

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

**Vorläufiger Berichtsplan**

Auftrag A09-01  
Version 1.0  
Stand: 11.11.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

20.07.2009

**Interne Auftragsnummer:**

A09-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</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 Studiendauer .....	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	10
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	10
<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
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	11
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>12</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	12
4.4.2 Meta-Analysen.....	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	13
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>15</b>

## **Tabellenverzeichnis**

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASS	Acetylsalicylsäure
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## 1 Hintergrund

### Atherosklerose und Atherothrombose

Die Atherothrombose ist durch die Ruptur atherosklerotischer Gefäßläsionen und die dadurch ausgelöste Formation von Thromben und / oder arterioarterieller und / oder kardioarterieller Emboli charakterisiert. Atherosklerotische Gefäßläsionen stellen hierbei einen diffusen Prozess dar, der in der Kindheit beginnt und zunächst asymptomatisch während des Erwachsenenalters voranschreitet. Die chronische Phase der Atherothrombose ist von akuten Phasen abzugrenzen, die in der Regel durch plötzliche, mehr oder weniger komplette Verlegungen der Gefäßlumina ausgelöst werden und mit einer Infarzierung des abhängigen Gewebes einhergehen.

Atherosklerose und Atherothrombose können das gesamte arterielle Gefäßsystem betreffen, jedoch mit Präferenzen für bestimmte Regionen. Zu den häufigsten klinischen Manifestationen zählt die **zerebrovaskuläre Erkrankung** [1].

### 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 [2]. Die Unterscheidung zwischen TIA und ischämischem Insult hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren, auch da anhand des Nachweises durch moderne Gehirnbildgebung viele Patienten mit weniger als 24 Stunden bestehenden Symptomen einen Infarkt haben. Ein neuer Vorschlag zur Definition einer TIA ist daher eine kurze Episode neurologischer Dysfunktion mit weniger als 1 Stunde bestehenden Symptomen aufgrund fokaler Gehirn- oder Retinaischämie und ohne Evidenz für einen Infarkt [3]. Demgegenüber sieht die neuste Definition eines ischämischen Insults eine über 24 Stunden bestehende Symptomatik oder eine anhand einer Bildgebung verifizierte akute Gehirnläsion vor [4].

In etwa 50 % liegt den ischämischen Insulten und TIAs eine atherothrombotische zerebrovaskuläre Erkrankung zugrunde, in der Regel der größeren intra- oder extrakraniellen Gefäße. Auslösend für die akuten Ereignisse sind dabei thrombotische Prozesse mit plötzlicher Lumeneinengung oder -verlegung dieser Gefäße oder aber arterioarterielle Thromboembolien, die von rupturierten Plaques und Ulzerationen der atherosklerotischen Läsionen ihren Ausgang nehmen. Emboli mit Ursprung aus dem Herzen (z. B. bei Vorhofflimmern) oder von rupturierten atherosklerotischen Plaques der aufsteigenden th-

rakalen Aorta sind in 20 % Ursache der zerebralen Ischämien. Verschlüsse kleiner, perforierender Arterien sind in etwa 25 % Auslöser ischämischer Infarkte (lakunärer Infarkte) [2,5].

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 € aus [7]. Nach Daten der WHO hinsichtlich der Krankheitslast sind zerebrovaskuläre Erkrankungen mit weltweit 5,7 Millionen Todesfällen im Jahr 2004 die zweithäufigste Todesursache [8].

Patienten haben nach einem ischämischen Schlaganfall ein 6-fach erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zum Risiko für ein Erstereignis in der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb von 10 Jahren nach einem Ereignis beträgt das kumulative Rezidivrisiko 43 % mit dem höchsten Risiko innerhalb der ersten 6 Monate (9 %) [9]. Insgesamt besteht nach einem stattgefundenen ischämischen Insult per se ein erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Rezidivkrankung, auch für koronare und andere periphere Gefäße. Aus diesem Grund beinhaltet die Therapie des ischämischen Schlaganfalls nicht nur die Akuttherapie und Rehabilitation, sondern gleichsam auch die Risikoreduktion vaskulärer Folgekrankheiten – die Sekundärprävention [10].

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

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

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

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

Thrombozytenfunktionshemmer, auch Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) genannt, sind etablierte Mittel zur Verhinderung von vaskulären Ereignissen im Rahmen der Atherosklerose. Bei Patienten mit früherem Schlaganfall oder früherer TIA reduzieren sie gegenüber Placebo innerhalb von etwa 2 Jahren vaskuläre Ereignisse (nicht tödlicher Infarkt, nicht



tödlicher Schlaganfall oder vaskulärer Tod) um absolut 3,6 % (relative Risikoreduktion ca. 17 %) [13].

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

Thienopyridine wie Ticlopidin und sein Analogon Clopidogrel hemmen ebenfalls irreversibel die Plättchenaktivierung und -aggregation, jedoch über eine Blockade des Adenosinrezeptors. Nach Einleitung einer Therapie mit der Erhaltungsdosis (75 mg Clopidogrel pro Tag) wird die maximale Thrombozytenaggregationshemmung erst nach 3 bis 7 Tagen erreicht, bei Gabe einer „loading-dose“ (300 mg oder 600 mg Clopidogrel) dagegen schon nach 2 bis 6 Stunden [16]. Gemeinsame Endstrecke für die Wirkung von Thienopyridinen und ASS ist letztlich die verminderte Stimulation des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors als Schlüsselstelle zur Aktivierung der Thrombozyten [17,18].

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

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

Hinsichtlich möglicher Unterschiede im Nutzen zwischen Clopidogrel und ASS gibt ein veröffentlichter Abschlussbericht des IQWiG Aufschluss, in dem sich kein Beleg für einen

Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung ergab [21].

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

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

## **2 Ziel der Untersuchung**

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

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurde mit Schreiben vom 28.08.2009 eine Patientenvertreterorganisation zu einer Konsultation am 23.09.2009 eingeladen. Die Teilnahme wurde vonseiten der Patientenvertreterin jedoch abgesagt. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Anhörungsprozesses zum Berichtsplan die Möglichkeit zur Stellungnahme seitens interessierter Patientenvertreter.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

## **4 Methoden**

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

#### **4.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Studien mit erwachsenen Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder vorausgegangener TIA.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS dar. Diese Wirkstoffkombination soll sowohl für die subakute als auch für die langfristige Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA geprüft werden.

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

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

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

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

- TIA
- physische und psychische Beeinträchtigung durch Wiederauftreten zerebralkardial bedingter Morbidität, z. B. kognitive Leistungsfähigkeit
- kardiale und sonstige vaskuläre Morbidität
- Hospitalisierung
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
  - Blutungen
  - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
  - Studienabbrüche wegen UEs (insbesondere wegen Kopfschmerz und Magen-Darm-Beschwerden)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Bewältigung der Alltagsaktivitäten
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt.

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

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

#### 4.1.5 Studiendauer

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS sowohl in der subakuten Therapiephase als auch in der langfristigen Sekundärprävention nach ischämischem zerebrovaskulären Ereignis darstellen. Somit kann der Beginn der Beobachtungsphase in einem variablen Zeitfenster nach dem Indexereignis liegen. Nach den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) an die kardiovaskuläre Präventionstherapie kann eine Studiendauer von 6 Monaten ausreichend sein, um akute Therapieeffekte (hier bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) zu evaluieren. Für die Evaluation präventiver Effekte auf kardiovaskuläre Erkrankungen werden Studien ab 1 Jahr als relevant angesehen [23].

In diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden Studien mit einer Minstdauer von 6 Monaten.

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten $\geq$ 18 Jahre mit vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall oder vorausgegangener TIA (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS in der subakuten oder langfristigen Sekundärprävention nach ischämischen Schlaganfall oder TIA (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>
E7	Behandlungsdauer $\geq$ 6 Monate (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

#### **4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf**

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

#### **4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Studien, die die Kriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) nicht vollständig erfüllen, werden auch dann eingeschlossen, wenn die Erfüllung aller dieser Kriterien für jeweils mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten gilt. Liegen für solche Studien, oder für Studien, bei denen die Kriterien bei weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten erfüllt sind, Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen, ansonsten auf die Gesamtanalyse der Studie.

### **4.2 Informationsbeschaffung**

#### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten



- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

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

#### **4.3 Informationsbewertung**

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

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

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

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist

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

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

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

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

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

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

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [25]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [26]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

##### **4.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [27]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [28]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

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

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

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen

besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

## 5 Literaturverzeichnis

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1197-1207.
2. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362(9391): 1211-1224.
3. 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.
4. 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.
5. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 483S-512S.
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. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention [online]. 25.09.2008 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/31189007enfin.pdf>.
24. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.

25. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
26. 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.
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.