakranielle Blutungen (Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS, für intrakranielle Blutungen nur in der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahre) interpretiert. Zwar ist davon auszugehen, dass diese Blutungsereignisse den SUE zuzurechnen sind, für die Gesamtrate lag aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten eine Major Blutung, während ca. 25 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten.

Für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse lagen nur Informationen aus JASAP und ESPS-2 vor, für den Sicherheitsendpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse Daten aus allen 3 Langzeitstudien. Die Meta-Analysen ergaben eine mäßige bzw. deutliche Heterogenität, sodass jeweils keine gemeinsamen Schätzer berechnet wurden. Die Heterogenität war aber eher quantitativer Natur, da die Schätzer der Einzelstudien durchweg gleichgerichtete (und mit Ausnahme der Studienabbrüche in JASAP) statistisch signifikante Effekte zeigten. Im Ergebnis belegen die Daten für die Endpunkte einen größeren Schaden unter Dipyridamol + ASS im Vergleich zu den aktiven Komparatoren. Eine Quantifizierung des zusätzlichen Schadens erlauben die Daten zwar nicht; das Ergebnis gilt qualitativ aber auch für den Vergleich mit ASS allein.

Eine auffällige Heterogenität boten die 3 aktivkontrollierten Langzeitstudien bei den Ergebnissen zu nicht-tödlichen Schlaganfällen und damit gerade zu dem Endpunkt, der das primäre Zielkriterium der Studien darstellte (bzw. das wesentliche primäre Zielkriterium in ESPS-2). Hier waren die Schätzer in ESPS-2 und in JASAP bei ähnlicher Stärke gegenläufig gerichtet (RR / HR 0,74 bzw. 1,52), während die RR / HR für diesen Endpunkt in PRoFESS nahe eins lag (RR / HR 1,04). Der Grund für die konträren Befunde zu nicht-tödlichen Schlaganfällen in JASAP und ESPS-2 ist unklar und wird zu diskutieren sein (siehe „Gegenüberstellung von JASAP und ESPS-2“ im nächsten Absatz). Ebenfalls heterogen waren die Ergebnisse zu TIA, wobei in diesem Fall die Heterogenität auf gegenläufig gerichtete Schätzer in ESPS-2 und PRoFESS zurückzuführen war und nicht auf JASAP, die für TIA eine RR / HR nahe eins bei hoher Ergebnisunsicherheit wegen geringer Ereignisraten aufwies.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die vor allem bei den Endpunkten vaskuläre Mortalität und vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht

auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen war, sondern bei Betrachtung aller Studien eher durch die Ergebnisse von JASAP bedingt war. Die heterogenen Ergebnisse zu nicht-tödlichen Schlaganfällen waren ebenfalls nicht durch die Zusammenfassung von Clopidogrel und ASS als Komparatoren bedingt, sondern eher mit den gegengerichteten Ergebnisse von ESPS-2 und JASAP zu erklären. Die Heterogenität der Ergebnisse zu diesen Endpunkten blieb also auch bei alleiniger Betrachtung der Studien ESPS-2 und JASAP, die jeweils ASS als Komparator hatten, bestehen. Somit stellte sich im Rahmen der Frage der Übertragbarkeit des Vergleichs der Kombination Dipyridamol + ASS mit aktiven Komparatoren auf den entsprechenden Vergleich mit ASS allein auch die Frage der Vergleichbarkeit von ESPS-2 und JASAP.

Die Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel zu einer Komparatorentität wurde im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht kritisiert. Hierbei wurde angeführt, dass es wissenschaftlich nicht berechtigt sei, zwei derart unterschiedliche Therapieansätze (nicht vergleichbare klinische und pharmakologische Eigenschaften) zusammenzufassen. Die Tatsache, dass bisher kein Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS gezeigt wurde, sei nicht gleichbedeutend mit einem Nachweis von Gleichwertigkeit der Komparatoren. In Hinblick auf das im Vorbericht diskutierte ähnliche Vorgehen anderer Forschergruppen wurde kritisiert, dass hier eine Rechtfertigung des eigenen Vorgehens durch indirekte Vergleiche vorgenommen werde.

Des Weiteren wurde hinsichtlich des meta-analytischen Vorgehens angemerkt, dass die Abwesenheit von Heterogenität nicht gleichbedeutend mit vorliegender Homogenität sei. Diese sei im Bericht rein technisch definiert ( $p < 0,2$ ) und der angewendete Test sei nicht spezifisch für Unterschiede von Vergleichsbehandlungen. Der Einfluss anderer Faktoren, wie beispielsweise des Studiendesigns, auf Unterschiede der Effektschätzer bzw. die potenzielle Verschleierung von Unterschieden der Vergleichsbehandlungen durch andere Studiencharakteristika seien zu berücksichtigen.

Schließlich wurden die auf Basis der Komparatorzusammenfassung getroffenen Fazitaussagen dahin gehend kritisiert, dass der im Bericht postulierte größere Schaden von Dipyridamol + ASS durch Major Blutungen in ESPS-2 und ESPRIT (einer ausgeschlossenen Studie, siehe 6.3.3) nicht zu erkennen gewesen sei und maßgeblich durch PROfESS und damit den Vergleich zu Clopidogrel geprägt werde. Eine Analyse von ESPS-2 und JASAP alleine sei nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Stellungnehmenden forderten, dass zunächst der Primat der Einzelkomparatoren als Basis und primäres Ergebnis der Nutzenbewertung stehen müsse. Nachfolgend könne zusätzlich – medizinisch und statistisch begründet – eine sinnvolle Zusammenfassung von Komparatoren erfolgen.

Der letztgenannten Forderung der Stellungnehmenden ist inhaltlich zunächst zu folgen. Aus Sicht des Instituts steht sie aber auch in Einklang mit dem gewählten methodischen Vorgehen, das sowohl medizinisch als auch statistisch begründet ist. Das gewählte Vorgehen basierte dabei auch zuallererst auf einer medizinischen Begründung: Bei beiden zusammengefassten

Substanzen handelt es sich um Thrombozytenaggregationshemmer, beide sind für die Schlaganfallprävention zugelassen und beide werden in Leitlinien als alternative Therapien betrachtet. Zudem fußte die Begründung – wie bereits ausgeführt – auf dem nicht nachgewiesenen Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS, was sich aus dem IQWiG-Bericht A04-01A ergab [21]. Dieser Sachverhalt wurde hierbei aber keineswegs – wie von den Stellungnehmenden argumentiert – als Nachweis einer Gleichwertigkeit interpretiert, sondern lediglich als Basishypothese angesehen, welche das Poolen der Komparatoren zunächst medizinisch rechtfertigte. Diese zuallererst medizinisch begründete Basishypothese lieferte die Argumentation für eine Zusammenfassung der Komparatoren.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf eingegangen, dass das im Rahmen der Diskussion des Vorberichts angeführte ähnliche Vorgehen anderer Forschergruppen, beispielsweise der Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, lediglich Beispielcharakter hatte und nicht, wie von den Stellungnehmenden vermutet, eine weitere Rechtfertigung des Vorgehens darstellte. Zudem lautet es hinsichtlich der Aussagekraft indirekter Vergleiche an gleicher Stelle in der Diskussion:

*Die Sicherheit dieser Aussage bzw. die Übertragbarkeit auf Clopidogrel wird jedoch dadurch limitiert, dass sie nicht auf Daten aus direkten Vergleichen beruht bzw. dass Clopidogrel nicht in die indirekten Vergleiche einging.*

Zur Rechtfertigung der Komparatorzusammenfassung reicht aus Sicht des Instituts die angeführte Basishypothese aus.

Gemäß der Institutsmethodik erfolgt bei einer solchen begründeten Zusammenfassung nachfolgend eine Überprüfung der Heterogenität in der Meta-Analyse, welche dann wiederum je nach Ausprägung zu einem Verlassen der Zusammenfassung und der Detektion potenzieller Effektmotifikatoren führen kann [80]. Der Test auf Heterogenität ist somit nicht die Rechtfertigung für die Zusammenfassung, sondern dient lediglich der nachfolgenden Überprüfung der Basishypothese und der statistischen Verifikation.

Somit wäre der Forderung der Stellungnehmenden, eine Zusammenfassung müsse medizinisch und statistisch begründet erfolgen, bereits im Vorbericht entsprochen. Die andere Forderung betraf das Primat der Einzelkomparatoren als primäres Ergebnis der Nutzenbewertung. Zwar ist diese Forderung inhaltlich ebenfalls nachvollziehbar, aus Sicht des Instituts für den vorliegenden Bericht jedoch entbehrlich, da sich hierdurch kein Mehrwert an Information ergibt. Dies wurde bereits in der Diskussion zum Vorbericht unter Besprechung aller Endpunkte in Hinblick auf die Komparatorzusammenfassung deskriptiv ausgeführt. Es wurde zusammenfassend konstatiert, dass die vor allem bei den Endpunkten vaskuläre Mortalität und vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen, sondern bei Betrachtung aller Studien eher durch die differenten Ergebnisse von JASAP und ESPS-2 bedingt sei. Zwar soll an dieser Stelle keine erneute Diskussion aller Ergebnisse erfolgen, aus Gründen der Übersichtlichkeit und in Reaktion auf den Anhörungsprozess zum Vorbericht wurde jedoch ergänzend Tabelle 27

erstellt. Diese illustriert, dass auch bei alleiniger Betrachtung der ASS-Studien ESPS-2 und JASAP keine vom Fazit des Vorberichts abweichenden Schlussfolgerungen resultieren und somit kein Mehrwert an Information gegeben ist. Eine kurze Erläuterung der Resultate und die Diskussion der vermeintlichen Ausnahme – etwaiger Mehrwert an Information für den Endpunkt Major Blutungen – erfolgen nach der Tabelle.

Tabelle 27: Ergebnisse des Vergleichs Dipyridamol + ASS vs. ASS als Einzelkomparator, Langzeitstudien

Vergleich / Studien	Endpunkt	Ergebnis OR der Meta-Analyse [95 %-KI] bzw. der Einzelstudien	Interpretation, Abgleich zum Gesamtergebnis
<b>Dipyridamol + ASS vs. ASS / ESPS-2 JASAP</b>	Gesamtmortalität	$I^2$ : 61,1 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 1,02 [0,82; 1,26] JASAP: 0,39 [0,12; 1,24]	Einzelstudien nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis
	vaskulär bedingte Mortalität	$I^2$ : 74,4 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 0,99 [0,76; 1,29] JASAP: 0,12 [0,02; 0,97]	bei gemeinsamer Betrachtung beider Studien insgesamt kein Anhalt für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen - in Einklang mit Gesamtergebnis
	tödlicher Schlaganfall	$I^2$ : 0 %; Gesamtschätzer: 0,97 [0,62; 1,53]	nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis
	vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	$I^2$ : 74,6 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 1,00 [0,73; 1,38] JASAP: 0,12 [0,02; 0,97]	bei gemeinsamer Betrachtung beider Studien insgesamt kein Anhalt für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen - in Einklang mit Gesamtergebnis
	nicht-tödlicher Schlaganfall	$I^2$ : 88,6 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 0,71 [0,56; 0,90] JASAP: 1,47 [0,97; 2,25]	bei gemeinsamer Betrachtung beider Studien insgesamt kein Anhalt für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen - in Einklang mit Gesamtergebnis
	TIA	$I^2$ : 0 %; Gesamtschätzer: 0,82 [0,66; 1,01]	nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis
	nicht-tödlicher Myokardinfarkt	$I^2$ : 0 %; Gesamtschätzer: 0,95 [0,53; 1,72]	nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse des Vergleichs Dipyridamol + ASS vs. ASS als Einzelkomparator, Langzeitstudien (Fortsetzung)

Vergleich / Studien	Endpunkt	Ergebnis OR der Meta-Analyse [95 %-KI] bzw. der Einzelstudien	Interpretation, Abgleich zum Gesamtergebnis
<b>Dipyridamol + ASS vs. ASS / ESPS-2 JASAP</b>	Major Blutungen	$I^2$ : 0 %; Gesamtschätzer: 1,19 [0,80; 1,79]	nicht statistisch signifikant, aber numerischer Unterschied zuungunsten der Kombination, ebenso für PRoFESS (in gleicher Größenordnung) - in Einklang mit Gesamtergebnis (dort dann statistisch signifikant)
	Minor Blutungen	$I^2$ : 0 %; Gesamtschätzer: 1,00 [0,84; 1,20]	nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis
	intrakranielle Blutungen	keine Daten zu ESPS-2 JASAP: 0,98 [0,45; 2,13]	nicht statistisch signifikant - Gesamtergebnis (statistisch signifikanter Nachteil der Kombination) basiert aufgrund der Subgruppeneinschränkung jedoch ohnehin nur noch auf PRoFESS
	UE	$I^2$ : 56,1 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 1,18 [1,03; 1,36] JASAP: 1,96 [1,03; 3,70]	Einzelstudien statistisch signifikant - Gesamtergebnis basiert nur auf diesem Studienpool (keine Daten zu PRoFESS)
	SUE	keine Daten zu ESPS-2 JASAP: 1,05 [0,82; 1,35]	nicht statistisch signifikant - in Einklang mit Gesamtergebnis
	Abbrüche wegen UE	$I^2$ : 87,4 % (kein Gesamtschätzer) ESPS-2: 2,02 [1,62; 2,51] JASAP: 1,25 [0,97; 1,61]	bei gemeinsamer Betrachtung beider Studien insgesamt Anhalt für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen - in Einklang mit Gesamtergebnis (Nachteil der Kombination)
ASS: Acetylsalicylsäure; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; TIA: transitorisch ischämische Attacke; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.			

Tabelle 27 ist zu entnehmen, dass sich durch die alleinige Betrachtung der Studien mit ASS als Komparator gegenüber der Betrachtung von ASS und Clopidogrel als eine Komparatorentität kein Mehrwert an Information für die Beleglage des vorliegenden Berichts ergibt.

## Die Resultate

- stimmen entweder in der Meta-Analyse oder in den Einzelstudien (bei Heterogenität oder fehlenden Daten für eine Studie) mit dem Gesamtergebnis überein (Gesamtmortalität, tödlicher Schlaganfall, TIA, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Minor Blutungen, UE, SUE), bzw. basiert das Gesamtergebnis ohnehin nur auf der Clopidogrel-kontrollierten Studie (intrakranielle Blutungen),
- oder zeigen inkonklusive Studienergebnisse, welche ebenfalls in Einklang mit dem Gesamtergebnis „kein Beleg für einen Unterschied“ sind (vaskulär bedingte Mortalität, vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte, nicht-tödlicher Schlaganfall)
- oder zeigen gleichgerichtete, wenn auch nicht durchgängig statistisch signifikante Studienergebnisse, welche ebenfalls in Einklang mit dem Gesamtergebnis „Beleg für einen Unterschied“ sind (Abbrüche wegen UE).

Eine vermeintliche Ausnahme von den oben genannten Szenarien ergibt sich lediglich beim Endpunkt Major Blutungen, für den separat betrachtet im Vergleich zu ASS allein (und auch zu Clopidogrel allein) ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied ebenfalls zuungunsten von Dipyridamol + ASS besteht, welcher jeweils die gleiche Größenordnung (Effektschätzer) aufweist. Die zusammengefasste Analyse gegenüber beiden Komparatoren erbrachte hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Kombinationstherapie und zeigte auch keine relevante Heterogenität. Hieraus ergab sich im Fazit ein Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS. Diese Schlussfolgerung wird auf Basis des oben beschriebenen Sachverhalts weiterhin als korrekt angesehen, da sie – der Basishypothese der Zusammenfassbarkeit folgend und durch nicht vorhandene Heterogenität bestätigt – nicht als Widerspruch zu den bestehenden Trendeffekten für die Einzelkomparatoren gesehen wird. In Reaktion auf den Anhörungsprozess wurde die bestehende Datenlage zu diesem Endpunkt jedoch auch im Fazit transparent gemacht. Aus Gründen der Vollständigkeit erfolgte ebenfalls eine Ergänzung des Fazits dahin gehend, dass das Ergebnis zu intrakraniellen Blutungen nur auf Daten zum Clopidogrelvergleich beruht.

Die beschriebene Sachlage wurde auch im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht diskutiert. Hierbei wurden keine neuen Aspekte genannt, welche die oben angeführte Argumentation beeinflussen könnten. Es wurde seitens der Stellungnehmenden lediglich zusätzlich angemerkt, dass ein solches methodisches Vorgehen im Berichtsplan hätte beschrieben werden müssen und dass der Verzicht darauf und die nachfolgende Durchführung dieser Methodik eine Verletzung des Berichtsplans darstellten. Hierzu ist zu entgegnen, dass der Berichtsplan die Zusammenfassung von Komparatoren nicht ausschließt und damit auch nichts vorwegnimmt, was nun nachfolgend als Verletzung des Berichtsplans interpretiert werden könnte. Des Weiteren werden im Berichtsplan hauptsächlich spezielle, den expliziten Auftrag betreffende Methodiken benannt, darüber hinaus gelten die Allgemeinen Methoden des Instituts [80]. Eine Zusammenfassung von Komparatoren kann hierbei sicher als allgemeine Institutsmethodik gelten: Anhand der Allgemeinen Methoden ist ersichtlich, wie relevant die meta-analytische Zusammenfassung von Studien im Rahmen der

Nutzenbewertungen ist und dass sie unterschiedliche Studiendesigns (damit auch Komparatoren) nicht ausschließt:

*In der Regel wird an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen sein, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt ... Bei den zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien muss es sich nicht um solche mit exakt identischem Design handeln. Welche Abweichungen im Design zwischen Studien noch akzeptabel sind, hängt von der Fragestellung ab [80]. Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst überlegt werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien überhaupt sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen [80].*

Die Institutsmethodik sieht damit die begründete, designübergreifende Zusammenfassung von Studien vor. Auf dieser methodischen Basis ist eine Zusammenfassung von Komparatoren bereits vielfach in Nutzenbewertungen des Instituts angewendet worden [81,82] und stellt somit im vorliegenden Bericht keine Besonderheit dar.

Zusammenfassend lässt aus Sicht des Instituts keines der vorgebrachten Argumente eine Änderung des methodischen Vorgehens zur Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel als eine Komparatorentität als notwendig erscheinen. Darüber hinaus hätte auch eine separate Betrachtung der Komparatoren keinen zusätzlichen Mehrwert an Information bedeutet. Um jedoch der speziellen Sachlage zu Major Blutungen über das bisherige Vorgehen hinaus Rechnung zu tragen, wurde die Fazitaussage, wie bereits oben beschrieben, ergänzt, ebenso der Vollständigkeit halber für den Endpunkt intrakranielle Blutungen.

### **Gegenüberstellung von JASAP und ESPS-2**

JASAP und ESPS-2 unterscheiden sich deutlich in einzelnen studienspezifischen Merkmalen: JASAP wurde ausschließlich in Japan und etwa 15 Jahre später (6 / 2006 bis 3 / 2009) durchgeführt als ESPS-2, die ausschließlich Patienten in europäischen Ländern rekrutierte (2 / 1989 bis 4 / 1995). Bei anderen Merkmalen waren die Unterschiede nur gering: Einschluss der Patienten bis zu 6 Monate nach dem Indexereignis (44 % innerhalb von 1 Monat) gegenüber bis zu 3 Monate (im Mittel 31 Tage); Laufzeit 12 bis 24 Monate gegenüber 24 Monate; Einschluss von Patienten mit Schlaganfall gegenüber Einschluss bei Schlaganfall oder TIA. Seitens der Patientencharakteristika fanden sich ebenfalls eher geringe Unterschiede: Alter 66 Jahre in JASAP gegenüber 67 Jahre in ESPS-2; Anteil der Frauen 29 % gegenüber 42 %; Schweregrad der Schlaganfälle bei JASAP eher mild (Rankin Score 0–1: 71 % und  $\geq 2$ : 29 %), bei ESPS-2 höher (Rankin Score 0–1: 46 % und  $\geq 2$ : 54 %), wobei allerdings 24 % der Patienten lediglich eine TIA hatten und im Rankin Score nicht mit erfasst sind. Begleiterkrankungen wie z. B. Hypertonus, Diabetes, vaskuläre Erkrankungen und Hyperlipidämie lagen bei den Patienten in JASAP eher häufiger vor als in ESPS-2.

Beim Vergleich von JASAP und ESPS-2 erscheinen weitere Befunde auffällig. In JASAP waren die Gesamtmortalität und die vaskuläre Mortalität innerhalb des Gesamtkollektivs der Studie (und auch innerhalb des Kontrollarms) deutlich und auffällig geringer als in ESPS-2 (und auch geringer als in PRoFESS). Auch bei TIA wurde im Vergleich zu ESPS-2 eine

niedrigere Ereignisrate beobachtet, hier nun für JASAP und PRoFESS gleichermaßen, wobei JASAP im Gegensatz zu ESPS-2 (und auch PRoFESS) keine Patienten mit TIA einschloss und TIA-Rezidive wiederum nach einer TIA als Indexereignis häufig sind [83]. Die Rate nicht-tödlicher Myokardinfarkte lag in JASAP und ESPS-2 dagegen im gleichen Bereich und die Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle in JASAP relativ nur um etwa 25 % (und um etwa 45 % beim Vergleich der Kontrollarme) unter der in ESPS-2 (Tabelle 28). Die erheblichen Unterschiede in der Gesamt- und vaskulären Mortalität dürften allenfalls zu einem geringen Teil damit zu erklären sein, dass ESPS-2 deutlich früher durchgeführt wurde und sich die medizinische Versorgung von Patienten allgemein und speziell mit kardiovaskulären Erkrankungen in den Jahren nach ESPS-2 verbessert hat. Die Ereignisraten in ESPS-2 gleichen zudem eher denen in PRoFESS, die etwa zeitgleich mit JASAP durchgeführt wurde (9 / 2003 bis 4 / 2008). Auch die Unterschiede in den Patientencharakteristika können die Differenzen in der Gesamt- und vaskulären Mortalität nicht erklären. Es ist daran zu denken, dass die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in JASAP und ESPS-2 in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist. Ob dies als alleinige Erklärung ausreicht, erscheint aber fraglich.

Tabelle 28: Ereignisraten der Langzeitstudien mit aktiven Komparatoren

<b>Endpunkt</b>	<b>ESPS-2</b> Rate Gesamtkollektiv (Kontrollgruppe)	<b>JASAP</b> Rate Gesamtkollektiv (Kontrollgruppe)	<b>PRoFESS</b> Rate Gesamtkollektiv (Kontrollgruppe)
<b>Mortalität</b>	11,1 % (11,0 %)	1,1 % (1,6 %)	7,4 % (7,4 %)
<b>vaskuläre Mortalität</b>	7,1 % (7,2 %)	0,7 % (1,2 %)	4,4 % (4,5 %)
<b>tödlicher Schlaganfall</b>	2,3 % (2,4 %)	0 % (0 %)	0,9 % (1,0 %)
<b>vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte</b>	4,8 % (4,8 %)	0,7 % (1,2 %)	3,5 % (3,5 %)
<b>nicht-tödlicher Schlaganfall</b>	9,8 % (11,3 %)	7,4 % (6,1 %)	8,0 % (7,8 %)
<b>TIA</b>	11,5 % (12,5 %)	0,5 % (0,5 %)	3,0 % (2,9 %)
<b>nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>	1,1 % (1,0 %)	0,8 % (0,9 %)	2,2 % (2,3 %)
<b>Studienabbrüche wegen UE</b>	12,2 % (8,6 %)	24,3 % (22,2 %)	13,5 % (10,6 %)

Bei den studienspezifischen Merkmalen bleiben als Erklärungsmöglichkeit noch die unterschiedlichen Dosierungen von ASS in der Kontrollgruppe bei JASAP (81 mg täglich) und ESPS-2 (50 mg täglich). Nach derzeitigem Kenntnisstand liegen jedoch keine Nachweise dafür vor, dass Tagesdosen von ASS unter 75 mg Tagesdosen über 75 mg unterlegen sind, wengleich die Datenlage für die niedrigen Dosen dürftiger ist [13]. Hinweise darauf, dass Tagesdosen unter 75 mg grundsätzlich wirksam sind, bietet ESPS-2 selbst: Im Placebo-vergleich fand sich eine signifikante Reduktion der Schlaganfälle im ASS-Arm der Studie, in dem die Patienten mit täglich 50 mg behandelt wurden (OR [95 %-KI]: 0,79 [0,65-0,97]). Es verbleibt aber die Frage der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von ASS-Tagesdosen unter 75 mg mit höheren Dosierungen.

In diesem Zusammenhang interessant sind die Ergebnisse einer randomisierten Studie aus den Niederlanden, die bei 3131 Patienten mit Schlaganfall oder TIA in den vorangehenden 3 Monaten die Überlegenheit von täglich 30 mg ASS gegenüber täglich 283 mg ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse testete [84]. Für den primären kombinierten Endpunkt aus vaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Schlaganfällen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten fanden sich keine Anhalte für eine Unter- oder Überlegenheit von 30 mg ASS gegenüber 283 mg (adjustierte HR [95 %-KI]: 0,91 [0,76; 1,09]). Nicht-tödliche Schlaganfälle wurden in der Studie zwar nicht separat ausgewertet; die Rate nicht-tödlicher und tödlicher Schlaganfälle war unter 30 mg ASS täglich aber nicht höher als unter 283 mg (nicht adjustierte HR [95 %-KI]: 0,82 [0,64; 1,04]). Da die Gesamtmortalität (adjustierte HR [95 %-KI]: 1,01 [0,81; 1,26]) und die vaskuläre Mortalität (adjustierte HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,22]) unter beiden Tagesdosen nahezu identisch waren, bieten die Ergebnisse der niederländischen Untersuchung aber zumindest keinerlei Anhalte dafür, dass nicht-tödliche Schlaganfälle durch niedrige ASS-Dosen weniger effektiv reduziert werden als durch höhere. Einschränkend ist allerdings festzuhalten, dass die Ergebnisse bisher nicht durch weitere Studien mit ausreichender Power bestätigt wurden. Des Weiteren lag bei der untersuchten Studienpopulation in 32 % der Fälle eine TIA und in 68 % ein Insult mit einem Rankin Score von maximal 3 vor, sodass die ischämischen Indexereignisse eher einen niedrigeren Schweregrad aufwiesen als beispielsweise in ESPS-2 und JASAP. Dies könnte für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Dutch-TIA-Studie von Bedeutung sein. Abschließend ist zu erwähnen, dass eine Tagesdosis von 30 mg nicht dem Zulassungsstatus von ASS in Deutschland entspricht.

Letzten Endes bleibt somit unklar, wie die divergenten Ergebnisse vor allem für den Effekt auf nicht-tödliche Schlaganfälle in JASAP einerseits und ESPS-2 andererseits zu erklären sind. Dass der Grund in den unterschiedlichen ASS-Dosen in den Kontrollarmen liegt, ist zumindest nicht bewiesen. Hypothetisch besteht noch die Möglichkeit, dass die diesbezügliche Heterogenität ausschließlich oder überwiegend auf die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in den beiden Studien zurückzuführen ist. Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ASS und / oder Dipyridamol zwischen Kaukasiern und Asiaten sind jedoch nicht bekannt und auch klinisch liegen keine Anhalte dafür vor, dass sich die Effekte von Dipyridamol + ASS bei Kaukasiern und Asiaten unterscheiden. Beispielsweise fand sich in PRoFESS, bei der 33 % der Patienten asiatischer Herkunft waren, kein Hinweis auf eine

Effektmodifikation durch die Ethnizität beim Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber Clopidogrel.

Der Punkt der Ethnizität bzw. die etwaige limitierte Übertragbarkeit der JASAP-Ergebnisse auf den deutschen Kontext wurde auch in den Stellungnahmen zum Vorbericht vorgebracht. Zwar räumten die Stellungnehmenden ein, dass die Studie JASAP formal die im Berichtsplan aufgestellten Einschlusskriterien erfülle, schrieben dieser Studie jedoch keine Relevanz für den deutschen Versorgungskontext zu. Sie führten an, dass Zulassungsbehörden JASAP als nicht zulassungsrelevant für Europa gewertet hätten, und begründeten dies mit einem Papier der Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [85]. In der Erörterung zum Vorbericht wurde die Studie JASAP ebenfalls diskutiert und seitens der Stellungnehmenden erneut auf die nicht gegebene Relevanz der Studie für die Zulassungsbehörden hingewiesen. Hinsichtlich der Nichtübertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext wurden jedoch keine weiteren Argumente vorgebracht.

Hierzu ist zunächst festzuhalten, dass sich sowohl aus der kritischen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts – wie bereits eingangs in der Diskussion erläutert – als auch aus dem Anhörungsprozess keine Argumente für die Nichtübertragbarkeit der Studie JASAP für den deutschen Versorgungskontext ergeben haben.

Es verbleibt das Argument der Einschätzung der Zulassungsbehörden zu dieser Studie. Hier ist die Aufgabe dieser Nutzenbewertung zunächst von der Aufgabe der Zulassungsbehörden abzugrenzen. Zulassungsbehörden bewerten die Verkehrsfähigkeit und fokussieren auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Substanz – eine Sichtweise, die nicht notwendigerweise den wertenden Vergleich mit Therapiealternativen beinhaltet [86]. Demgegenüber konzentriert sich diese Nutzenbewertung hauptsächlich auf den Vergleich mit aktiven Komparatoren hinsichtlich der Frage des Zusatznutzens und bewertet hierzu relevante Studien, die den deutschen Zulassungsstatus abbilden, wie beispielsweise JASAP dies tut. Vor dem Hintergrund dieser Abgrenzung verwundert die Schlussfolgerung der PhVWP im von den Stellungnehmenden zitierten Papier nicht: Zum in JASAP beobachteten höheren Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Diabetes oder Hypercholesterinämie wird konstatiert, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Dipyridamol + ASS für Europa nicht ändert [85]. Abgesehen davon, dass es sich hier um sehr spezifische und für diese Nutzenbewertung nicht relevante Subgruppenergebnisse handelt, steht diese Schlussfolgerung nicht im Widerspruch zu den Resultaten dieses Berichts, welcher andere Fragen stellt als die der weiteren Verkehrsfähigkeit eines Präparats auf Basis seines Nutzen-Risiko-Profiles. Die Schlussfolgerung des PhVWP macht somit auch keine Aussage über die gegebene oder nicht gegebene Relevanz der Studie für diese Nutzenbewertung. Zusammenfassend besteht aus Sicht des Instituts kein Widerspruch zwischen der nach Einschätzung der Zulassungsbehörden auch mit JASAP weiterhin gegebenen Verkehrsfähigkeit von Dipyridamol + ASS und dem Einschluss der Studie in diese Nutzenbewertung bzw. den im Rahmen dieses Berichts getroffenen Schlussfolgerungen.

In der Erörterung zum Vorbericht wurde in Zusammenhang mit der Studie JASAP ein weiteres Argument aus den schriftlichen Stellungnahmen geklärt. Die Relevanz von JASAP hinterfragend hatten die Stellungnehmenden angemerkt, dass Experten, die an Leitlinienentwicklungen beteiligt waren, die JASAP-Ergebnisse kannten, diese jedoch nicht heranzogen. Hierzu wurden diverse Leitlinien, hauptsächlich aus dem Jahr 2008 oder sogar früher, zitiert. Auf die Rückfrage, wie die Autoren dieser Leitlinien von der erst in 2009 beendeten Studie gewusst haben können, wurde konkretisiert, dass die Studie – obwohl in der wissenschaftlichen Gemeinschaft als bekannt vorausgesetzt – nicht zu sofortiger Änderung der Leitlinien geführt habe. Diese Argumentation liefert jedoch keinen Anhaltspunkt für die gegebene oder nicht gegebene Relevanz der Studie JASAP für den vorliegenden Bericht. Es mutet spekulativ an, erstens die Kenntnis der bis zum heutigen Tag nicht vollständig publizierten Studie JASAP bei allen Leitlinienerstellern als bekannt vorauszusetzen, und zweitens anzunehmen, dass die vorläufige Nichtberücksichtigung der Studie eine Aussage über ihre Relevanz zu treffen imstande ist.

Zusammenfassend erbrachten weder die schriftlichen Stellungnahmen noch die in der Erörterung zum Vorbericht geführte Diskussion neue wesentliche Argumente gegen die Berücksichtigung der Studie JASAP, welche das IQWiG weiterhin für sinnvoll und korrekt hält. Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich also nicht.

### **Nutzen-Schaden-Bilanz**

Im Rahmen einer Zusammenschau der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber aktiven Komparatoren in den Langzeitstudien ergibt sich auf der Nutzenseite als wichtigster Punkt, dass es keine Belege für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Rate vaskulärer Todesfälle oder vaskulärer Todesfälle ohne tödliche Insulte, der Rate tödlicher Schlaganfälle und der Rate nicht-tödlicher Myokardinfarkte gibt. Diese Aussage gilt auch für einen Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS allein oder mit Clopidogrel allein. Schwieriger interpretierbar bleiben die Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen Effektes auf nicht-tödliche Schlaganfälle, da sie beim Vergleich mit allen aktiven Komparatoren eine hohe Heterogenität aufwiesen. Bei der Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigten sich gegenläufige Resultate der beiden ASS-kontrollierten Studien, während PROFESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass weder beim Vergleich mit den aktiven Komparatoren insgesamt noch separat mit den einzelnen Substanzen die Grundlage für einen statistisch signifikanten Unterschied gegeben ist. Die Gründe für die Heterogenität bleiben auch nach Betrachtung aller verfügbaren Zusatzinformationen unklar; es liegen vor allem auch keine Gründe dafür vor, die eine oder die andere der beiden Studien für die deutsche Situation und Zulassungsbedingungen als aussagekräftiger zu bewerten. Somit lag aber zusammenfassend auch hier kein Beleg dafür vor, dass Dipyridamol + ASS gegenüber ASS oder Clopidogrel allein einen Zusatznutzen hinsichtlich der Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle hat. Für TIA weisen die Ergebnisse beim Vergleich von Dipyridamol + ASS mit allen aktiven Komparatoren ebenfalls eine Heterogenität auf. Bei separater Betrachtung der Komparatoren ergibt sich hier in ähnlicher Weise, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen beim Vergleich mit Clopidogrel

allein vorliegt und dass auch beim Vergleich mit ASS allein kein solcher Beleg anzunehmen ist.

Auf der Schadenseite ist ein größerer Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich unerwünschter Ereignisse insgesamt beim Vergleich mit ASS belegt. Des Weiteren ist belegt, dass die Kombination zu einer höheren Rate von Therapieabbrüchen sowohl beim Vergleich mit allen aktiven Komparatoren führt als auch beim Vergleich mit Clopidogrel oder ASS allein. Belege für oder Hinweise auf einen geringeren Schaden bei einem der weiteren Sicherheitsendpunkte ergaben sich nicht.

Bei fehlenden Belegen für einen Zusatznutzen, aber gleichzeitig größerem Schaden der Kombination Dipyridamol + ASS gegenüber aktiven Komparatoren (Clopidogrel oder ASS) ist die Nutzen-Schaden-Bilanz der Kombination Dipyridamol + ASS in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder TIA gegenüber den verfügbaren Alternativen negativ zu bewerten.

Die vorstehende Aussage zur negativen Nutzen-Schaden-Bilanz von Dipyridamol + ASS gegenüber den Therapiealternativen wurde im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht kritisiert. Es wurde angeführt, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als zuständiger Bundesoberbehörde obliege und zudem bei der Bewertung eine wichtige Datenquelle zur Beurteilung von Nebenwirkungen fehle, die regelmäßigen Periodic Safety Update Reports (PSURs). Als weitere zuverlässige Informationsquelle für einen Nutzen-Risiko-Vergleich wurden die jeweiligen Fachinformationen benannt. In diesem Zusammenhang wurde auch wiederum darauf hingewiesen, dass die Schlussfolgerungen zuungunsten von Dipyridamol + ASS weitestgehend aus dem Vergleich mit Clopidogrel resultierten.

Mehrere der angeführten Kritikpunkte sollen an dieser Stelle nicht detailliert gewürdigt werden, da sie bereits an anderer Stelle eingehend erörtert wurden: Wie bereits weiter oben erwähnt, ist die Aufgabe der Zulassungsbehörden von dieser Nutzenbewertung abzugrenzen und somit auch die daraus gezogenen Schlussfolgerungen. Auch die vermeintlich effektleitende Dominanz von Clopidogrel in der Zusammenfassung mit ASS wurde bereits diskutiert. Hinsichtlich der zusätzlich hinzuzuziehenden Datenbasis (PSURs) wurde bereits in der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan dargelegt [87], warum eine Beschränkung der Evidenz für diese Nutzenbewertung auf RCTs angemessen ist. Dies gilt gleichermaßen für die Beurteilung von Schadensendpunkten. Anhand der umfassenden Recherche und Kommunikation mit dem Hersteller sollten somit alle für die vorliegende Bewertung relevanten Studien identifiziert worden sein, auch solche, die in etwaigen PSURs zum Produkt bewertet worden sind. Darüber hinaus beinhalten solche PSURs weitere Evidenz, wie Spontanmeldungen von Nebenwirkungen, die zur Erkennung von Risiken dienen, jedoch nicht die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung erfüllen. Es verbleibt der Hinweis auf die Fachinformationen als Informationsquelle. Zwar stellt die Fachinformation sicherlich eine zuverlässige Zusammenfassung von Evidenz zum Präparat dar, jedoch berücksichtigt diese Nutzenbewertung Primärstudien, wie sie auch in der

Fachinformation aufgeführt sind, und fasst diese selbst zusammen. Hinzu kommt der Faktor Aktualität, welcher insbesondere für Dipyridamol + ASS anzuführen ist: So enthält die aktuelle Fachinformation von Aggrenox<sup>®</sup> (Stand August 2009) beispielsweise die Studie JASAP noch nicht. Eine Ableitung von Nutzen- und Schadenaussagen aus der Fachinformation für diese Nutzenbewertung erscheint somit nicht sinnvoll.

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich daher nicht.

## **6.2 Informationsbasis**

Insgesamt wurden 6 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon stellten 3 Untersuchungen nach den genannten Kriterien Kurzzeitstudien dar, von denen wiederum 1 Studie [37] placebokontrolliert war und 2 Studien Dipyridamol + ASS mit ASS allein verglichen [36,40]. Bei 3 Untersuchungen handelte es sich um Langzeitstudien. Von ihnen verglich eine Studie Dipyridamol + ASS sowohl gegen Placebo als auch gegen ASS allein [22,44-57], eine Untersuchung nur gegen ASS allein [59] und eine weitere Studie nur gegen Clopidogrel [62-65].

Die Gründe für den Ausschluss weiterer randomisierter klinischer Studien, die Nutzenaspekte der Kombination Dipyridamol + ASS untersuchten, werden im Folgenden erläutert. Eine Liste der Studien, die alleine aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen wurden, ist in Anhang F dargestellt.

### **6.2.1 Mindeststudiendauer**

Hinsichtlich der Frage nach einer relevanten Studiendauer bzw. dem Auftreten relevanter Endpunkte ist in der Literatur gut dokumentiert, dass Rezidive ischämischer zerebraler Ereignisse insbesondere etwa in den ersten 30 Tagen nach dem Erstereignis auftreten [83,88,89]. Obwohl in systematischer Form unzureichend untersucht, scheinen auch früh beginnende Präventionsmaßnahmen effektiver als später beginnende [88].

In Anbetracht der möglichen Relevanz von Daten aus Studien mit frühem Beginn, aber kürzerer Dauer wurde für die vorliegende Nutzenbewertung auf ein Kriterium zur Mindeststudiendauer verzichtet. Grundsätzlich besteht allerdings die Auffassung, dass Therapieeffekte, die durch einen frühen Therapiebeginn erreicht werden, auch über eine Phase von beispielsweise 6 Monaten nachbeobachtet werden können und – speziell bei Fragen der Sekundärprävention – auch sollten. Zudem wird ein Problem darin gesehen, Ergebnisse aus Untersuchungen mit kurzer und langer Laufzeit zu aggregieren. Es wurde deshalb beschlossen, die Ergebnisse für Kurzzeitstudien und Langzeitstudien separat darzustellen und den Cut-off bei 3 Monaten zu legen. Eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten entspricht den Empfehlungen der European Medicines Agency für Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Therapien beim akuten Schlaganfall [90].

### 6.3 Prüf- und Vergleichsintervention – Zulassungsstatus

Die Nutzenbewertung berücksichtigte den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus sowohl der Kombination Dipyridamol + ASS als auch etwaiger antithrombotischer Vergleichsinterventionen. Dipyridamol ist in Deutschland nur in Form einer Fixkombination mit ASS zugelassen. Diese Fixkombination aus Dipyridamol + ASS ist nur in einer Dosierstärke und einer Darreichungsform verfügbar; eine Kapsel enthält 200 mg Dipyridamol in retardierter Form und 25 mg ASS in nicht retardierter Form. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis zweimal 1 Kapsel entsprechend 400 mg retardiertem Dipyridamol + 50 mg unretardierte ASS [20].

Als Vergleichsinterventionen, die für die antithrombotische Behandlung in der Sekundärprävention bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA zugelassen sind, stehen in Deutschland ASS, Clopidogrel, Ticlopidin und – bei thromboembolischer Genese des ischämischen Schlaganfalls oder der TIA – Phenprocoumon und Warfarin zur Verfügung. Die zugelassenen Dosierungen für die Vergleichsinterventionen betragen für ASS 50 bis 300 mg täglich (z. B. [91]), für Clopidogrel 75 mg täglich (z. B. [70]) und für Ticlopidin zweimal 250 mg täglich (z. B. [92]). Für Phenprocoumon (z. B. [93]) und Warfarin (z. B. [94]) werden keine konkreten Tagesdosen empfohlen; die Dosierung soll sich nach der Thromboplastinzeit richten.

Für die Anwendung der Fixkombination Dipyridamol + ASS bestehen gemäß Zulassungsstatus keine Vorgaben hinsichtlich des Behandlungsbeginns und der Behandlungsdauer nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA. Gleiches trifft mit Ausnahme von Clopidogrel auf die in Betracht gezogenen Vergleichsinterventionen zu. Bei Clopidogrel muss das Indexereignis bei Therapiebeginn gemäß Zulassung 7 Tage bis 6 Monate zurückliegen (z. B. [70]). Aufgrund dieser Zulassungsvorgaben und auch als Ergebnis der Erörterung des vorläufigen Berichtsplans wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol + ASS auf Kriterien einer Mindestdauer der zu betrachtenden Untersuchungen verzichtet. Im Falle von Clopidogrel erlaubte eine eingeschlossene Studie einen Einschluss von Patienten bereits vor dem 7. Tag nach Indexereignis. Eine Einschätzung der Relevanz dieser Abweichung konnte anhand von Subgruppenanalysen für Patienten  $\leq 10$  Tage vs.  $> 10$  Tage nach Indexereignis erfolgen. Es ergaben sich keine Nachweise einer Interaktion und die Daten aller eingeschlossenen Patienten wurden daher gemeinsam betrachtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

#### 6.3.1 Zubereitungsform von Dipyridamol

Hinsichtlich der Chronologie verschiedener Zubereitungsformen von Dipyridamol wurde die Substanz zunächst in einer unretardierten Form hergestellt und so in Studien verwendet. Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt wurde insbesondere aufgrund der vasodilatatorischen Eigenschaften und der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen eine retardierte Form von Dipyridamol entwickelt, welche diese Effekte nicht mehr aufweisen sollte [10]. Wie unter 6.3 erläutert, ist es nur diese retardierte Zubereitungsform von Dipyridamol, welche in Deutschland in Form einer Fixkombination mit ASS zugelassen ist [20], weshalb in die

vorliegende Nutzenbewertung auch nur Studien mit retardiertem Dipyridamol eingeschlossen wurden.

### **6.3.2 Ausschluss von Studien mit nicht retardiertem Dipyridamol**

Eine Reihe meist älterer Studien prüfte Dipyridamol in nicht retardierter Form in Kombination mit ASS in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA [95-120]. Unter den Studien befanden sich mehrere, die sowohl hinsichtlich der Zahl der eingeschlossenen Patienten als auch hinsichtlich der Beobachtungsdauer grundsätzlich aussagekräftig erschienen und auch patientenrelevante Endpunkte im Sinne des Berichts untersuchten [95-105,109-119]. Diese Untersuchungen wurden in erster Linie deshalb für die Nutzenbewertung der Kombination Dipyridamol + ASS nicht berücksichtigt, weil nicht retardiertes Dipyridamol hierzulande nicht zugelassen ist.

Darüber hinaus wurde Dipyridamol in diesen Studien in Dosierungen eingesetzt, die unterhalb von 400 mg täglich lagen und damit nicht den für retardiertes Dipyridamol zugelassenen entsprachen. Zudem war ASS im Rahmen der Kombinationen höher dosiert als in der hier zugelassenen Kombination aus retardiertem Dipyridamol + ASS. In der Mehrzahl dieser Studien mit nicht retardiertem Dipyridamol + ASS kamen ausschließlich Vergleichsinterventionen zur Anwendung, die in Deutschland für die Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA gar nicht oder nicht in den eingesetzten Dosierungen zugelassen sind. Dies traf insbesondere auch auf die erwähnten aktivkontrollierten Studien zu, die grundsätzlich in Bezug auf Größe, Dauer und untersuchte Endpunkte aussagekräftig erschienen: Hier wurde im Vergleichsarm jeweils ASS in einer Dosierung von 1000 mg bis 1300 mg täglich eingesetzt [95-105].

Es stellte sich dennoch die Frage, ob die Ergebnisse der Studien mit nicht retardiertem Dipyridamol auf Patienten anwendbar sind, die mit der zugelassenen Kombination Dipyridamol + ASS behandelt werden. Für eine solche Anwendbarkeit müsste die Gleichwertigkeit der in den Studien beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte wissenschaftlich adäquat belegt sein [80]. Hierzu wären randomisierte Vergleichsstudien notwendig, die auf den Nachweis der Gleichwertigkeit ausgelegt sind. Solche Untersuchungen, die die zugelassene Kombination Dipyridamol + ASS mit Kombinationen aus (niedriger dosiertem) nicht retardiertem Dipyridamol + (höher) dosiertem ASS in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen, sind jedoch nicht bekannt.

Auf der anderen Seite sprechen plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der mit nicht retardiertem Dipyridamol gewonnenen Studienergebnisse auf die hier zugelassene retardierte Darreichungsform von Dipyridamol: Durch die geringeren Dosierungen von Dipyridamol in diesen Studien (150 mg bis maximal 300 mg täglich) ist eine Effektunterschätzung möglich, zumal auch die Bioverfügbarkeit von nicht retardiertem Dipyridamol geringer und größeren Schwankungen unterworfen ist als die von retardiertem [20,121,122]. Zum anderen ist bekannt, dass die höheren Dosierungen von ASS, die in Kombination mit nicht retardiertem Dipyridamol eingesetzt wurden (i. d. R. 900 mg bis 1200 mg täglich), mit einem höheren

Risiko für Blutungskomplikationen einhergehen als niedrigere Dosierungen, wie sie z. B. mit der zugelassenen Kombination Dipyridamol + ASS verwendet werden, und dass dennoch vaskuläre Ereignisse mit höheren ASS-Dosierungen nicht sicherer verhindert werden [24,123]. Eine verlässliche Übertragbarkeit der hinsichtlich Nutzen und Schaden mit nicht retardiertem Dipyridamol + ASS gewonnenen Daten auf die zugelassene Kombination Dipyridamol + ASS ist damit nicht gegeben.

### 6.3.3 Ausschluss der ESPRIT-Studie

Die ESPRIT-Studie ist eine offen durchgeführte randomisierte Untersuchung, in welcher bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in den vorangegangenen 6 Monaten die Kombination Dipyridamol (zweimal 200 mg) + ASS gegen ASS alleine verglichen wurde [124]. Sie schloss 2763 Patienten ein und wies eine mediane Beobachtungszeit von 3,5 Jahren auf. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus vaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem Infarkt und schwerwiegenden („major“) Blutungskomplikationen. Die Studie verfolgte einen pragmatischen Ansatz, indem für die ASS-Dosis ein Bereich von 30 bis 325 mg vorgegeben war, die Prüfarzte innerhalb dieses Bereichs aber die ASS-Dosis selbst bestimmen konnten. Dipyridamol sollte dabei vorzugsweise – musste aber nicht – in retardierter Form gegeben werden; es konnte in freier Kombination mit ASS oder als Fixkombination eingesetzt werden (die Studie wurde ganz überwiegend in Ländern durchgeführt, in denen Dipyridamol als Monopräparat in retardierter Form verfügbar ist).

Vom Konzept her wurde Dipyridamol (zweimal 200 mg) in der ESPRIT-Studie als Add-on zu einer (in Grenzen) frei wählbaren ASS-Dosis verabreicht. Damit wurde in ESPRIT streng genommen nicht die Kombination Dipyridamol + ASS als Intervention randomisiert geprüft. Aus der ungleichen prozentualen Verteilung der in der Interventions- und der Kontrollgruppe eingesetzten ASS-Dosierungen ist ablesbar, dass die studienbedingte Entscheidung, ASS allein oder in Kombination mit Dipyridamol einzusetzen, auch Einfluss auf die Dosierung von ASS hatte. Vor allem aber lag die ASS-Dosierung bei ca. 42 % der Patienten im Kombinationsarm unter 50 mg pro Tag und nur ca. 8 % erhielten ASS in einer Dosierung von genau 50 mg täglich (was gleichzeitig bedeutet, dass maximal 8 % der Patienten im Kombinationsarm Dipyridamol in der in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Form als Fixkombination mit ASS erhielten). Immerhin wurde aber Dipyridamol bei insgesamt 83 % der Patienten in retardierter Form – frei oder fix kombiniert mit ASS – verabreicht. In der Kontrollgruppe erhielten ca. 46 % der Patienten ASS in einer Dosierung unter 50 mg pro Tag. Wegen des hohen Anteils von Patienten mit ASS-Dosierung unter 50 mg pro Tag im Interventions- und Kontrollarm und da die Add-on-Gabe von Dipyridamol, nicht aber die Kombination Dipyridamol + ASS geprüft wurde, war für die ESPRIT-Studie das Einschlusskriterium E2 bzw. E3 nicht erfüllt, welches fordert, dass mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Prüflintervention bzw. die Kontrollintervention (zulassungskonform) erhalten haben müssen. Eine Subgruppenanalyse der zulassungskonform behandelten Patienten wäre ebenfalls nicht zielführend gewesen, da mit einem dann bestehenden Gruppenvergleich von 8 % der ursprünglichen Patienten für Dipyridamol + ASS und ca. 50 % für ASS kein balancierter Gruppenvergleich möglich gewesen wäre. Die

Untersuchung ging somit nicht in den Studienpool zur Nutzenbewertung von Dipyridamol + ASS ein.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde der Ausschluss der Studie ESPRIT hinterfragt. Die vorgebrachten Argumente ließen sich drei Themenkomplexen zuordnen:

1. Viele Stellungnehmenden sahen im allgemeinen Design und Kontext der Studie eine Rechtfertigung für die Aufnahme in die vorliegende Nutzenbewertung: Es wurde kritisiert, dass die Annahme einer Add-on-Gabe von Dipyridamol (wie im Rahmen der Diskussion des Vorberichts diskutiert) nicht gerechtfertigt sei, zumal die Studie randomisiert sei. In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die zum Ausschluss führenden Einschlusskriterien E2 und E3 erfüllt gewesen seien, da die Prüfintervention aus der Kombination von Dipyridamol + ASS (in E2 gefordert) und die Vergleichsintervention aus einer Behandlung mit ASS, also einer sekundär präventiven Behandlung (in E3 gefordert), bestand. Außerdem wurde angeführt, dass es sich bei ESPRIT um eine zulassungsrelevante Studie handele, die aufgrund ihres pragmatischen Ansatzes und der Tatsache, dass der überwiegende Teil der Patienten in 10 westeuropäischen Ländern rekrutiert wurde, eine große Relevanz für den Versorgungsalltag in Deutschland habe. Sie sei daher insbesondere für die Schadensbewertung heranzuziehen, ein Punkt, der auch in der mündlichen Erörterung zum Vorbericht vorgebracht wurde. Schließlich wurde die Relevanz von ESPRIT durch ein in einer Stellungnahme beigefügtes Statement des Principal Investigators der Studie, Ale Algra, unterstrichen. Dieser begründete die zulässige Kombination der ESPRIT-Daten mit anderen Studien damit, dass sie sowohl in diversen publizierten Meta-Analysen [125,126] als auch in den Leitlinien der American Heart Association und der European Stroke Organisation vorgenommen wurde; die weitgehend identischen Resultate von ESPS-2 und ESPRIT würden ihre Zusammenfassung darüber hinaus rechtfertigen.

Viele der vorgebrachten Argumente mögen im Rahmen eines allgemeinen wissenschaftlichen Diskurses nachvollziehbar erscheinen, jedoch nicht im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung. Eben aufgrund der Versorgungsrelevanz der mit Unterstützung der vorliegenden Bewertung getroffenen Entscheidungen des G-BA ist es unabdingbar, dass der Zulassungsstatus eines Präparats eine wesentliche Rolle bei der Evidenzauswahl hat:

*Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, i. d. R. auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung [80].*

Das Design der ESPRIT-Studie führte zu einer Behandlungssituation, welche nicht den deutschen Zulassungsstatus abbildete. Entgegen der Argumentation der Stellungnahmen kann es sich aus Sicht des Instituts bei ESPRIT auch keineswegs um eine Studie handeln, die für die konkrete Zulassung relevant war: Die Zulassung von Aggrenox<sup>®</sup> in Deutschland erfolgte Ende 2001, ein Zeitpunkt, zu dem die erst in 2005 abgeschlossene ESPRIT-Studie noch

rekrutierte. Ihre Versorgungsrelevanz für den deutschen Kontext ist sogar – entgegen der Meinung der Stellungnehmenden – eher zu hinterfragen. Dies gilt gleichermaßen für Nutzen- und Schadensaspekte, an deren Evidenz im Rahmen einer Nutzenbewertung – wie bereits weiter oben erwähnt – die gleichen Maßstäbe der Ergebnissicherheit, aber auch Zulassungskonformität zu stellen sind. Dies ist abzugrenzen von der Aufgabe der Signaldetektion seitens der Zulassungsbehörden, welche gerade in Sicherheitsfragen auch auf andere Evidenz zurückgreifen (müssen). Die Aufgabe der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht die Gefahrenabwehr, sondern die Bewertung eines Arzneimittels im zugelassenen Versorgungskontext und hauptsächlich in Relation zu Therapiealternativen. Diese konkrete Zielsetzung bedingt auch den Unterschied dieser Nutzenbewertung gegenüber den angeführten publizierten Meta-Analysen und Leitlinien, welche ESPRIT mit einschlossen: Solche Publikationen beziehen sich zumeist nicht auf einen konkreten Versorgungskontext eines Landes bzw. beziehen sich auf den Versorgungskontext eines anderen Landes (American Heart Association). Die Berücksichtigung der ESPRIT-Studie in diesen Analysen bedingt nicht ihre Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung, sondern ist durch unterschiedliche Zielsetzungen erklärbar. Weitgehend identische Resultate von ESPS-2 und ESPRIT liefern hierbei keine ausreichende Argumentation für eine Berücksichtigung.

Es verbleiben die Argumente hinsichtlich der Add-on-Gabe und der dennoch vermeintlich erfüllten Einschlusskriterien E2 und E3. Das Thema der Add-on-Gabe von Dipyridamol wurde hierbei bereits in der mündlichen Erörterung zum Vorbericht geklärt. Die Ausführungen im Vorbericht hierzu sollten nicht den Anschein erwecken, dass dies als wesentliches Argument für den Ausschluss der Studie herangezogen wurde. Die Studie wurde hinsichtlich ihrer Therapiearme als potenziell relevant und auch als randomisiert angesehen, wengleich bei der Randomisierung eher Strategien und nicht konkrete Prüfsubstanzen zugeteilt wurden. Gründe für den Ausschluss waren die oben genannten und im Folgenden weiter erläuterten hinsichtlich der Zulassungskonformität: Der Ausschluss erfolgte primär wegen des hohen Anteils von Patienten mit ASS-Dosierung unter 50 mg pro Tag im Interventions- und Kontrollarm. Somit waren die Einschlusskriterien E2 bzw. E3 konkret nicht erfüllt, welche forderten, dass mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Prüfintervention bzw. die Kontrollintervention zulassungskonform erhalten haben mussten. Auf die Dosierungen und ihre Relevanz wird nachfolgend detailliert eingegangen.

2. Ein weiterer Themenkomplex zum ESPRIT-Ausschluss betraf die Diskussion der Dosierungen: Wie bereits in der Diskussion des Vorberichts und somit weiter oben dargelegt, lag die ASS-Dosierung bei ca. 42 % der Patienten im Kombinationsarm unter 50 mg pro Tag und nur ca. 8 % erhielten ASS in einer Dosierung von genau 50 mg täglich (der in Deutschland im Rahmen der Kombination zugelassenen Dosierung). Bei insgesamt 83 % der Patienten wurde Dipyridamol in retardierter Form – frei oder fix kombiniert mit ASS – verabreicht. In der Kontrollgruppe erhielten ca. 46 % der Patienten ASS in einer Dosierung unter 50 mg pro Tag und damit eine für Deutschland nicht zugelassene Dosis. In Bezug auf diese Daten konstatierten die Stellungnehmenden, dass nach derzeitigem Kenntnisstand keine Nachweise dafür vorlägen, dass Tagesdosen von ASS unter 75 mg den Tagesdosen über 75 mg unterlegen seien (wie auch in der Diskussion zum Vorbericht seitens des IQWiG

ausgeführt). Somit sollten die nicht zulassungskonformen Dosierungen unterhalb von 50 mg für einen Ein- bzw. Ausschluss nicht berücksichtigt werden. In der mündlichen Erörterung zum Vorbericht wurde ergänzend hinzugefügt, dass die Dosierung von 30 mg bis 2008 / 2009 noch zugelassen gewesen sei. In den Stellungnahmen wurde außerdem argumentiert, dass die trotz Dosisfreigabe von den meisten Ärzten gewählten niedrigen ASS-Dosierungen denen der ESPS-2-Studie nahe kämen. Ein Argument, welches in einer anderen Stellungnahme genau in der Gegenrichtung verwendet wurde: Hier wurde die mittlere Dosis von 75 mg als Vorteil gegenüber ESPS-2 interpretiert, da dieser Studie vorgeworfen wurde, aufgrund der niedrigen ASS-Dosierung von 50 mg den Effekt von Dipyridamol + ASS zu optimistisch einzuschätzen, eine Tatsache, die bei ESPRIT somit nicht gegeben sein könne. Ein letztes Argument zum Thema Dosierung betraf die Ungleichbehandlung gegenüber der IQWiG-Nutzenbewertung A04-01A, welche die CAPRIE-Studie mit einbezog und hinsichtlich der Dosierungen von Clopidogrel und ASS aus Sicht der Stellungnehmenden keine weiteren Einschränkungen machte.

Die Tatsache, dass bis Anfang 2009 noch 30 mg den ASS-Zulassungsstatus abbildeten, ändert nichts am heute gültigen Status, welcher die Bewertungsgrundlage dieses Berichts darstellt. Bewertet wird im Rahmen der aktuellen Zulassung, und dies wurde im Übrigen auch im Bericht A04-01A praktiziert, welcher mit CAPRIE eine Studie einschloss, die mit den eingesetzten Dosierungen für Prüf- und Vergleichsintervention dem Zulassungsrahmen entsprach. Dies ist für ESPRIT nicht der Fall und begründet den Ausschluss der Studie. Hinsichtlich der weiteren Stellungnahmen zur – einmal als niedrig, einmal als hoch – interpretierten ASS-Dosierung ergibt sich der Widerspruch bereits aus den Argumentationen selbst. Daher soll an dieser Stelle auch nur noch auf die Argumentation eingegangen werden, dass keine Nachweise für die Unterlegenheit von Tagesdosen von ASS unter 75 mg gegenüber Tagesdosen über 75 mg vorliegen. Auch wenn man dieser Sichtweise folgt, ergibt sich aus Sicht des Instituts hieraus jedoch nicht die Schlussfolgerung der Stellungnehmenden, dass auch Studien mit Dosierungen unterhalb von 50 mg für den Einschluss relevant seien. Die Methoden des Instituts fordern, dass

*für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln ... jeweils geprüft [wird], inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden. Als „anwendbar“ sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patienten-relevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung ... beeinflusst werden. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i. d. R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen [80].*

Um die hinreichend sichere Anwendbarkeit von niedrigeren als zulassungskonformen ASS-Dosierungen anzunehmen, bedarf es somit mehr als der Aussage, dass es keine Nachweise für die Unterlegenheit gibt. Im Gegenteil bräuchte es einen Nachweis, dass keine Unterlegenheit vorliegt, der so jedoch nicht gegeben ist und auch im Rahmen der Stellungnahmen nicht erbracht wurde. Dies gilt umso mehr deshalb, weil der Ausschluss von ESPRIT nicht nur auf

der nicht zulassungskonformen Vergleichsbehandlung mit ASS fußt, sondern auch aufgrund der nicht zulassungskonformen Kombinationstherapie erfolgte (mit zu niedrigen bzw. zu hohen ASS-Dosierungen). Spätestens an diesem Punkt gibt es keine hinreichende Evidenz, die die Anwendbarkeit anderer als der zugelassenen ASS-Dosierung von 50 mg – und zwar in der Kombinationstherapie mit Dipyridamol – nachweist.

3. Der dritte und letzte Themenkomplex betraf die seitens der Stellungnehmenden angesprochenen konkreten Resultate der ESPRIT-Studie: So wurde betont, dass in der ESPRIT-Studie die Blutungskomplikationen extra- wie auch intrakraniell im Vergleich von Dipyridamol + ASS und ASS allein nicht unterschiedlich waren. Einer Stellungnahme wurden Berechnungen beigelegt, welche die Studien ESPS-2 und ESPRIT zu folgenden Endpunkten zusammenfassten: Gesamtmortalität, vaskulär bedingte Mortalität, tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Schlaganfall, Schlaganfall und Major Blutungen. Hierbei wurde in einem Fall ein statistisch signifikantes Resultat zugunsten von Dipyridamol + ASS hinsichtlich der Reduktion nicht-tödlicher Schlaganfälle beobachtet (und nachfolgend auch der Schlaganfälle insgesamt).

Der hiermit geführten Argumentation der Stellungnehmenden liegt die Annahme zugrunde, dass die Berücksichtigung der ESPRIT-Studie die relevanten Resultate und letztendlich Fazitschlussfolgerungen des vorliegenden Berichts verändern würde. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie im Folgenden ausgeführt wird:

Wie oben erwähnt, ergab sich aus den Analysen der Stellungnehmenden ein statistisch signifikantes Resultat für einen Endpunkt, der auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde: nicht-tödliche Schlaganfälle. Als weitere besonders relevante – da mit Belegen eines größeren Schadens einhergehende – Endpunkte können außerdem Major Blutungen und Studienabbrüche wegen UEs gelten. Für diese 3 Endpunkte wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, die dem Studienpool dieser Nutzenbewertung für den Aktivvergleich mit ASS in der Langzeittherapie (ESPS-2 und JASAP) die Studie ESPRIT hinzufügten. Die Analysen sind Anhang G zu entnehmen. Es soll nun betrachtet werden, warum sich aus diesen Analysen kein anderes als das aktuelle Fazit dieses Berichts ergäbe:

Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34 zeigen die Meta-Analysen der Studien ESPS-2, ESPRIT und JASAP für die Endpunkte nicht-tödlicher Schlaganfall, Major Blutung und UE-Abbruchraten. Alle 3 Meta-Analysen für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS waren zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden ( $p < 0,2$ ). Die Methoden des Instituts [80] und die methodischen Ausführungen des Berichtsplans [127] sehen vor, dass bei derart bedeutsamer Heterogenität untersucht wird, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen auch methodische Faktoren. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden in einem solchen Fall Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet und spielt eine relevante Rolle bei der Untersuchung der Ursachen von Heterogenität. Zwar wurde aufgrund des Studienausschlusses keine systematische Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESPRIT durchgeführt, schon allein die Tatsache, dass ESPRIT – im Gegensatz zu ESPS-2

und JASAP, deren Verzerrungspotenzial im vorliegenden Bericht als niedrig eingestuft wurde – nicht doppelblind, sondern offen durchgeführt wurde, weist allerdings auf ein hohes Verzerrungspotenzial hin. Nach den Methoden des Instituts

*muss die Interpretation der Ergebnisse von unverblindeten Studien ... im Vergleich zu verblindeten Studien vorsichtiger erfolgen [80].*

Diese methodische und potenziell zu Verzerrung führende Schwäche von ESPRIT ist auch von anderen Autoren bereits benannt worden. So heißt es in der aktuellen Leitlinie der American Heart Association / American Stroke Association zur Schlaganfallprävention:

*In this open-label trial [ESPRIT], bias in reporting of potential outcome events might have occurred if either patients or field researchers differentially reported potential vascular events to the coordinating center. The unexpected finding of a reduced rate of major bleeding in the combination group (35 compared with 53 events) may be an indication of this bias [128].*

Zusammenfassend ist also von einem potenziellen Bias für diese Studie auszugehen. Dieser hätte bei der gegebenen Datenlage in den Meta-Analysen (relevante Heterogenität) im Rahmen einer Nutzenbewertung dazu geführt, dass eine Sensitivitätsanalyse der beiden Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial (ESPS-2 und JASAP) durchgeführt worden wäre. Damit wären wir bei den in Tabelle 27 diskutierten Resultaten für diesen Studienpool, die dort als in Einklang mit dem Gesamtergebnis interpretiert werden.

Doch selbst wenn man dieses methodische Vorgehen außer Acht lässt, ergeben sich aus Abbildung 32 bis Abbildung 34 keine vom vorliegenden Bericht abweichenden Schlussfolgerungen: Die ESPRIT-Resultate für UE-Abbruchraten unterstützen die Annahme eines größeren Schadens von Dipyridamol + ASS. Für den Endpunkt nicht-tödliche Schlaganfälle weisen ESPRIT und ESPS-2 ähnliche Effekte auf und stehen den Ergebnissen der JASAP-Studie gegenüber. In diesem Fall würde sich am Endergebnis aber ebenfalls nichts ändern, da bei einer solch widersprüchlichen Datenlage auch „kein Beleg für einen Zusatznutzen“ bestünde. Es verbleiben die Major Blutungen, für die ESPRIT entgegen den beiden anderen Studien eher einen Vorteil der Kombinationstherapie zeigt, wenn auch statistisch nicht signifikant. Dieses – insbesondere wegen der gleichzeitigen tendenziellen Reduktion ischämischer vaskulärer Ereignisse – kontraintuitive Resultat führte in der oben zitierten Leitlinie zur Annahme eines Bias. Diese Interpretation kann nachvollzogen werden und bedingt die Schlussfolgerung, dass sich auch hier keine Fazitänderung des Berichts ergäbe – jedenfalls keine, die über die bereits aufgrund des Anhörungsverfahrens durchgeführte Änderung hinausginge (ergänzte Fazitaussage zum nicht statistisch signifikanten Unterschied der Einzelkomparatoren für den Endpunkt Major Blutungen).

Zusammenfassend ergab sich kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht. ESPRIT wird weiterhin als auszuschließende Studie betrachtet, gegen deren Einschluss das nicht zulassungskonforme Design und die fehlenden Nachweise der Anwendbarkeit abweichender ASS-Dosierungen sprechen. Darüber hinaus wurde dargelegt, dass selbst die

Berücksichtigung der Studie bei Beurteilung von Heterogenität und Ergebnissicherheit keinen Mehrwert an Information erbracht hätte.

#### **6.3.4 Ausschluss eines Studienarms von Chang 2006 sowie von Lindgren 2004, Serebruany 2008 und Zhao 2005**

Die Studie Chang 2006 untersuchte primär die kumulative Inzidenz von Kopfschmerzen an den ersten 3 Behandlungstagen unter 2 verschiedenen Dosierstrategien von retardiertem Dipyridamol + ASS im Vergleich zu Placebo. In diesem Rahmen wurde Dipyridamol + ASS in einem Arm über insgesamt 10 Tage in der halben empfohlenen Dosis verabreicht (200 mg + 25 mg täglich) und erst an den folgenden 14 Tagen in voller Dosis. Dieser Studienarm von Chang 2006 wurde in diese Bewertung nicht mit eingeschlossen, da Dipyridamol + ASS nicht zulassungskonform eingesetzt wurde. Gemäß Fachinformation wird eine Reduktion der üblichen Tagesdosis von Dipyridamol + ASS in der Anfangsphase der Behandlung nur bei Auftreten unerträglicher Kopfschmerzen und in Kombination mit niedrig dosiertem ASS am Morgen empfohlen und sollte nur so lange wie nötig erfolgen [20]. Im besagten Studienarm von Chang 2006 erhielten jedoch alle Patienten über 10 Tage die Hälfte der üblichen Tagesdosis von Dipyridamol + ASS, ohne dass bei ihnen die Bedingung unerträgliche Kopfschmerzen erfüllt sein musste, insbesondere aber ohne zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem ASS.

Es wurde eine weitere Studie ausgeschlossen, die ebenfalls die Inzidenz von Kopfschmerzen unter verschiedenen Dosierstrategien zu Beginn der Behandlung mit retardiertem Dipyridamol + ASS verglich [129]. In dieser Studie wurde Dipyridamol + ASS im Kontrollarm (29 randomisierte Patienten) über 2 Wochen in der üblichen Dosierung eingesetzt (zweimal 200 mg + zweimal 25 mg). In der Interventionsgruppe (29 randomisierte Patienten) erhielten die Patienten zunächst über 5 Tage ASS (75 mg) allein am Morgen und eine Dosis Dipyridamol + ASS (200 mg + 25mg) am Abend und im Anschluss über 9 Tage Dipyridamol + ASS in der vollen empfohlenen Dosis. Auch hier war der Einsatz von Dipyridamol + ASS nicht zulassungskonform, da im Interventionsarm eine reduzierte Dosis Dipyridamol + ASS unabhängig vom Auftreten von Kopfschmerzen eingesetzt wurde. Des Weiteren handelte es sich bei dem beschriebenen niedriger dosierten Therapiearm nicht um eine den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechende Vergleichsgruppe.

Die Studie Zhao 2005 [130,131] untersuchte bei 11 gesunden Personen und 11 Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall in einem randomisierten Cross-over-Design über jeweils 2 Wochen den Effekt von ASS (75 mg täglich), Clopidogrel (75 mg täglich) und retardiertem Dipyridamol (400 mg täglich) jeweils allein sowie der möglichen Zweierkombinationen und der Dreierkombination der Mittel auf Parameter der Thrombozytenaggregation. Die Untersuchung berichtete auch Sicherheitsaspekte unter den verschiedenen Therapien, die für den Bericht grundsätzlich relevant gewesen wären. Bei der im Rahmen der Studie geprüften Kombination Dipyridamol + ASS war ASS jedoch gegenüber der zugelassenen Kombination somit zu hoch dosiert. Die Studie wurde schon aus diesen Gründen (und abgesehen von dem

für die Fragestellung problematischen Cross-over-Design) für den Bericht nicht berücksichtigt.

Die Studie Serebruany 2008 [132-134] verglich bei Patienten mit einer vorangegangenen TIA die Kombination aus retardiertem Dipyridamol (zweimal 200 mg täglich) + ASS (zweimal 25 mg täglich) mit Clopidogrel (75 mg täglich) und der Kombination Clopidogrel (75 mg täglich) + ASS (81 mg täglich). Es wurden jeweils 20 Patienten pro Behandlungsarm für eine Studiendauer von 30 Tagen randomisiert. Primäres Ziel war die Untersuchung von Parametern der Thrombozytenaggregation unter den eingesetzten Therapien. In der Publikation wurden jedoch auch Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten berichtet, die für den Bericht relevant gewesen wären. Allerdings wurde Clopidogrel in den Vergleichsgruppen nicht konform mit der Zulassung eingesetzt, da es zwar zur Sekundärprophylaxe nach ischämischen Schlaganfall, nicht aber nach TIA zugelassen ist [70]. Die Untersuchung wurde deshalb für den Bericht nicht berücksichtigt. Anhand der o. g. Studiengröße und Dauer ist jedoch auch nicht davon auszugehen, dass diese Studie einen relevanten Effekt auf das Gesamtergebnis dieser Nutzenbewertung gehabt hätte.

### **6.3.5 Einschluss nur der Initialphase der EARLY-Studie**

Die EARLY-Studie [40] verglich 2 Strategien für den Einsatz von Dipyridamol + ASS in der Sekundärprophylaxe nach akutem ischämischen Schlaganfall: die frühzeitige Gabe in empfohlener Dosis (zweimal 200 mg + zweimal 25mg) innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptome mit einem verzögerten Einsatz in empfohlener Dosis ab Tag 8 nach Symptombeginn nach vorheriger Gabe von ASS allein (100 mg täglich) in der Initialphase über 7 Tage. Der frühzeitige Einsatz von Dipyridamol + ASS innerhalb von 24 Stunden bei akutem Schlaganfall geht konform mit der Zulassung. Da ab Tag 8 in beiden Gruppen Dipyridamol + ASS gegeben wurde, boten nur die ersten 7 Tage der EARLY-Studie die Möglichkeit eines Substanzvergleiches, und zwar zwischen Dipyridamol + ASS und ASS allein. Folglich wurden für den Bericht nur die Ergebnisse der EARLY-Studie nach einer Beobachtungszeit von 7 Tagen berücksichtigt.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde für den Einschluss der Daten der EARLY-Studie nach 90 Tagen plädiert. Dies wurde einerseits mit der antientzündlichen Wirkung der Kombinationstherapie begründet, welche durch den frühen Einsatz das Krankheitsgeschehen nachhaltig beeinflusst habe. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen nach 90 Tagen wurde diesem Umstand zugeschrieben. Andererseits wurde argumentiert, dass die ersten 7 Behandlungstage notwendigerweise ungünstig für die Kombinationstherapie ausfallen müssten, da hier die bekannten Nebenwirkungen, insbesondere Kopfschmerzen, bereits zum Tragen kämen, andererseits ein positiver Behandlungseffekt (z. B. eine Verringerung der Schlaganfallrezidive) noch nicht erwartet werden könne. Durch die Vernachlässigung der Daten nach 90 Tagen bleibe die niedrige Rate an Major Blutungen zu diesem Zeitpunkt unberücksichtigt, aus der sich zumindest kein Schaden der Behandlung mit Aggrenox<sup>®</sup> über diesen Behandlungszeitraum ableiten ließe.

Auch die vorgebrachten Argumente ändern die Designaspekte der Studie EARLY nicht: Da ab Tag 8 in beiden Gruppen Dipyridamol + ASS gegeben wurde, boten nur die ersten 7 Behandlungstage die Möglichkeit eines Substanzvergleiches zwischen Dipyridamol + ASS und ASS allein. Die Annahme, dass Effektunterschiede nach 90 Tagen (davon ein Großteil unter identischer Therapie) Langzeiteffekte der Wirkungsunterschiede in den ersten 7 Tagen darstellen, ist bereits dadurch maßgeblich limitiert, dass es sich bei EARLY um eine offene Studie handelte und somit aufgrund der den Prüfern bekannten Therapie vielfältige Einflüsse während der Therapiephase möglich waren. Eine Untersuchung solcher Langzeiteffekte war im Übrigen auch nicht das erklärte Ziel der Studie: Die Stellungnehmenden selbst erläutern, dass dieses Studiendesign gewählt wurde, um die Sicherheit des frühen Einsatzes der Kombination von Aggrenox<sup>®</sup> im Vergleich mit ASS zu demonstrieren. Daher stellen die Ergebnisse nach 90 Tagen – die nicht Therapiealternativen, sondern Therapieschemata vergleichen – auch keinen adäquaten Vergleich für die vorliegende Bewertung dar. Der Vergleich nach 90 Tagen trifft keine Aussage über die Wirkung oder Nebenwirkung von Aggrenox<sup>®</sup> gegenüber einer anderen Substanz oder Placebo, dies ist jedoch die primäre Fragestellung des vorliegenden Berichts. Lediglich die Daten nach 7 Tagen leisten hierzu einen Beitrag und dieser entspricht auch nicht den Erwartungen der Stellungnehmenden: Die Annahme, dass UE-Raten nach 7 Tagen aufgrund von Kopfschmerzen ungünstig für Aggrenox<sup>®</sup> ausfallen müssten, bestätigt sich im vorliegenden Bericht so nicht. Zwar wurde jeweils ein größerer Schaden für Dipyridamol + ASS gegenüber ASS für die Endpunkte UE-Gesamtraten und UE-Abbruchraten ermittelt, eine Sensitivitätsanalyse ohne Abbrüche wegen Kopfschmerz erbrachte aber kein qualitativ von der Gesamtanalyse unterschiedliches Ergebnis. Dies widerspricht der vorgebrachten Argumentation eines potenziell unfairen Vergleichs nach 7 Tagen. Auch der Hinweis auf die niedrige Rate der Major Blutungen bei Studienende ist nicht – wie von den Stellungnehmenden vorgebracht – als Nachweis keines Schadens von Aggrenox<sup>®</sup> zu werten bzw. es stellt sich die Frage „kein Schaden im Vergleich zu wem oder was?“. Der EARLY-Therapievergleich nach 90 Tagen lautet Aggrenox<sup>®</sup> vs. Aggrenox<sup>®</sup>, dass eine allgemein niedrige Blutungsrate in beiden Therapiearmen für einen nicht vorhandenen Schaden spricht, lässt sich daraus nicht ableiten. Hier geben die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten RCT-Daten eher Aufschluss, welche für die Langzeittherapie gegenüber Placebo durchaus einen Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich Major und Minor Blutungen ergaben.

Zusammenfassend konnten den Stellungnahmen keine Argumente entnommen werden, welche eine Berücksichtigung der 90-Tage-Daten der Studie EARLY nahegelegt hätten. Eine Änderung des Abschlussberichts ergab sich nicht.

#### **6.4 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel (Abschnitt 6.1.2.2)
- Einbeziehen der JASAP-Studie (Abschnitt 6.1.2.2)
- Nutzen-Schaden-Bilanz der Kombination Dipyridamol + ASS (Abschnitt 6.1.2.2)
- Ausschluss der ESPRIT-Studie (Abschnitt 6.3.3)
- Einschluss nur der Initialphase der EARLY-Studie (Abschnitt 6.3.5)

Die Stellungnahmen ergaben einen weiteren, separaten Themenkomplex, welcher im nachfolgenden Abschnitt 6.4.1 gewürdigt wird.

Alle Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 beschrieben.

#### **6.4.1 Leitlinienempfehlungen**

Die Stellungnahmen zum Vorbericht enthielten den Hinweis, dass im Sinne der evidenzbasierten Medizin (EbM) nach Sacket [135] bei der Bewertung von therapeutischen Interventionen zwei Ebenen zu betrachten seien: die Ebene der externen Evidenz (klinische Studien) und die Ebene der internen Evidenz (praktische Erfahrung der behandelnden Ärzte). Die Stellungnehmenden konstatierten, dass sich der vorliegende Bericht allein auf das Ergebnis von Meta-Analysen verlasse, nicht jedoch die klinisch-wissenschaftliche Bewertung von Experten mit einbeziehe. In diesem Zusammenhang wiesen sie auf mehrere Leitlinien (insgesamt 7) hin [136-142], welche die Behandlung mit Dipyridamol + ASS empfehlen und darüber hinaus in etlichen Fällen den Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS bestätigen würden. Das hierbei ebenfalls vorgebrachte Argument, dass Experten, die an Leitlinienentwicklungen beteiligt waren, die JASAP-Ergebnisse kannten, diese jedoch nicht heranzogen, wurde bereits oben bei der Besprechung der JASAP-Studie diskutiert und gewürdigt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte innerhalb des deutschen Zulassungsstatus und anhand der aktuellen RCT-Studienlage, welche diesen Zulassungsstatus abbildete. Diese Fokussierung begründet sich in den Ansprüchen der Bewertung an Ergebnissicherheit einerseits und Abbildung des deutschen Regulierungsrahmens andererseits. Gleichzeitig bedingt diese Fokussierung aber auch etwaige Unterschiede zu Leitlinien, die beispielsweise den Zulassungsstatus nicht berücksichtigen, Evidenz geringerer Ergebnissicherheit anwenden oder einfach ein weniger aktuelles Erstellungs- und damit Recherchedatum aufweisen. Insbesondere letzterer Punkt gilt für alle 7 – seitens der Stellungnehmenden zitierten – Leitlinien, die weitestgehend in oder vor 2008 erstellt wurden [136-138,140-142]. Lediglich die spanische Leitlinie wurde im März 2009 editiert [139]. Die seitens der Stellungnehmenden

zitierte Leitlinie des NICE wurde mittlerweile aktualisiert [143]. Es ist also bereits hinsichtlich des Erstellungsdatums der Leitlinien von einem anderen bewerteten Studienpool (beispielsweise ohne JASAP) auszugehen. Bei näherer Betrachtung der 7 Leitlinien (unter Berücksichtigung der aktuellen NICE-Leitlinie) zeigt sich dies auch. Aufgrund der fehlenden Fokussierung auf den deutschen Zulassungsstatus (was für alle zitierten Leitlinien nachvollziehbar erscheint) ergeben sich weitere relevante Unterschiede bei der berücksichtigten Evidenz. Ohne hier für jede Leitlinie alle Details aufzuzählen, ergibt sich eine Mixtur, die größtenteils ESPRIT mit einschließt. Viele Leitlinien beziehen aber auch Evidenz zur IR-Formulierung von Dipyridamol mit ein. Insgesamt zeigt sich ein heterogenes Bild berücksichtigter Evidenz, welches jedoch in keinem Fall bzw. bei keiner der angesprochenen Leitlinien mit dem der vorliegenden Nutzenbewertung kongruent ist.

Betrachtet man die Empfehlungen der Leitlinien, ergeben sich ebenfalls Unterschiede, die von einer Empfehlung verschiedener Therapiealternativen ohne Hierarchisierung bis hin zu einer Erstlinientherapieempfehlung für Dipyridamol + ASS, teils mit Clopidogrel als gleichwertiger Alternative, reichen. Die aktuellste Leitlinie des NICE beinhaltet getrennte Empfehlungen für Schlaganfall- (Erstlinientherapie Clopidogrel) und TIA-Patienten (Erstlinientherapie Dipyridamol + ASS) [143].

Im Abgleich mit dem Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich somit große Unterschiede bei der Zusammensetzung der Evidenz sowie beim Fazit dieses Berichts im Vergleich zu den in den Leitlinien abgeleiteten Empfehlungen. Beide Aspekte erscheinen aber auch für die Leitlinien untereinander heterogen. An dieser Stelle kann auch die Aussage der Stellungnehmenden – diese Leitlinien würden in etlichen Fällen den Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS bestätigen – nicht vollends nachvollzogen werden, da sie sich aus dem Großteil der Empfehlungen nicht ablesen lässt.

Eine sehr aktuelle Leitlinie wurde seitens der Stellungnehmenden im o. g. Zusammenhang nicht erwähnt, ist aber in Abgleich mit dem vorliegenden Bericht interessant. Es handelt sich um die kürzlich aktualisierte Leitlinie der American Heart Association / American Stroke Association, welche bereits oben bei der Diskussion des Verzerrungspotenzials von ESPRIT zitiert wurde [128]. Obwohl diese Leitlinie den von diesem Bericht abweichenden Studienpool ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT und PRoFESS betrachtete, kommt sie zu der Empfehlung, dass alle 3 Therapieoptionen (ASS, Dipyridamol + ASS und Clopidogrel) zur Erstlinientherapie geeignet sind. Im Rahmen der Evidenzbewertung zu Dipyridamol + ASS findet sich sogar eine Einschätzung, die dem Fazit des vorliegenden Berichts sehr nahe kommt:

*The effect of dipyridamole combined with aspirin among patients with TIA or stroke has been examined in 4 large randomized clinical trials. Together these trials indicate that the combination is at least as effective as aspirin alone for secondary stroke prevention but less well tolerated by patients [128].*

Zusammenfassend berücksichtigte keine der besprochenen Leitlinien einen zur vorliegenden Nutzenbewertung identischen Studienpool. Es fanden sich Beispiele für Empfehlungen, die

die Resultate des Berichts hinterfragen, aber auch bestätigen. Eine einheitliche Tendenz ergab sich hierbei nicht. Da darüber hinaus davon auszugehen ist, dass die benannten Unterschiede hauptsächlich auf den Studienpool und den berücksichtigten Versorgungskontext zurückzuführen sind, ergab sich keine Änderung des Abschlussberichts.

## 7 Fazit

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. 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.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### AGATE

Serebruany VL, Malinin AI, Sane DC, Jilma B, Takserman A, Atar D et al. Magnitude and time course of platelet inhibition with Aggrenox and Aspirin in patients after ischemic stroke: the AGgrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (AGATE) trial. *Eur J Pharmacol* 2004; 499(3): 315-324.

### Chang 2006

Boehringer Ingelheim. Tolerability of a four weeks treatment with Aggrenox modified release capsules b.i.d, compared to reduced dose during the first two weeks of treatment in a double-blind, randomized controlled parallel group comparison trial among Taiwanese patients with previous TIAs or ischemic stroke: study no. 9.155; tabulated study report [online]. In: *Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database*. 16.12.2003 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.155\\_new.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.155_new.pdf).

Boehringer Ingelheim. Tolerability of a four weeks treatment with Aggrenox modified release capsules b.i.d, compared to reduced dose during the first two weeks of treatment in a double-blind, randomized controlled parallel group comparison trial among Taiwanese patients with previous TIAs or ischemic stroke: trial no 9.155; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2003.

Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(4): 258-262.

### EARLY

Boehringer Ingelheim. Prospective, randomised, national, multi-centre, open-label, blinded endpoint study to compare Aggrenox b.i.d (200 mg dipyridamole MR + 25 mg acetylsalicylic acid) when started within 24 hours of stroke onset on an acute stroke unit, and Aggrenox b.i.d. when started after a 7-day therapy with ASA 100 mg once daily outside of an acute stroke unit, in symptomatic ischaemic stroke patients over a three months treatment period (EARLY): an exploratory study: trial no 9.182 (EARLY); clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

Boehringer Ingelheim. Prospective, randomised, national, multi-centre, open-label, blinded endpoint study to compare Aggrenox b.i.d. (200 mg dipyridamole MR + 25 mg acetylsalicylic acid) when started within 24 hours of stroke onset on an acute stroke unit, and Aggrenox b.i.d. when started after a 7-day therapy with ASA 100 mg once daily outside of an acute stroke unit, in symptomatic ischaemic stroke patients over a three months treatment period (EARLY): an exploratory study; trial number 9.182; synopsis [online]. In: *Boehringer Ingelheim clinical trial results database*. 29.01.2010 [Zugriff: 09.09.2010]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.182\\_U10-1162.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.182_U10-1162.pdf).

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. EARLY 3-months Aggrenox treatment started within 24 hrs of ischemic stroke onset vs. after one week 100 mg ASA [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2010 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562588>.

Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(2): 159-166.

## **ESPS-2**

European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997; 151(Suppl): S1-S77.

Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006; 37(1): 134-138.

Bertrand-Hardy JM, Cunha L, Forbes C, Hoeven C, Hogenhuis L, Lowenthal A et al. European Stroke Prevention Study 2: baseline data. *J Neurol Sci* 1995; 131(Suppl 1): 1-58.

Boehringer Ingelheim. ESPS 2: Second European Stroke Prevention Study; a double-blind, randomized, placebo controlled, multicentre study of four parallel groups organized in a 2 x 2 factorial design; trial no 9.70; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1996.

Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamol und Azetylsalizylsäure zur Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Nervenheilkunde* 1999; 18(7): 380-390.

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.

Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001; 55(3): 162-163.

Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M. Führt hochdosiertes Dipyridamol in der sekundären Schlaganfallprävention zu kardialen Ereignissen? *Z Kardiol* 2001; 90(5): 348-351.

ESPS 2 Working Group. Second European Stroke Prevention Study. *J Neurol* 1992; 239(6): 299-301.

ESPS 2 Working Group. European Stroke Prevention Study 2: a study of low-dose acetylsalicylic acid and of high dose dipyridamole in secondary prevention of cerebrovascular accidents. *Eur J Neurol* 1995; 2: 416-424.

ESPS Investigators. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. *Thromb Res* 1998; 92(1 Suppl 1): S1-S6.

Forbes CD. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 205-208.

Halkes PHA, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Risk indicators for development of headache during dipyridamole treatment after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 437-439.

Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005; 62(3): 403-408.

Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. *Neurology* 1999; 53(4): 825-829.

Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(1): 54-60.

## **JASAP**

Boehringer Ingelheim. Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme (JASAP): phase III study to evaluate the preventive effect of recurrent cerebral infarction and safety of Aggrenox (a combination drug containing sustained-release dipyridamole 200 mg and acetylsalicylic acid 25 mg) twice daily compared with acetylsalicylic acid 81 mg once daily; study no. 9.178; synopsis [online]. In: *Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database*. 28.10.2009 [Zugriff: 26.04.2010]. URL: [http://trials.boehringer-ingenelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178\\_U09-2224.pdf](http://trials.boehringer-ingenelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178_U09-2224.pdf).

Boehringer Ingelheim. Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme (JASAP): phase III study to evaluate the preventive effect of recurrent cerebral infarction and safety of Aggrenox (a combination drug containing sustained-release dipyridamole 200 mg and acetylsalicylic acid 25 mg) twice daily compared with acetylsalicylic acid 81 mg once daily; trial no 9.178; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. JASAP: Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.05.2009 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311402>.

**PRoFESS**

Bath PMW, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PRoFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010; 41(4): 732-738.

Boehringer Ingelheim. PRoFESS: prevention regimen for effectively avoiding second strokes: a double-blind, active and placebo controlled study of Aggrenox vs. clopidogrel, with and without Micardis; study no. 9.159; tabulated trial report [online]. In: *Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database*. 09.10.2008 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.159\\_U08-3667.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.159_U08-3667.pdf).

Boehringer Ingelheim. PRoFESS: Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes: a double-blind, active and placebo controlled study of Aggrenox vs. clopidogrel, with and without Micardis; trial no 9.159; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2008.

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. PRoFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.09.2009 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153062>.

Diener HC. The PRoFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1085-1091.

Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(5-6): 368-380.

Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 875-884.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1238-1251.

## 9 Literatur

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. *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, Neundorfer 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](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](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, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 08.10.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
27. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
28. 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.
29. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
30. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
32. Hong QN, Van TN. The effective platelet aggregation of stroke with aspirin and aspirin plus ER-Dipyridamole. *J Neurol Sci* 2009; 285(Suppl 1): S167.
33. De Schryver ELLM, Halkes PHA. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin. 13th European Stroke Conference; 12.-15.05.2004; Mannheim, Deutschland.
34. England TJ, Bath PMW. Safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial. 18th European Stroke Conference; 26.-29.05.2009; Stockholm, Schweden.
35. England TJ, Adrian MJ, Bath PMW. Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke (TARDIS): safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial. 4th UK Stroke Forum; 01.-03.12.2009; Glasgow, Schottland.
36. Serebruany VL, Malinin AI, Sane DC, Jilma B, Takserman A, Atar D et al. Magnitude and time course of platelet inhibition with Aggrenox and Aspirin in patients after ischemic stroke: the AGgrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (AGATE) trial. *Eur J Pharmacol* 2004; 499(3): 315-324.
37. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(4): 258-262.
38. Boehringer Ingelheim. Tolerability of a four weeks treatment with Aggrenox modified release capsules b.i.d, compared to reduced dose during the first two weeks of treatment in a double-blind, randomized controlled parallel group comparison trial among Taiwanese

patients with previous TIAs or ischemic stroke: trial no 9.155; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2003.

39. Boehringer Ingelheim. Tolerability of a four weeks treatment with Aggrenox modified release capsules b.i.d, compared to reduced dose during the first two weeks of treatment in a double-blind, randomized controlled parallel group comparison trial among Taiwanese patients with previous TIAs or ischemic stroke: study no. 9.155; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 16.12.2003 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.155\\_new.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.155_new.pdf).

40. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(2): 159-166.

41. Boehringer Ingelheim. Prospective, randomised, national, multi-centre, open-label, blinded endpoint study to compare Aggrenox b.i.d (200 mg dipyridamole MR + 25 mg acetylsalicylic acid) when started within 24 hours of stroke onset on an acute stroke unit, and Aggrenox b.i.d. when started after a 7-day therapy with ASA 100 mg once daily outside of an acute stroke unit, in symptomatic ischaemic stroke patients over a three months treatment period (EARLY): an exploratory study: trial no 9.182 (EARLY); clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

42. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. EARLY 3-months Aggrenox treatment started within 24 hrs of ischemic stroke onset vs. after one week 100 mg ASA [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.03.2010 [Zugriff: 01.04.2010]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562588>.

43. Boehringer Ingelheim. Prospective, randomised, national, multi-centre, open-label, blinded endpoint study to compare Aggrenox b.i.d. (200 mg dipyridamole MR + 25 mg acetylsalicylic acid) when started within 24 hours of stroke onset on an acute stroke unit, and Aggrenox b.i.d. when started after a 7-day therapy with ASA 100 mg once daily outside of an acute stroke unit, in symptomatic ischaemic stroke patients over a three months treatment period (EARLY): an exploratory study; trial number 9.182; synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim clinical trial results database. 29.01.2010 [Zugriff: 09.09.2010]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.182\\_U10-1162.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.182_U10-1162.pdf).

44. ESPS 2 Working Group. Second European Stroke Prevention Study. *J Neurol* 1992; 239(6): 299-301.

45. ESPS 2 Working Group. European Stroke Prevention Study 2: a study of low-dose acetylsalicylic acid and of high dose dipyridamole in secondary prevention of cerebrovascular accidents. *Eur J Neurol* 1995; 2: 416-424.

46. Bertrand-Hardy JM, Cunha L, Forbes C, Hoeven C, Hogenhuis L, Lowenthal A et al. European Stroke Prevention Study 2: baseline data. *J Neurol Sci* 1995; 131(Suppl 1): 1-58.

47. Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006; 37(1): 134-138.
48. European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997; 151(Suppl): S1-S77.
49. Forbes CD. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 205-208.
50. ESPS Investigators. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. *Thromb Res* 1998; 92(1 Suppl 1): S1-S6.
51. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamol und Azetylsalizylsäure zur Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Nervenheilkunde* 1999; 18(7): 380-390.
52. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. *Neurology* 1999; 53(4): 825-829.
53. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(1): 54-60.
54. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001; 55(3): 162-163.
55. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M. Führt hochdosiertes Dipyridamol in der sekundären Schlaganfallprävention zu kardialen Ereignissen? *Z Kardiol* 2001; 90(5): 348-351.
56. Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005; 62(3): 403-408.
57. Halkes PHA, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Risk indicators for development of headache during dipyridamole treatment after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 437-439.
58. Boehringer Ingelheim. ESPS 2: Second European Stroke Prevention Study; a double-blind, randomized, placebo controlled, multicentre study of four parallel groups organized in a 2 x 2 factorial design; trial no 9.70; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1996.
59. Boehringer Ingelheim. Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme (JASAP): phase III study to evaluate the preventive effect of recurrent cerebral infarction and safety of Aggrenox (a combination drug containing sustained-release dipyridamole 200 mg

and acetylsalicylic acid 25 mg) twice daily compared with acetylsalicylic acid 81 mg once daily; trial no 9.178; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.

60. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. JASAP: Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2009 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311402>.

61. Boehringer Ingelheim. Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme (JASAP): phase III study to evaluate the preventive effect of recurrent cerebral infarction and safety of Aggrenox (a combination drug containing sustained-release dipyridamole 200 mg and acetylsalicylic acid 25 mg) twice daily compared with acetylsalicylic acid 81 mg once daily; study no. 9.178; synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 28.10.2009 [Zugriff: 26.04.2010]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178\\_U09-2224.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178_U09-2224.pdf).

62. Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(5-6): 368-380.

63. Diener HC. The PRoFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1085-1091.

64. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1238-1251.

65. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 875-884.

66. Bath PMW, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PRoFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010; 41(4): 732-738.

67. Boehringer Ingelheim. PRoFESS: Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes: a double-blind, active and placebo controlled study of Aggrenox vs. clopidogrel, with and without Micardis; trial no 9.159; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2008.

68. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. PRoFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2009 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153062>.

69. Boehringer Ingelheim. PROfESS: prevention regimen for effectively avoiding second strokes: a double-blind, active and placebo controlled study of Aggrenox vs. clopidogrel, with and without Micardis; study no. 9.159; tabulated trial report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 09.10.2008 [Zugriff: 15.12.2009]. URL: [http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.159\\_U08-3667.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/9.159_U08-3667.pdf).
70. Sanofi Aventis. Plavix 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 11.05.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
71. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics and Data Analysis* 1994; 17: 555-574.
72. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
73. Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD000029.
74. Schachter ME, Tran HA, Anand SS. Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vasc Med* 2008; 13(1): 55-62.
75. De Schryver EL, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001820.
76. Algra A, De Schryver ELLM, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001342.
77. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296(6618): 320-331.
78. Altman R, Carreras L, Diaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy; I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308(6921): 81-106.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Abs. 1 Satz 6 und Abs. 3 SGB V) [online]. 19.02.2010 [Zugriff: 20.07.2010]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-172/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkung-2010-02-19.pdf>.

80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 08.10.2008]. URL:

[http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Abschlussbericht; Auftrag A05-20A; Version 1.1 [online]. 18.08.2010 [Zugriff: 23.09.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 55). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_Abschlussbericht\\_SNRI\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Depressionen\\_V1-1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf).

82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: Abschlussbericht; Auftrag A05-20C [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 27.11.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 68). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20C\\_Abschlussbericht\\_Bupropion\\_Mirtazapin\\_und\\_Reboxetin\\_bei\\_Depressionen.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf).

83. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000; 284(22): 2901-2906.

84. Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med 1991; 325(18): 1261-1266.

85. Pharmacovigilance Working Party. Annex 1: dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid: no evidence for increased risk of ischaemic stroke versus acetylsalicylic acid alone in the European population; summary assessment report of the PhVWP April 2010. PhVWP Monthly Reports [online] 2010; (1004): 3-4. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500089948.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500089948.pdf).

86. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, Barnett D, König F, Pearson S. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(4): 277-291.

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag A09-01 [online]. 03.03.2010 [Zugriff: 22.03.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A09-01\\_DWA-Berichtsplan\\_Dipyridamol\\_plus\\_ASS\\_nach\\_Schlaganfall\\_oder\\_TIA.pdf](http://www.iqwig.de/download/A09-01_DWA-Berichtsplan_Dipyridamol_plus_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf).

88. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet 2007; 370(9596): 1432-1442.

89. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328(7435): 326.
90. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke [online]. 20.09.2001 [Zugriff: 20.01.2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/056098en.pdf>.
91. CT Arzneimittel. ASS-CT 50 mg TAH Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2009 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
92. Sanofi Aventis. Tiklyd: Fachinformation [online]. 01.2010 [Zugriff: 13.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
93. Meda Pharma. Marcumar: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 13.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
94. Bristol-Myers Squibb. Coumadin 5 mg: Fachinformation [online]. 08.2008 [Zugriff: 13.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
95. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M. 'A.I.C.L.A.' controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherosclerotic cerebral ischemia; part II: baseline studies [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138(1): 1-15.
96. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14(1): 5-14.
97. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. Cerebral ischemic accidents linked to athero sclerosis a controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero thrombotic cerebral ischemia; 2: baseline studies. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138(1): 1-16.
98. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The French AICLA randomized trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral infarction. *Haemostasis* 1982; 12(Suppl 1): 175.
99. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. Controlled cooperative trial of secondary prevention of cerebral ischemic accidents caused by atherosclerosis, using aspirin and dipyridamole [Französisch]. *Presse Med* 1983; 12(48): 3049-3057.
100. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The A.I.C.L.A. controlled cooperative trial: secondary prevention of cerebral ischemic accidents due to atherosclerosis by aspirin and dipyridamole; 3: results [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139(5): 335-348.

101. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The French "A.I.C.L.A." randomized trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral infarction. In: Meyer JS (Ed). Cerebral Vascular Disease 4: proceedings of the World Federation of Neurology 11th International Salzburg Conference, September 23-25 1982. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983. S. 118-121.
102. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Touboul D, Touboul PJ. "A.I.C.L.A." controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia; part I: protocol [Französisch]. Rev Neurol (Paris) 1981; 137(5): 333-341.
103. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. Stroke 1983; 14(1): 99-103.
104. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia; part II: endpoint results. Stroke 1985; 16(3): 406-415.
105. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia; part III: risk factors for stroke. Stroke 1986; 17(1): 12-18.
106. Brechter C, Backlund H, Krook H. Comparison between anticoagulant treatment and anti-platelet therapy in order to prevent cerebral infarction in patients with TIA/RIND [Schwedisch]. Lakartidningen 1980; 77(52): 4947-4956.
107. Olsson JE, Brechter C, Backlund H, Krook H, Muller R, Nitelius E et al. Anticoagulant vs anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. Stroke 1980; 11(1): 4-9.
108. Chairangarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S, Udommongkol C, Nidhinandana S, Suwantamee J. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. J Med Assoc Thai 2005; 88(Suppl 3): S148-S154.
109. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. Stroke 1990; 21(8): 1122-1130.
110. European Stroke Prevention Study Group. The European Stroke Prevention Study ESPS principal end-points. Lancet 1987; 2(8572): 1351-1354.
111. Lowenthal A. European stroke prevention study. Acta Neurol Belg 1988; 88(1): 14-18.
112. Lowenthal A. Secondary prevention of myocardial infarction in the first European Stroke Prevention Study. Thromb Res Suppl 1990; 12: 59-63.
113. Puranen J, Laakso M, Riekkinen P Sr, Sivenius J. Risk factors and antiplatelet therapy in TIA and stroke patients. J Neurol Sci 1998; 154(2): 200-204.

114. Puranen J, Laakso M, Riekkinen PJ Sr, Sivenius J. Efficacy of antiplatelet treatment in hypertensive patients with TIA or stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(2): 291-294.
115. Sivenius J, Laakso M, Penttila IM, Smets P, Lowenthal A, Riekkinen PJ. The European Stroke Prevention Study: results according to sex. *Neurology* 1991; 41(8): 1189-1192.
116. Sivenius J, Riekkinen PJ, Kilpelainen H, Laakso M, Penttila I. Antiplatelet therapy is effective in the prevention of stroke or death in women: subgroup analysis of the European Stroke Prevention Study (ESPS). *Acta Neurol Scand* 1991; 84(4): 286-290.
117. Sivenius J, Riekkinen PJ, Laakso M, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(2): 111-114.
118. Sivenius J, Riekkinen PJ, Smets P, Laakso M, Lowenthal A. The European Stroke Prevention Study (ESPS): results by arterial distribution. *Ann Neurol* 1991; 29(6): 596-600.
119. Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992; 23(6): 851-854.
120. Fassio G, Albizzati MG, Bassi S, Frattola L. An investigation of the effect on platelet function of acetylsalicylic acid, dipyridamole and the two drugs in combination in patients with transient attacks of ischaemia. *J Int Med Res* 1979; 7(6): 492-501.
121. Lenz T, Wilson A. Clinical pharmacokinetics of antiplatelet agents used in the secondary prevention of stroke. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(10): 909-920.
122. Derendorf H, VanderMaelen CP, Brickl RS, MacGregor TR, Eisert W. Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(7): 845-850.
123. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(18): 2018-2024.
124. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9523): 1665-1673.
125. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM et al. 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): 1218-1223.
126. De Schryver ELLM, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001820.

127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA: Berichtsplan; Auftrag A09-01 [online]. 03.03.2010 [Zugriff: 22.03.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A09-01\\_Berichtsplan\\_Dipyridamol\\_plus\\_ASS\\_nach\\_Schlaganfall\\_oder\\_TIA.pdf](http://www.iqwig.de/download/A09-01_Berichtsplan_Dipyridamol_plus_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf).

128. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. 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): 227-276.

129. Lindgren A, Husted S, Staaf G, Ziegler B. Dipyridamole and headache: a pilot study of initial dose titration. *J Neurol Sci* 2004; 223(2): 179-184.

130. Zhao L, Gray L, Leonardi-Bee J, Weaver CS, Heptinstall S, Bath PMW. Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Platelets* 2006; 17(2): 100-104.

131. Zhao L, Fletcher S, Weaver C, Leonardi-Bee J, May J, Fox S et al. Effects of aspirin, clopidogrel and dipyridamole administered singly and in combination on platelet and leucocyte function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 93(3): 527-534.

132. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF. Antiplatelet profiles of the fixed-dose combination of extended-release dipyridamole and low-dose aspirin compared with clopidogrel with or without aspirin in patients with type 2 diabetes and a history of transient ischemic attack: a randomized, single-blind, 30-day trial. *Clin Ther* 2008; 30(2): 249-259.

133. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF. Randomized single-blind 30-days trial of the antiplatelet profiles after extended-released dipyridamole and low dose aspirin versus clopidogrel with or without aspirin in diabetic patients after TIA. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(Suppl 2): 159-160.

134. Serebruany V, Malinin A, Pokov A, Hanley D. Antiplatelet properties of extended-released dipyridamole with low dose aspirin vs clopidogrel with or without aspirin in diabetics after TIA. *Int J Stroke* 2008; 3(Suppl 1): 319.

135. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023): 71-72.

136. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guidelines for stroke: second edition [online]. 06.2004 [Zugriff: 10.01.2011]. URL: [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/stroke\\_guidelines\\_2ed.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/stroke_guidelines_2ed.pdf).

137. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie: gemeinsame Leitlinie der DGN und der deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)

[online]. 2008 [Zugriff: 10.01.2011]. URL: [http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/II08kap\\_024.pdf](http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/II08kap_024.pdf).

138. Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W. Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation [online]. 2008 [Zugriff: 11.01.2011]. URL: [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_German.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_German.pdf).

139. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Clinical practice guideline for primary and secondary prevention of stroke. Madrid: Ministry of Health and Consumer Affairs; 2009. URL: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_442\\_Stroke\\_compl\\_en.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_442_Stroke_compl_en.pdf).

140. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events [online]. 05.2005 [Zugriff: 19.07.2010]. (NICE technology appraisal guidance; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA090guidance.pdf>.

141. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention; a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008. (SIGN clinical guidelines; Band 108). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.

142. National Board of Health and Welfare. Swedish national guidelines for the management of stroke: version for health and medical personnel. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2002.

143. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events: review of NICE technology appraisal guidance 90 [online]. 12.2010 [Zugriff: 05.01.2011]. (NICE technology appraisal guidance; Band 210). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13285/52030/52030.pdf>.

144. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

145. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB, Hedges T. Retrieving randomized controlled trials from medline: a comparison of 38 published search filters. Health Info Libr J 2009; 26(3): 187-202.

146. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 08.2007 [Zugriff: 02.04.2008]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/euroqol\\_eq\\_5d\\_eq\\_5d](http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d).

147. Rush AJ, First MB, Blacker D. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Press; 2008.

148. Hareendran A, Wilson L. Structured Interview for the Modified Rankin Scale (mRS-SI) [online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 12.2006 [Zugriff: 09.07.2010]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/structured\\_interview\\_for\\_the\\_modified\\_rankin\\_scale\\_mrs\\_si](http://www.proqolid.org/instruments/structured_interview_for_the_modified_rankin_scale_mrs_si).
149. Brott TG. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 06.2007 [Zugriff: 22.07.2010]. URL: [http://www.proqolid.org/instruments/national\\_institutes\\_of\\_health\\_stroke\\_scale\\_nihss](http://www.proqolid.org/instruments/national_institutes_of_health_stroke_scale_nihss).
150. Algra A. Esprit: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [CTP28] [online]. In: International Stroke Conference ePosters Archive: International Stroke Conference 2005; 02.-04.02.2005; New Orleans, USA. 2010 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: <http://asa.scientificposters.com>.
151. Algra A. ESPRIT: confirmed role of dipyridamole and aspirin combination therapy for secondary stroke prevention. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 7.
152. Esprit Study Group. Erratum: "Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial" (*Lancet* 2006; 367(9523): 1665-73). *Lancet* 2007; 369(9558): 274.
153. De Schryver E. Prevention of vascular complications after cerebral ischaemia of arterial origin; the ESPRIT study: mild anticoagulant therapy, combination treatment with acetylsalicylic acid and dipyridamole, or treatment with acetylsalicylic acid alone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 842.
154. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 3): 80.
155. De Schryver E, Biessels GJ. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin [abstract]. 25th International Stroke Conference; 10.-12.02.2000; New Orleans, USA.
156. De Schryver E, Halkes PHA. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin. 13th European Stroke Conference; 12.-15.05.2004; Mannheim, Deutschland.
157. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 4): 83.

158. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin [P581]. *Neurology* 1999; 246(Suppl 1): I/120.
159. De Schryver EL. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(2): 147-150.
160. De Schryver EL, Algra A. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [abstract]. 27th International Stroke Conference; 07.-09.02.2002; San Antonio, USA.
161. De Schryver EL, Gorter JW, Algra A, Van Gijn J. Prevention of vascular complications after cerebral ischemia of arterial origin: European Stroke and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT); moderated coagulation, aspirin-dipyridamole combination or aspirin alone? [Französisch]. *Rev Med Interne* 1999; 20(5): 397-399.
162. De Schryver ELLM. Dipyridamole in stroke prevention: effect of dipyridamole on blood pressure. *Stroke* 2003; 34(10): 2339-2342.
163. De Schryver ELLM, Halkes PHA. No role for oral anticoagulants (target INR: 2.0-3.0) after transient ischaemic attack or cerebral infarction of arterial origin; the 'European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial' (ESPRIT) [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(8): 445-453.
164. De Schryver E. Dipyridamole in stroke prevention: the effect of dipyridamole on blood pressure. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(Suppl 4): 124.
165. De Schryver E, Algra A. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [online]. In: 28th International Stroke Conference; 13.-15.02.2003; Phoenix, USA. [Zugriff: 24.06.2010]. URL: [http://www.strokeconference.org/sc\\_includes/pdfs/CTP46.pdf](http://www.strokeconference.org/sc_includes/pdfs/CTP46.pdf).
166. European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Study Group. Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2003; 34(6): e45-e46.
167. Gorter JW, De Schryver E, Algra A. Sekundärprävention nach ischämischem zerebralem Insult: die ESPRIT-Studie; niedrig dosierte Antikoagulation, Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure/Dipyridamol oder Monotherapie mit Acetylsalicylsäure? *Nervenarzt* 1999; 70(4): 368-370.
168. Gorter JW, De Schryver EL, Algra A. Prevention of vascular complications following cerebral ischemia of arterial origin; the ESPRIT trial: mild anticoagulant therapy, combination treatment with acetylsalicylic acid plus dipyridamole or treatment with acetylsalicylic acid alone? [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(6): 316-318.

169. ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(2): 115-124.

170. Halkes PHA. Acetylsalicylic acid and dipyridamole offer better secondary protection than acetylsalicylic acid only following transient ischaemic attack or cerebral infarction of arterial origin; the 'European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial' (ESPRIT) [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(33): 1832-1838.

171. Ruigrok YM, De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 4): 32.

172. ESPRIT Study Group. ESPRIT: results of a randomised comparison of the effects of aspirin + dipyridamole versus aspirin alone in patients after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(Suppl 4): 60.

**Anhang A: Suchstrategien****1. Biosis****Suchoberfläche: Ovid**

- BIOSIS Previews 1969 to 2010 Week 38

#	Searches
1	Dipyridamol*.mp.
2	(Aggrenox or Asasantin).ab,ti.
3	or/1-2
4	(stroke* or apople*).mp.
5	((brain or cerebral) and (ischa?mi* or infarct*)).mp.
6	tia.mp.
7	(transient adj3 ischa?mi*).mp.
8	((brain or vascular or cerebrovascular) adj3 (disorder* or diseas* or accident* or event* or cause*)).mp.
9	or/4-8
10	and/3,9
11	(random* or Placebo*).mp.
12	((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)).mp.
13	(Clinic* adj6 (trial* or Stud*)).mp.
14	(cross over or crossover).mp.
15	Clinical trial.cb.
16	or/11-15
17	system* review*.mp.
18	((pool* or meta) and analys*).mp.
19	(metaanalys* or meta analysis).mp.
20	(medline or embase or cochrane).mp.
21	(review* and search*).mp.
22	or/17-21
23	or/16,22
24	and/10,23

## 2. Embase

### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 September 01

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [144] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [144] – High sensitivity strategy (Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity)

#	Searches
1	Dipyridamole/
2	dipyridamol*.ab,ti.
3	(Aggrenox or Asasantin).ab,ti.
4	or/1-3
5	transient ischemic attack/
6	brain ischemia/
7	exp Stroke/
8	(stroke* or apople*).ab,ti.
9	((brain or cerebral) and (isch?emi* or infarct*)).ab,ti.
10	tia.ab,ti.
11	(transient adj3 isch?emi*).ab,ti.
12	((brain or vasc* or cerebrovasc*) adj3 (disorder* or diseas* or accident* or event* or cause*)).ab,ti.
13	or/5-12
14	random*.tw.
15	clinical trial*.mp.
16	exp treatment outcome/
17	or/14-16
18	meta-analys*.mp.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20

#	Searches
22	or/17,21
23	and/4,13,22

### 3. Medline

#### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [144] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Mc Kibbon [145] – Glanville and Lefebvre strategy D

#	Searches
1	Dipyridamole/
2	dipyridamol*.ab,ti.
3	(Aggrenox or Asasantin).ab,ti.
4	58-32-2.rn.
5	or/1-4
6	Ischemic Attack, Transient/
7	exp Brain Ischemia/
8	exp Stroke/
9	(stroke* or apople*).ab,ti.
10	((brain or cerebr*) and (isch?emi* or infarct*)).ab,ti.
11	tia.ab,ti.
12	(transient adj3 isch?emi*).ab,ti.
13	((brain or vasc* or cerebrovasc*) adj3 (disorder* or diseas* or accident* or event* or cause*)).ab,ti.
14	or/6-13
15	and/5,14

#	Searches
16	clinical trial.pt.
17	randomized.ab.
18	placebo.ab.
19	clinical trials as topic/
20	randomly.ab.
21	trial.ti.
22	drug therapy.fs.
23	effects.ti.
24	comparative study/
25	or/16-24
26	meta analysis.mp.pt.
27	review.pt.
28	search*.tw.
29	or/26-28
30	or/25,29
31	30 and 15

#### 4. Pubmed

##### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search dipyridamol*
#2	Search Aggrenox[TIAB] or Asasantin[TIAB]
#3	Search #1 OR #2
#4	Search stroke*[TIAB] or apople*[TIAB]
#5	Search (brain[TIAB] or cerebr*[TIAB]) and (ischemi*[TIAB] or ischaemi*[TIAB] or infarct*[TIAB])
#6	Search tia[TiAB]
#7	Search transient[TIAB] AND (ischemi*[TIAB] or ischaemi*[TIAB])
#8	Search (brain OR vasc* OR cerebrovasc*) AND (disorder* OR diseas* OR accident* OR event* OR cause*)
#9	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Search #3 AND #9
#11	Search #10 NOT medline[sb]

## 5. The Cochrane Library

### Oberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Dipyridamole explode all trees
#2	dipyridamol*
#3	Aggrenox or Asasantin
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Ischemic Attack, Transient explode all trees
#6	MeSH descriptor Brain Ischemia explode all trees
#7	MeSH descriptor Stroke explode all trees
#8	(stroke* or apople*):ti,ab
#9	((brain or cerebr*) and (ischemi* or ischaemi* or infarct*)):ti,ab
#10	tia:ti,ab
#11	(transient NEAR/3 (ischemi* OR ischaemi*)):ti,ab
#12	((brain or vasc* or cerebrovasc*) NEAR/3 (disorder* or diseas* or accident* or event* or cause*)):ti,ab
#13	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	(#4 AND #13)

**Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen****Nicht E1**

1. Joseph R, D'Andrea G, Oster SB, Welch KM. Whole blood platelet function in acute ischemic stroke: importance of dense body secretion and effects of antithrombotic agents. *Stroke* 1989; 20(1): 38-44.
2. Serebruany VL, Malinin A, Hanley D. Magnitude and time course of platelet inhibition with extended release dipyridamole with or without aspirin in healthy Japanese volunteers: the AGgrenox versus aspirin therapy evaluation (AGATE-Japan). *Circulation* 2007; 116(16 Suppl S): 472.

**Nicht E2**

1. Acheson J, Danta G, Hutchinson EC. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *Br Med J* 1969; 1(5644): 614-615.
2. Algra A. ESPRIT: confirmed role of dipyridamole and aspirin combination therapy for secondary stroke prevention. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 7.
3. Algra A. Esprit: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [CTP28] [online]. In: International Stroke Conference ePosters Archive: International Stroke Conference 2005; 02.-04.02.2005; New Orleans, USA. 2010 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: <http://asa.scientificposters.com>.
4. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14(1): 99-103.
5. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia; part II: endpoint results. *Stroke* 1985; 16(3): 406-415.
6. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia; part III: risk factors for stroke. *Stroke* 1986; 17(1): 12-18.
7. Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R et al. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence and blood pressure in patients with acute ischaemic stroke: a PRoFESS substudy. *Stroke* 2009; 40(4): e128.
8. Bath PMW, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R et al. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PRoFESS subgroup analysis. *Stroke* 2009; 40(11): 3541-3546.

9. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M. 'A.I.C.L.A.' controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherosclerotic cerebral ischemia; part II: baseline studies [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138(1): 1-15.
10. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14(1): 5-14.
11. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. Cerebral ischemic accidents linked to athero sclerosis a controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero thrombotic cerebral ischemia; 2: baseline studies. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138(1): 1-16.
12. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. Controlled cooperative trial of secondary prevention of cerebral ischemic accidents caused by atherosclerosis, using aspirin and dipyridamole [Französisch]. *Presse Med* 1983; 12(48): 3049-3057.
13. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The French "A.I.C.L.A" randomized trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral infarction. In: Meyer JS (Ed). *Cerebral Vascular Disease 4: proceedings of the World Federation of Neurology 11th International Salzburg Conference, September 23-25 1982*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983. S. 118-121.
14. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The French AICLA randomized trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral infarction. *Haemostasis* 1982; 12(Suppl 1): 175.
15. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D et al. The A.I.C.L.A. controlled cooperative trial: secondary prevention of cerebral ischemic accidents due to atherosclerosis by aspirin and dipyridamole; 3: results [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139(5): 335-348.
16. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Touboul D, Touboul PJ. "A.I.C.L.A." controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia; part I: protocol [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1981; 137(5): 333-341.
17. Brechter C, Backlund H, Krook H. Comparison between anticoagulant treatment and anti-platelet therapy in order to prevent cerebral infarction in patients with TIA/RIND [Schwedisch]. *Lakartidningen* 1980; 77(52): 4947-4956.
18. Chairangsarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S, Udommongkol C, Nidhinandana S, Suwantamee J. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and

improvement of neurological function: a preliminary study. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 3): S148-S154.

19. De Schryver E. Dipyridamole in stroke prevention: the effect of dipyridamole on blood pressure. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(Suppl 4): 124.
20. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 3): 80.
21. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 4): 83.
22. De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin [P581]. *Neurology* 1999; 246(Suppl 1): I/120.
23. De Schryver E. Prevention of vascular complications after cerebral ischaemia of arterial origin; the ESPRIT study: mild anticoagulant therapy, combination treatment with acetylsalicylic acid and dipyridamole, or treatment with acetylsalicylic acid alone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 842.
24. De Schryver E, Algra A. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [online]. In: 28th International Stroke Conference; 13.-15.02.2003; Phoenix, USA. [Zugriff: 24.06.2010]. URL: [http://www.strokeconference.org/sc\\_includes/pdfs/CTP46.pdf](http://www.strokeconference.org/sc_includes/pdfs/CTP46.pdf).
25. De Schryver E, Biessels GJ. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin [Vortrag]. 25th International Stroke Conference; 10.-12.02.2000; New Orleans, USA 2000.
26. De Schryver E, Halkes PHA. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [poster]. 13th European Stroke Conference; 12.-15.05.2004; Mannheim, Deutschland.
27. De Schryver EL. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(2): 147-150.
28. De Schryver EL, Algra A. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischemia of arterial origin [abstract]. 27th International Stroke Conference; 07.-09.02.2002; San Antonio, USA.
29. De Schryver EL, Gorter JW, Algra A, Van Gijn J. Prevention of vascular complications after cerebral ischemia of arterial origin: European Stroke and Australian Stroke Prevention in

Reversible Ischemia Trial (ESPRIT); moderated coagulation, aspirin-dipyridamole combination or aspirin alone? [Französisch]. *Rev Med Interne* 1999; 20(5): 397-399.

30. De Schryver ELLM. Dipyridamole in stroke prevention: effect of dipyridamole on blood pressure. *Stroke* 2003; 34(10): 2339-2342.

31. De Schryver ELLM, Halkes PHA. No role for oral anticoagulants (target INR: 2.0-3.0) after transient ischaemic attack or cerebral infarction of arterial origin; the 'European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial' (ESPRIT) [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(8): 445-453.

32. England T, Bath P. Safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial. In: Harrogate International Centre (Ed). 3rd UK Stroke Forum Conference; 02.-04.12.2008; Harrogate, England; book of abstracts. 2008. S. 66-67.

33. England TJ, Adrian MJ, Bath PMW. Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke (TARDIS): safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial. 4th UK Stroke Forum; 01.-03.12.2009; Glasgow, Schottland.

34. England TJ, Adrian MJ, Bath PMW. Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke (TARDIS): safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke; a randomised controlled trial [online]. In: International Stroke Conference ePosters Archive: International Stroke Conference; 23.-26.02.2010; San Antonio, USA. 2010 [Zugriff: 18.10.2010]. URL: <http://asa.scientificposters.com>.

35. England TJ, Bath PM. Triple antiplatelets for reducing dependency after ischaemic stroke (TARDIS): safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke; a randomized controlled trial [CTP40] [online]. In: International Stroke Conference ePosters Archive: International Stroke Conference 2009; 18.-20.02.2009; San Diego, USA. 2010 [Zugriff: 15.06.2010]. URL: <http://asa.scientificposters.com>.

36. England TJ, Bath PMW. Safety and tolerability of clopidogrel when added to aspirin and dipyridamole in high risk patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial [Vortrag]. 18th European Stroke Conference; 26.-29.05.2009; Stockholm, Schweden.

37. Eriksson SE. Enteric-coated acetylsalicylic acid plus dipyridamole compared with anticoagulants in the prevention of ischemic events in patients with transient ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1985; 71(6): 485-493.

38. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9523): 1665-1673.

39. Esprit Study Group. Erratum: "Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial" (Lancet 2006; 367(9523): 1665-73). Lancet 2007; 369(9558): 274.
40. ESPRIT Study Group. ESPRIT: results of a randomised comparison of the effects of aspirin + dipyridamole versus aspirin alone in patients after cerebral ischaemia of arterial origin. Cerebrovasc Dis 2006; 21(Suppl 4): 60.
41. ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2007; 6(2): 115-124.
42. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. Stroke 1990; 21(8): 1122-1130.
43. European Stroke Prevention Study Group. The European Stroke Prevention Study ESPS principal end-points. Lancet 1987; 2(8572): 1351-1354.
44. European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Study Group. Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. Stroke 2003; 34(6): e45-e46.
45. Fassio G, Albizzati MG, Bassi S, Frattola L. An investigation of the effect on platelet function of acetylsalicylic acid, dipyridamole and the two drugs in combination in patients with transient attacks of ischaemia. J Int Med Res 1979; 7(6): 492-501.
46. Gorter JW, De Schryver E, Algra A. Sekundärprävention nach ischämischem zerebralem Insult: die ESPRIT-Studie; niedrig dosierte Antikoagulation, Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure/Dipyridamol oder Monotherapie mit Acetylsalicylsäure? Nervenarzt 1999; 70(4): 368-370.
47. Gorter JW, De Schryver EL, Algra A. Prevention of vascular complications following cerebral ischemia of arterial origin; the ESPRIT trial: mild anticoagulant therapy, combination treatment with acetylsalicylic acid plus dipyridamole or treatment with acetylsalicylic acid alone? [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142(6): 316-318.
48. Guiraud B, David J, Geraud G, Bierme R, Rascol A. Prevention of ischemic cerebrovascular accident: a long term clinical trial with vasodilator and antiaggregating drugs. Thromb Diath Haemorrh 1975; 34(1): 343-344.
49. Guiraud CB, Rascol A, David J, et al. A 3-year trial of antiplatelet drugs in secondary prevention of cerebral ischemic accidents. Rev Neurol 1982; 138(5): 367-385.
50. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, Boneu B, Clanet M, Bierme R. Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants: results of a 3-year controlled therapeutic trial [Französisch]. Rev Neurol (Paris) 1982; 138(5): 367-385.

51. Halkes PHA. Acetylsalicylic acid and dipyridamole offer better secondary protection than acetylsalicylic acid only following transient ischaemic attack or cerebral infarction of arterial origin; the 'European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial' (ESPRIT) [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(33): 1832-1838.
52. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, Gonzalez AM, Vaquez A, Dominiguez R et al. Comparative study of pentoxifylline vs antiaggregants in patients with transient ischemic attacks. *Acta Neurol Scand Suppl* 1989; 80(127): 31-35.
53. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, Gonzalez AM, Vazquez A, Dominguez R et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Eur Neurol* 1985; 24(1): 73-81.
54. Herskovits E, Vazquez A, Famulari A, Smud R, Tamaroff L, Fraiman H et al. Randomised trial of pentoxifylline versus acetylsalicylic acid plus dipyridamole in preventing transient ischaemic attacks. *Lancet* 1981; 1(8227): 966-968.
55. Herskovits E, Vazquez A, Famulari A, Tamaroff L, Fraiman H, Gonzales AM et al. A randomized clinical trial of pentoxifylline and antiaggregants in recent transient ischemic attacks (TIA): a one year follow-up. *Ric Clin Lab* 1981; 11(Suppl 1): 257-264.
56. Lee TK, Lien IN, Ryu SJ, Lee KY, Hu HH, Tchen PH et al. Secondary prevention of ischemic stroke with low dose acetylsalicylic acid. *J Formos Med Assoc* 1990; 89(8): 635-644.
57. Lindgren A, Husted S, Staaf G, Ziegler B. Dipyridamole and headache: a pilot study of initial dose titration. *J Neurol Sci* 2004; 223(2): 179-184.
58. Lowenthal A. European stroke prevention study. *Acta Neurol Belg* 1988; 88(1): 14-18.
59. Lowenthal A. Secondary prevention of myocardial infarction in the first European Stroke Prevention Study. *Thromb Res Suppl* 1990; 12: 59-63.
60. Lucas C. Secondary prevention of stroke: the PROGRESS study [Französisch]. *Rev Med Interne* 2002; 23(Suppl 2): 341-348.
61. Matias-Guiu J, Davalos A, Pico M, Monasterio J, Vilaseca J, Codina A. Low-dose acetylsalicylic acid (ASA) plus dipyridamole versus dipyridamole alone in the prevention of stroke in patients with reversible ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1987; 76(6): 413-421.
62. Olsson JE, Brechter C, Backlund H, Krook H, Muller R, Nitelius E et al. Anticoagulant vs anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. *Stroke* 1980; 11(1): 4-9.

63. Pico M, Monasterio J, Matias Guiu J, Davalos A, Hernandez A, Codina A. Biological effect in platelet function by low dose ASA and dipyridamol in patients with reversible cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1985; 54(1): 301.
64. Puranen J, Laakso M, Riekkinen P Sr, Sivenius J. Risk factors and antiplatelet therapy in TIA and stroke patients. *J Neurol Sci* 1998; 154(2): 200-204.
65. Puranen J, Laakso M, Riekkinen PJ Sr, Sivenius J. Efficacy of antiplatelet treatment in hypertensive patients with TIA or stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(2): 291-294.
66. Rascol A, Guiraud-Chaumeil B, Boneu B, David J, Clanet M. A long-term randomized trial of anti aggregant drugs in threatened stroke. In: Rose FC (Ed). *Advances in stroke therapy*. New York: Raven Press; 1982. S. 147-154.
67. Ruigrok YM, De Schryver E. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(Suppl 4): 32.
68. Serebruany V, Malinin A, Pokov A, Hanley D. Antiplatelet properties of extended-released dipyridamole with low dose aspirin vs clopidogrel with or without aspirin in diabetics after TIA. *Int J Stroke* 2008; 3(Suppl 1): 319.
69. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF. Antiplatelet profiles of the fixed-dose combination of extended-release dipyridamole and low-dose aspirin compared with clopidogrel with or without aspirin in patients with type 2 diabetes and a history of transient ischemic attack: a randomized, single-blind, 30-day trial. *Clin Ther* 2008; 30(2): 249-259.
70. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF. Randomized single-blind 30-days trial of the antiplatelet profiles after extended-released dipyridamole and low dose aspirin versus clopidogrel with or without aspirin in diabetic patients after TIA. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(Suppl 2): 159-160.
71. Serebruany VL, Malinin AI, Ziai W, Pokov AN, Alberts MJ, Hanley DF. Effects of Aggrenox and telmisartan versus clopidogrel and aspirin in combinations on platelet activation and major receptor expression in diabetic patients: relevance to the PROFESS trial. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl 1): 233.
72. Sivenius J, Laakso M, Penttila IM, Smets P, Lowenthal A, Riekkinen PJ. The European Stroke Prevention Study: results according to sex. *Neurology* 1991; 41(8): 1189-1192.
73. Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992; 23(6): 851-854.

74. Sivenius J, Riekkinen PJ, Kilpelainen H, Laakso M, Penttila I. Antiplatelet therapy is effective in the prevention of stroke or death in women: subgroup analysis of the European Stroke Prevention Study (ESPS). *Acta Neurol Scand* 1991; 84(4): 286-290.
75. Sivenius J, Riekkinen PJ, Laakso M, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(2): 111-114.
76. Sivenius J, Riekkinen PJ, Penttila I. Induced platelet aggregation and antiplatelet drugs in transient ischemic attack and stroke patients a placebo controlled study. *Ups J Med Sci Suppl* 1986; (43): 34.
77. Sivenius J, Riekkinen PJ, Smets P, Laakso M, Lowenthal A. The European Stroke Prevention Study (ESPS): results by arterial distribution. *Ann Neurol* 1991; 29(6): 596-600.
78. Stakhovskaya LV, Pryanikova NA, Kvasova OV, Guseva OI, Buvaltsev VI, Skvortsova VI. Comparative analysis of treatment with either dipyridamol or combination dipyridamol + aspirin in patients selected for secondary stroke prevention [Russisch]. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova* 2001; 1: 66-71.
79. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, Scherer PB, Levy DE. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16(1): 5-9.
80. Yoshii K, Seki Y, Aiba T, Tsukada T, Shiozawa R. Anti-platelet therapy in ischemic cerebrovascular disorder--clinical and hematological study [Japanisch]. *No To Shinkei* 1985; 37(10): 985-990.
81. Zhao L, Fletcher S, Weaver C, Leonardi-Bee J, May J, Fox S et al. Effects of aspirin, clopidogrel and dipyridamole administered singly and in combination on platelet and leucocyte function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 93(3): 527-534.
82. Zhao L, Gray L, Leonardi-Bee J, Weaver CS, Heptinstall S, Bath PMW. Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Platelets* 2006; 17(2): 100-104.

### **Nicht E3**

1. Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, Marinucci R, Cesarone MR, De Cenzo A. Chronic treatment of vascular diseases with indobufen [Italienisch]. *Minerva Cardioangiol* 1989; 37(5): 241-250.
2. Belcaro G, Pierangeli A, De Simone P. Long-term evaluation of the safety and efficacy of indobufen in cerebrovascular disease. *Curr Ther Res Clin Exp* 1990; 47(3): 444-451.

3. De Martiis M, Parenzi A, Barlattani A, De Martiis A. A randomized clinical study of the effectiveness of buflomedil compared with platelet aggregation inhibitors in prevention of recurrences of cerebral ischemia. *Clin Ter* 1986; 116(5): 367-371.
4. Douen AG, Medic S, Sabih M, Pageau N, Shuaib A. Titrated initiation of acetylsalicylic acid-dipyridamole therapy reduces adverse effects and improves tolerance in patients with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(6): 356-359.
5. Fabris F, Randi ML, Crociani ME, Manzoni S, Tonin P, De Zanche L et al. Platelet-specific proteins in patients with transient ischemic attacks: effects of anti-platelet drugs. *Ric Clin Lab* 1983; 13(4): 437-442.
6. Lokk J. Dipyridamole-associated headache in stroke patients: interindividual differences? *Eur Neurol* 2009; 62(2): 109-113.
7. Schaefer WM, Koch KC, Nowak B, Noth J, Buell U, Weiss PH. Dipyridamole/aspirin combination in secondary stroke prevention: effects on absolute myocardial blood flow and coronary vascular resistance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(7): 319-325.
8. Serebruany V, Sabaeva E, Booze C, Atar OD, Eisert C, Hanley D. Distribution of dipyridamole in blood components among post-stroke patients treated with extended release formulation. *Thromb Haemost* 2009; 102(3): 538-543.

## **Nicht E5**

1. Al-Mefty O, Marano G, Raiaraman S, Nugent GR, Rodman N. Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness: ultrastructural and functional correlation. *J Neurosurg* 1979; 50(4): 449-453.
2. Batista LM, Crandell D, Lima FO, Greer DM. Pharmacokinetics of extended-release dipyridamole following administration through a gastrostomy tube: an open-label, case-control, two-centre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(7): 483-488.
3. Buren A, Ygge J. Treatment program and comparison between anticoagulants and platelet aggregation inhibitors after transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12(5): 578-580.
4. Burke JP, Sander S, Shah H, Zarotsky V, Henk H. Impact of persistence with antiplatelet therapy on recurrent ischemic stroke and predictors of nonpersistence among ischemic stroke survivors. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(5): 1023-1030.
5. Calandre L, Molina JA. Short-term outcome of medically treated patients with transient ischemic attacks, reversible ischemic neurologic deficits and strokes with minimum residuum. *Eur Neurol* 1985; 24(4): 281-285.
6. Cambou JP, Ferrieres J, Grenier O, Boka G, Cantet C, Leizorovicz A. Factors influencing the management of atherothrombotic disease in secondary prevention in the private outpatient

cardiology setting: results of the Prisma survey [Französisch]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003; 52(1): 20-29.

7. Caneschi S, Bonaventi C, Finzi F. Ischemic cerebrovascular disease: treatment with various anti-platelet aggregation drugs; clinical follow-up of 80 patients (22-34 months) [Italienisch]. *Minerva Med* 1985; 76(41): 1933-1943.

8. Cazzato G, Torre P. Amaurosis fugax [Italienisch]. *Riv Neurol* 1981; 51(1): 1-26.

9. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx GJ et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients with antiplatelet therapy at stroke onset. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl 6): 16.

10. Ding D, Lu CZ, Fu JH, Hong Z, Wang YJ, Wang DS et al. Association of antiplatelet therapy with lower risk of death and recurrent cerebrovascular events after ischemic stroke: results from the China Ischemic Stroke Registry study. *Circ J* 2009; 73(12): 2342-2347.

11. Ding D, Lu CZ, Fu JH, Hong Z, Wang YJ, Wang DS et al. Predictors of vascular events after ischemic stroke: the China Ischemic Stroke Registry Study. *Neuroepidemiology* 2010; 34(2): 110-116.

12. Dowlatshahi D, Hakim A, Fang J, Sharma M. Pre admission antithrombotics are associated with improved outcomes following ischaemic stroke: a cohort from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke* 2009; 4(5): 328-334.

13. Eriksson SE, Link H. Evaluation of anticoagulants in patients with cerebral infarction with slight to moderate neurological deficit. *Acta Neurol Scand* 1983; 68(2): 96-106.

14. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *Can Med Assoc J* 2004; 170(7): 1099-1104.

15. Greisenegger S, Tentschert S, Weber M, Ferrari J, Lang W, Lalouschek W. Prior therapy with antiplatelet agents is not associated with outcome in patients with acute ischemic stroke/TIA. *J Neurol* 2006; 253(5): 648-652.

16. Hansen PE, Hansen JH, Stenbjerg S. Platelet aggregation in focal cerebral ischemia: a clinical study. *Acta Neurol Scand* 1982; 65(3): 212-218.

17. Hertzner NR, Flanagan RA Jr, Beven EG, O'Hara PJ. Surgical versus nonoperative treatment of symptomatic carotid stenosis. 211 Patients documented by intravenous angiography. *Ann Surg* 1986; 204(2): 154-162.

18. Johnson S. Known knowns and known unknowns: risks associated with combination antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2008; 123(Suppl 1): S7-S11.

19. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65(6): 835-842.
20. Luk HH, Pang J, Li LSW, Ng M. Use of antiplatelet drugs in the stroke unit of a Hong Kong hospital. *Pharm World Sci* 2005; 27(3): 258-262.
21. Mayer TO, Biller J. Antiplatelet prescribing patterns for TIA and ischemic stroke: the Indiana University experience. *J Neurol Sci* 2003; 207(1-2): 5-10.
22. Moonis M, Kane K, Fisher M, Busekroos L. Dose titration reduces the incidence of extended release dipyridamole/aspirin related headaches and improves compliance. *Eur J Neurol* 2007; 14(Suppl 1): 33.
23. Nickman NA, Biskupiak J, Creekmore F, Shah H, Brixner DI. Antiplatelet medication management in patients hospitalized with ischemic stroke. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(21): 2250-2256.
24. Quilliam BJ, Lapane KL, Eaton CB, Mor V. Effect of antiplatelet and anticoagulant agents on risk of hospitalization for bleeding among a population of elderly nursing home stroke survivors. *Stroke* 2001; 32(10): 2299-2304.
25. Qureshi AI, Kirmani JF, Safdar A, Ahmed S, Sayed MA, Pande RU et al. High prevalence of previous antiplatelet drug use in patients with new or recurrent ischemic stroke: Buffalo metropolitan area and Erie County stroke study. *Pharmacotherapy* 2006; 26(4): 493-498.
26. Roquer J, Rodriguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2005; 252(4): 412-416.
27. Sanossian N, Saver JL, Rajajee V, Selco SL, Kim D, Razinia T et al. Premorbid antiplatelet use and ischemic stroke outcomes. *Neurology* 2006; 66(3): 319-323.
28. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke* 2009; 40(10): 3328-3335.
29. Tanne D, Goldbourt U, Koton S, Grossman E, Koren-Morag N, Green MS et al. A national survey of acute cerebrovascular disease in Israel: burden, management, outcome and adherence to guidelines. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(1): 3-7.
30. Tentschert S, Parigger S, Dorda V, Bittner K, Unterbuchsachner D, Greisenegger S et al. Recurrent vascular events in patients with ischemic stroke/TIA and atrial fibrillation in relation to secondary prevention at hospital discharge. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(24): 834-838.

31. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PCAJ, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65(5): 607-611.
32. Walz ET, Brink T, Slivka A. Pattern and frequency of recurrent transient ischemic attacks. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997; 6(3): 121-124.
33. Wang YL, Wu D, Nguyen-Huynh MN, Zhou Y, Wang CX, Zhao XQ et al. Antithrombotic management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack in China: a consecutive cross-sectional survey. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(8): 775-781.
34. Yu A YX, Keezer MR, Zhu B, Wolfson C, Cote R. Pre-stroke use of antihypertensives, antiplatelets, or statins and early ischemic stroke outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(4): 398-402.

## **Nicht E6**

1. Boehringer Ingelheim. Early administration of Aggrenox is effective and safe after acute ischaemic stroke or TIA [online]. 15.09.2010 [Zugriff: 18.10.2010]. URL: <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=265925>.
2. Dengler R, Diener HC, Grond M, Haberl R, Leonard J, Machnig T et al. Early treatment with aspirin and extended-release dipyridamole versus low dose aspirin alone for TIA/ischaemic stroke within 24 hour of symptom-onset (EARLY-trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Eur J Neurol* 2009; 16(Suppl 3): 655.
3. Dewilde S, Eaton J, Hawkins NS. The efficacy of clopidogrel versus the combination of low dose aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing serious vascular events: a network meta-analysis. *Value Health* 2009; 12(7): A315.
4. European Stroke Prevention Study Group. Secondary stroke prevention: aspirin/dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo. *Stroke* 1996; 27(1): 195.
5. Ferguson JJ. Second European Stroke Prevention Study. *Circulation* 1996; 93(3): 399.
6. Franck G. 2nd European study on secondary prevention of stroke (ESPS 2): respective roles of acetylsalicylic acid, dipyridamole and their combination [Französisch]. *Rev Med Liege* 1995; 50(11): 491.
7. Hong QN, Van TN. The effective platelet aggregation of stroke with aspirin and aspirin plus ER-Dipyridamole. *J Neurol Sci* 2009; 285(Suppl 1): S167.
8. Lees KR. PROFESS. *Stroke* 2009; 40(5): 1941.

9. Sacco R, Diener HC, Yusuf S. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: comparison of fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(Suppl 2): 8.
10. Serebruany V, Malinin A, Sane D, Takserman A, Atar D, Hennekens C. The Aggrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (AGATE) for platelet inhibition after stroke. *Circulation* 2003; 108(17 Suppl): IV-602.
11. Sivenius J, Riekkinen P Sr. The Second European Stroke Prevention Study (ESPS-2). *International Journal of Clinical Practice Supplement* 1997; (91): 2-5.
12. Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y. Japanese aggrenox stroke prevention vs aspirin programme (JASAP): baseline results. *Int J Stroke* 2008; 3(Suppl 1): 141.

**Anhang C: Liste der gesichteten Sekundärpublikationen**

1. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296(6618): 320-331.
2. Algra A, De Schryver ELLM, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001342.
3. Altman R, Carreras L, Diaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy; I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308(6921): 81-106.
4. 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.
5. Berge E, Sandercock PAG. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003242.
6. Chaturvedi S. Acetylsalicylic acid + extended-release dipyridamole combination therapy for secondary stroke prevention. *Clin Ther* 2008; 30(7): 1196-1205.
7. Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 149-160.
8. Crown N, Mysak T. Safety of fixed-dose aspirin-extended-release dipyridamole in patients with ischemic heart disease. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(9): 728-733.
9. De Schryver EL, Algra A, Van Gijn J. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003; 34(8): 2072-2080.
10. De Schryver ELLM, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001820.
11. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM et al. 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): 1218-1223.
12. Hanley D, Gorelick PB, Elliott WJ, Broder MS, Saver JL, Kidwell CS et al. Determining the appropriateness of selected surgical and medical management options in recurrent stroke prevention: a guideline for primary care physicians from the National Stroke Association Work Group on Recurrent Stroke Prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13(5): 196-207.

13. Heeg B, Damen J, Van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer's perspective. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(12): 1063-1082.
14. Hensler S, Hoidn S, Jork K. Aggrenox (ASS + Dipyridamol) nach Schlaganfall besser als ASS 100 mg? *Z Allgemeinmed* 2007; 83(8): 324-327.
15. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(38): iii-108.
16. Lenz TL, Hilleman DE. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34(11): 1283-1290.
17. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36(1): 162-168.
18. Majid A, Delanty N, Kantor J. Antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Ann Pharmacother* 2001; 35(10): 1241-1247.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events [online]. 05.2005 [Zugriff: 19.07.2010]. (NICE technology appraisal guidance; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA090guidance.pdf>.
20. Redman AR, Ryan GJ. Analysis of trials evaluating combinations of acetylsalicylic acid and dipyridamole in the secondary prevention of stroke. *Clin Ther* 2001; 23(9): 1391-1408.
21. Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD000029.
22. Schachter ME, Tran HA, Anand SS. Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vasc Med* 2008; 13(1): 55-62.
23. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75(1): 40-47.
24. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ, Vahabi J, Atar D, Hennekens CH. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129 314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22(3): 315-321.

25. Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J* 2008; 29(9): 1086-1092.
26. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292(15): 1867-1874.
27. Usman MHU, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahin E, Dessain S, Gracely E et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009; 103(8): 1107-1112.
28. Vande Griend JP, Saseen JJ. Combination antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Pharmacotherapy* 2008; 28(10): 1233-1242.
29. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39(4): 1358-1363.

## **Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen**

### **Kurzbeschreibung der Studie JASAP**

Die Studie JASAP war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der eine Fixkombination aus Dipyridamol 400 mg + Aspirin 50 mg (Aggrenox) mit Aspirin 81 mg bei japanischen Patienten in der sekundären Schlaganfallprävention verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war das Nichteintreten eines rezidivierenden Schlaganfalls (Nichtereignisrate) nach einem Jahr Behandlung. Sekundäre Ziele waren u. a. die Nichtereignisrate von zerebralen Blutungen, subarachnoidalen Blutungen, intrakraniellen Blutungen (post hoc), TIA, akuten Koronarsyndromen (akuter Myokardinfarkt, instabile Angina, plötzlicher Herztod), anderen vaskulären Ereignissen, ischämischen vaskulären Ereignissen (kombinierter Endpunkt), Schlaganfällen (kombinierter Endpunkt), Schlaganfällen und Major Blutungen (kombinierter Endpunkt, post hoc) und das Auftreten von Blutungen und anderen unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 500 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine Nichtereignisrate nach einem Jahr Behandlung von 94 % in der Aggrenoxgruppe und 91,5 % in der Aspirin-Gruppe sowie eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 % mit einer Power von mindestens 80 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem computergenerierten verdeckten Randomisierungsschema durch ein Randomisierungszentrum zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken von 8 Patienten, gestuft nach Altersgruppe und Zeit seit Indexereignis. Die Verblindung erfolgte anhand von Placebotabletten bzw. -kapseln, welche ein mit der Studienmedikation identisches Aussehen hatten (Double-Dummy-Design).

Die Studie bestand aus einer einwöchigen doppelblinden Run-in-Phase, in der die Patienten Aspirin 81 mg sowie Dipyridamol 200 mg + Aspirin 25 mg (Aggrenox) oder Placebo erhielten; einer 52- bis 124-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 2-wöchigen Follow-up-Phase nach Ende der Behandlung. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden einmal am Anfang der Run-in-Phase, monatlich während der Erhaltungsphase und einmal nach der Follow-up-Phase statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, Endpunkte evaluiert und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde primär auf Basis der ITT-Population durchgeführt (als „Full Analysis Set – FAS“ bezeichnet). Diese beinhaltete alle randomisierten Patienten ausschließlich derer, die keine Studienmedikation genommen hatten und für die keine Daten vorlagen. Eine sekundäre Analyse wurde für die Per-Protokoll-Population durchgeführt, die Patienten mit Protokollverletzungen, einer Compliancerate < 80 % und Patienten mit abweichenden Begleitmedikationen aus der ITT-Population ausschloss. Die Sicherheitsanalyse wurde auf Basis des „Treated Set“ durchgeführt, für welches dieselben Kriterien wie für das FAS angewendet wurden. Hinsichtlich relevanter Testverfahren wurde für die

Wirksamkeitsanalyse die Kaplan-Meier-Methode für die Berechnung von Nichtereignisraten (primärer und weiterer Endpunkte) verwendet. Der Gruppenvergleich wurde mittels Cox Proportional Hazards Model analysiert. Die Frequenz der Blutungen in den Behandlungsgruppen wurde mittels Fishers exakter Test verglichen.

Einschlusskriterien für die Patienten können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden [http://trials.boehringer-ingenelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178\\_U09-2224.pdf](http://trials.boehringer-ingenelheim.com/res/trial/data/pdf/9.178_U09-2224.pdf). Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Kriterien zum Blutungsrisiko (Hirnblutung, subarachnoidale Blutung, zerebrale atrioventrikuläre Fehlbildung, zerebrales atrioventrikuläres Aneurysma, Hirntumor; anamnestisch peptisches Ulkus  $\leq 3$  Jahre, Hämophilie, Blutung Harnwegstrakt, Glaskörperblutung, schwere Hypertonie, maligner Tumor, arterielle Gefäßrekonstruktion nach Indexereignis), vaskuläre Begleiterkrankungen (Risiko für Hirnembolie aufgrund von Herzerkrankungen: Vorhofflimmern, Mitralstenose, schwere Herzklappenerkrankungen; akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), Schweregrad mRS 4 oder 5.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

**Anhang E: Ergebnisparameter und Messinstrumente**

Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für diesen Bericht berücksichtigt wurden.

<b>Zielgröße / Instrument</b>	<b>Erläuterung / Kommentar</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EQ-5D: EuroQoL	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Der EuroQoL umfasst 5 Faktoren – Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen, Ängstlichkeit / Depression – die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Außerdem enthält der Fragebogen eine visuelle Analogskala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [146].
<b>Kognition</b>	
MMSE: Mini Mental State Examination	Interviewskala zu Kognition Die Mini Mental State Examination ist ein Screeninginstrument, um die kognitive Funktion eines Patienten einzuschätzen, nicht um Demenz zu diagnostizieren. Die Anforderungen der 11-Item-Version können in 7 Kategorien eingeteilt werden: örtliche und zeitliche Orientierung, Erfassungsgabe, Aufmerksamkeit und Konzentration, Erinnerung, Sprache und visuelle Konstruktion. Es werden verschiedene Punkte vergeben: der Score wird summiert, je höher, desto besser die kognitive Funktion. Daten zu Gütekriterien sind zahlreich, die Skala wird als reliabel und valide beschrieben [147].
<b>Schlaganfallbedingte Funktionsstörungen im Alltag</b>	
mRS: modifizierte Rankin-Skala	Fremdbeurteilungs- oder Interviewskala zur Alltagsbewältigung bzw. zur schlaganfallbedingten Funktionsstörung im Alltag Die mRS ist eine 7-gradige Skala, bei der der Funktionsstatus des Patienten von 0 = keine Symptome über 1, 2, 3, 4, 5 = keine signifikante, leichte, moderate, schwere, schwerste Behinderung bis 6 = Tod eingeschätzt wird [10]. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [148].
<b>Schlaganfallbedingte neurologische Defizite</b>	
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale	Fremdbeurteilungs- oder Interviewskala zum neurologischen und Regenerationsstatus von Schlaganfallpatienten Die NIHSS besteht aus 11 Items, welche jeweils auf einer 2- bzw. 3-Punkte-Skala (3- bzw. 4-stufig) beurteilt werden. Sie misst hierbei die Dimensionen Bewusstseinslage, Sehvermögen in verschiedenen Ausprägungen, Parameter zur Motorik und Sinneempfindung. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [10,149].

**Anhang F: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien**

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studiendauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
AICLA 1983	ASS 1000 mg / Tag (N = 198) ASS 1000 mg + Dipyridamol 225 mg / Tag (N = 202) Placebo (N = 204)	3 Jahre	tödlicher und nicht-tödlicher zerebraler Infarkt	ASS in Kombination und alleine überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[95-102]
American-Canadian Co-operative Study 1985	ASS 325 mg 4x / Tag (N = 442) ASS 325 mg + Dipyridamol 75 mg 4x / Tag (N = 448)	1-Jahres-Daten, aber auch bis zu 4-5 Jahre Nachbeobachtung	zerebraler oder retinaler Infarkt oder Tod	ASS in Kombination und alleine überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[103-105]
Brechter 1980	Antikoagulanzen, Coumadin & Heparin (N = 68) ASS 1000 mg + Dipyridamol 150 mg / Tag (N = 67)	12 Monate	zerebraler Infarkt	ASS in Kombination überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[106,107]
Chairangsarit 2005	ASS 300 mg / Tag (N = 67) ASS 300 mg / Tag + Dipyridamol 75 mg 3x / Tag (N = 67)	6 Monate	rezidivierender ischämischer Schlaganfall, TIA	ASS in Kombination überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[108]
ESPRIT 2003	orale Antikoagulation mit INR zwischen 2,0 und 3,0 (N = 536) ASS 30-325 mg / Tag (N = 532) ----- ASS 30-325 mg + Dipyridamol ER 400 mg / Tag (N = 1363) ASS 30-325 mg / Tag (N = 1376)	bis zu 6 Jahre	kombinierter Endpunkt: Tod mit vaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Schlaganfall, Herzinfarkt, relevante Blutungskomplikation	ASS in Kombination unterdosiert und überdosiert (ca. 42 % der Patienten unter 50 mg, ca. 49 % über 50 mg)	[124,150-172]

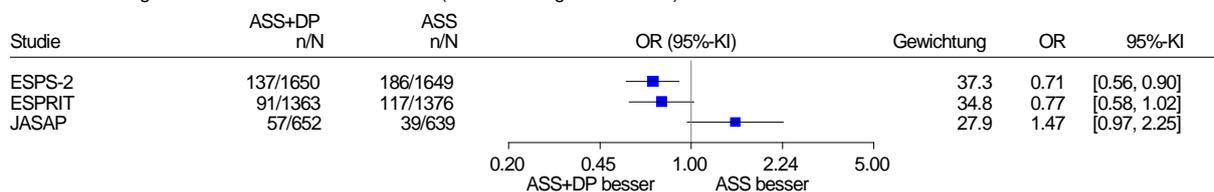
Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studiendauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
ESPS-1 1987	ASS 330 mg + Dipyridamol 75 mg 3x / Tag (N = 1250) Placebo (N = 1250)	2 Jahre	Schlaganfall, Tod	ASS in Kombination überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[109-119]
Fassio 1979	ASS 750 mg + Dipyridamol 225 mg / Tag (N = 7) ASS 1000 mg / Tag (N = 7) Dipyridamol 450 mg / Tag (N = 6)	8 Monate	Plättchenaggregation	ASS in Kombination und alleine überdosiert, kein retardiertes Dipyridamol	[120]
Serebruany 2008 (Einschlusskriterium: Patienten mit TIA)	ASS 50 mg + ER Dipyridamol 400 mg / Tag (N = 20) Clopidogrel 75 mg / Tag (N = 20) Clopidogrel 75 mg + ASS 81 mg / Tag (N = 20)	30 Tage	Änderungen in der Plättchenrezeptor-expression	Clopidogrel für TIA nicht zugelassen	[132-134]
Zhao 2005	Aspirin (A 75 mg), Clopidogrel (C 75 mg), Dipyridamol ER (D 400 mg) alleine und in Kombination (A, C, D, AC, AD, CD, ACD) (N = 11 Gesunde, 11 Patienten)	jeweils 2 Wochen im Crossover	Plättchenaggregation etc.	ASS in Kombination überdosiert	[130,131]
ASS: Acetylsalicylsäure; ER: extended release; INR: International Normalized Ratio; SR: slow release; TIA: transitorisch ischämische Attacke.					

**Anhang G: Sensitivitätsanalysen inklusive ESPRIT**

ASS+Dipyridamol vs. ASS - SN, S\_E2a

Nicht-tödlicher Schlaganfall

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

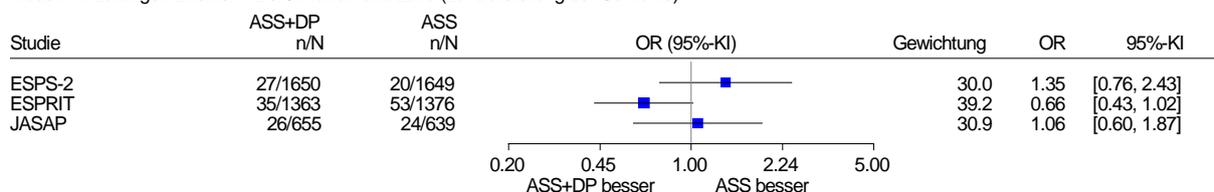
**Abbildung 32: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT**

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS - SN, S\_A2a

Major Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

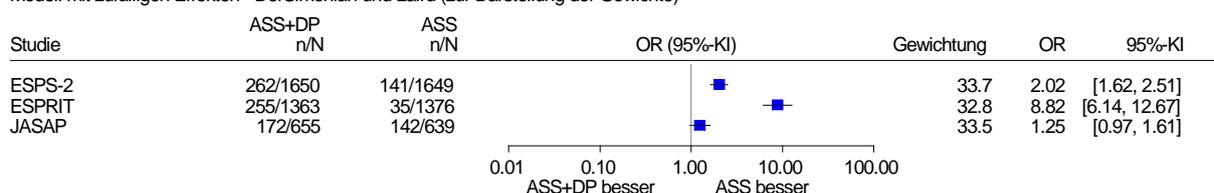
**Abbildung 33: Meta-Analyse Major Blutung, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT**

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, vs.: versus

ASS+Dipyridamol vs. ASS - SN, S\_I2a

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

**Abbildung 34: Meta-Analyse UE-Abbruchraten, Dipyridamol + ASS vs. ASS, Langzeitstudien, Sensitivitätsanalyse inklusive ESPRIT**

ASS: Acetylsalicylsäure, DP: Dipyridamol, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

## **Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### **Externe Sachverständige**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Lelgemann, Monika, Dr. MSc.	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Wille, Hans, Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### **Externes Review**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Berlit, Peter, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>1</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.