

Medikamentöse Schlaganfall- prävention bei Vorhofflimmern

Wissenschaftlicher Ergebnisbericht

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Medikamentöse Schlaganfall- prävention bei Vorhofflimmern

Vergleichende Evaluierung der medikamentösen Schlaganfallprävention
bei Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Wissenschaftlicher Ergebnisbericht

Autorinnen/Autoren:

Heidi Stürzlinger
Alexander Eisenmann
Daniela Pertl
Cora Hiebinger

Begutachtet durch:

Wilfried Lang
Jochen Schuler

Projektassistenz:

Romana Landauer

Wien, im Dezember 2015
Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Zl. P4/3/47251

Herausgeber und Verleger: Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien,
Tel. +43 1 515 61, Fax +43 1 513 84 72, Homepage: www.goeg.at

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

Kurzfassung

Hintergrund

In Österreich erleiden jährlich rund 24.000 Menschen einen Schlaganfall. Schlaganfälle sind in westlichen Industrienationen wie Österreich die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung bei Erwachsenen und die dritthäufigste Todesursache. Bei rund einem Viertel der Schlaganfälle ist Vorhofflimmern (VHF) die Ursache des Schlaganfalls; es stellt einen der bedeutsamsten Risikofaktoren für einen Schlaganfall dar. VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung, die insgesamt ein bis zwei Prozent der Bevölkerung betrifft. Da bei Patientinnen und Patienten mit VHF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in etwa fünfmal so häufig ein Schlaganfall auftritt, ist – bei nicht erfolgreicher Therapie des VHF – die Prävention des Schlaganfalls und anderer thromboembolischer Ereignisse von zentraler Bedeutung. In der Regel kommt hierfür eine antithrombotische Therapie mit Hemmstoffen der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulantien) zum Einsatz. Diese erfolgt in Österreich in den meisten Fällen durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Trotz guter präventiver Wirkung können Vitamin-K-Antagonisten in der Anwendung problematisch sein (v. a. wegen Blutungsrisiko, Arzneimittel-Interaktionen, aufwendigem Therapie-Monitoring). In den vergangenen Jahren wurden deshalb international vermehrt alternative Antikoagulantien erforscht und auch in Österreich zugelassen, vor allem der direkte orale Thrombinhemmer Dabigatran oder direkte Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban und Apixaban. Die für eine medikamentöse Schlaganfallprävention bei VHF in Frage kommende Patientengruppe besteht in erster Linie aus älteren Menschen, da VHF mit zunehmendem Alter deutlich häufiger auftritt.

Mit dem Ziel, sowohl Patientinnen und Patienten als auch Ärzteschaft für die Thematik Schlaganfallprävention bei VHF zu sensibilisieren und zu informieren, wurde vom Bundesministerium für Gesundheit in Kooperation mit der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und anderen relevanten Fachgesellschaften 2012 eine Enquete zum Thema Vorhofflimmern veranstaltet und 2013 hierzu eine Informationsbroschüre herausgegeben. Darüber hinaus wurde 2014 im Rahmen der gemeinsamen Initiative „Arznei & Vernunft“ von Hauptverband, Pharmig, Österreichischer Ärztekammer und Österreichischer Apothekerkammer eine Leitlinie zum Einsatz von Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmern veröffentlicht.

Fragestellung

Der vorliegende Evidenzbericht soll die folgende Forschungsfrage beantworten: Wie sind Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich der verschiedenen Optionen für medikamentöse Schlaganfallprävention bei Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern zu bewerten?

Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern und einem oder mehreren weiteren Risikofaktor/en für Schlaganfall bilden die untersuchte Population. Primäre Endpunkte sind 1) Häufigkeit von Schlaganfällen, 2) Schweregrad der aufgetretenen Schlaganfälle (Morbidität und Mortalität durch Schlaganfall), 3) Blutungsereignisse, 4) Andere Nebenwirkungen der medikamentösen Schlagan-

fallprävention. Sekundäre Endpunkte sind 1) Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention für Patientinnen/Patienten und Gesundheitsdienstleister (z. B. Monitoring der medikamentösen Schlaganfallprävention, Kontrolle der Blutgerinnung, Anpassung der medikamentösen Schlaganfallprävention bei chirurgischen Eingriffen), 2) Subjektive Lebensqualität der VHF-Patientinnen/Patienten mit medikamentöser Schlaganfallprävention.

Methodik

Eine systematische Literatursuche in den Datenbanken PubMed, Centre for Reviews and Dissemination und Cochrane Library wurde durchgeführt. Es wurden deutsch- oder englischsprachige Publikationen ab dem Jahr 2009 berücksichtigt. In einem ersten Schritt wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Leitlinien (Guidelines) zur medikamentösen Schlaganfallprävention gesucht. Für den durch die gefundenen Übersichtsarbeiten nicht vollständig abgedeckten Zeitraum 2012 bis 2014 wurde in einem zweiten Schritt nach Primärstudien gesucht. Aufgrund der unbefriedigenden Resultate für die sekundären Endpunkte (Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention, Lebensqualität) wurde im Projektverlauf eine zusätzliche systematische Literatursuche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchgeführt. Ergänzend wurde eine Handsuche im Internet durchgeführt und Referenzlisten geprüft. Die Selektion der Zusammenfassungen und Volltexte erfolgt anhand vorab definierter Kriterien. Die für die Berichterstellung eingeschlossenen Volltexte werden tabellarisch dargestellt. Für die Beurteilung der Studienqualität wird die interne Validität (Biasrisiko) anhand vorab definierter Kriterien bewertet und dargestellt. In der Synthese wird zusammenfassend die Stärke der Evidenz zu jedem Endpunkt (Outcome) dargestellt; sie drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention richtig einschätzt.

Ergebnisse

Mittels der systematischen Suche wurden insgesamt 605 potenziell geeignete Publikationen identifiziert. Nach Erst- und Zweitselektion anhand der vorab definierten Kriterien werden 21 Studien zur Beantwortung der Forschungsfrage eingeschlossen, davon 19 Studien zu den primären Endpunkten und 2 Studien zu den sekundären Endpunkten.

Unterteilt nach Endpunkt wird im Folgenden die Frage nach der Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Optionen für die medikamentöse Schlaganfallprävention bei Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern beantwortet:

Wirksamkeit: Neue orale Antikoagulantien (NOAK; inkludierend Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban) reduzieren, als Gruppe betrachtet, das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien im Vergleich zu VKA (hier aufgrund der identifizierten Studien immer der Wirkstoff Warfarin), v. a. bei Apixaban und Dabigatran ist die dort festgestellte Überlegenheit jedoch hauptsächlich für außereuropäische Regionen ausgeprägt. Außerdem ist festzustellen, dass NOAK (als Gruppe) zwar die Rate hämorrhagischer, nicht jedoch die Rate ischämischer Schlaganfälle reduzieren (Endpunkt getrennt untersucht nur für Apixaban, Dabigatran und Edoxaban) (Stärke der Evidenz: hoch).

Auch der Kombinationsendpunkt invalidisierende und fatale Schlaganfälle wird durch Dabigatran 150 mg signifikant reduziert, das Risiko für nicht-invalidisierenden Schlaganfall zusätzlich von Edoxaban 60 mg. Die Gesamtmortalität ist mit NOAK (signifikant bei Apixaban und Edoxaban 30 mg) reduziert, solange die Warfarin-Einstellung nicht überdurchschnittlich gut ist. Das Myokardinfarktrisiko bei NOAK ist mit dem bei Warfarin vergleichbar (Stärke der Evidenz: moderat).

Sicherheit: Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall wird durch NOAK im Vergleich zu VKA signifikant reduziert. Hinsichtlich schwerer Blutungen zeigt sich in Summe keine signifikante Risikoreduktion, jedoch mit deutlichen Unterschieden zwischen den Wirkstoffen und abhängig von der Qualität der Warfarin-Einstellung. Intrakranielle Blutungen werden unter NOAK signifikant seltener beobachtet, gastrointestinale Blutungen sind mit NOAK (v. a. bei Dabigatran und Rivaroxaban) mit Ausnahme von Edoxaban 30 mg durchwegs – zum Teil signifikant – erhöht (Stärke der Evidenz: hoch).

Hinsichtlich weiterer unerwünschter Ereignisse sind (nur) Apixaban und Edoxaban vergleichbar zu Warfarin (Stärke der Evidenz: moderat).

Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention, subjektive Lebensqualität: Belastbare Daten liegen nicht vor. Es gibt derzeit keine klaren Hinweise auf ein besseres Abschneiden der NOAK hinsichtlich dieser Endpunkte (Stärke der Evidenz: niedrig).

Vergleichende Evaluierung der NOAK untereinander (auf Basis der Studien mit Warfarin-Kontrollgruppen, daher mit Einschränkungen aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen verknüpft): Nur Apixaban, Dabigatran 150 mg und Edoxaban 60 mg sind bei der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien überlegen gegenüber Warfarin. Für ischämische Schlaganfälle alleine zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion (nur) bei Dabigatran 150 mg. Dabigatran 150 mg hat auch bei der Risikoreduktion für hämorrhagischen Schlaganfall den besten Wert. Invalidisierende und fatale Schlaganfälle werden ebenfalls nur durch Dabigatran 150 mg im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert, das Risiko für nicht-invalidisierenden Schlaganfall zusätzlich von Edoxaban 60 mg. Die Gesamtmortalität wird signifikant nur bei Apixaban und Edoxaban 30 mg reduziert. Das Myokardinfarktrisiko hingegen ist bei Dabigatran im (indirekten) Vergleich zu den anderen Wirkstoffen möglicherweise erhöht. Edoxaban und Dabigatran 150 mg reduzieren das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität signifikant, Apixaban und Rivaroxaban sind vergleichbar mit Warfarin.

Das Risiko für schwere Blutungen wird nur von Apixaban, Dabigatran 110 mg und Edoxaban gegenüber Warfarin signifikant reduziert, für Rivaroxaban erhöht, Betrixaban ist vergleichbar mit Warfarin. Intrakranielle Blutungen werden von Apixaban und Dabigatran gegenüber Warfarin stärker reduziert als von Rivaroxaban. Signifikant höhere Raten gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Warfarin zeigen sich bei Dabigatran 150 mg, Edoxaban 60 mg und Rivaroxaban, nicht jedoch bei Apixaban. Edoxaban 30 mg hat hier ein signifikant niedrigeres Risiko.

Diskussion

Generell ist anzumerken, dass die Evidenz zu NOAK unverändert vor allem auf den drei großen Zulassungsstudien (sogenannte Nicht-Unterlegenheits-Studien zu Apixaban, Dabigatran, und Rivaroxaban) inklusive verschiedenster Subanalysen beruht. Hierzu gibt es viel Sekundärliteratur (systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, indirekte Vergleiche). Zu den in Österreich noch nicht zugelassenen Wirkstoffen Edoxaban und Betrixaban finden sich darüber hinaus eine Phase-III- und eine Phase-II-Studie. Zu den Endpunkten ‚organisatorischer Zusatzaufwand‘ bei den unterschiedlichen Medikationen bzw. ‚Monitoringaufwand‘ und zum Endpunkt ‚subjektive Lebensqualität‘ konnten nur wenige bis keine Studien identifiziert werden.

Eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Ergebnisse spielt die Qualität der Kontrolle der International Normalized Ratio (INR) und damit die „time in therapeutic range“ (TTR). Im Standardversorgungsmodell für VKA wird der INR-Wert regelmäßig bestimmt und die Dosis dahingehend angepasst, den für die meisten Erkrankungen angestrebten Wertebereich von 2 bis 3 zu erreichen. Wie „geschickt“ Dosierungsentscheidungen getroffen werden, bestimmt wesentlich die Qualität der TTR-Einstellung; hier dürfte es bei den VKA in der Praxis noch Verbesserungspotenzial geben, beispielsweise durch die Einführung neuer Therapiemonitoring-Modelle mit Hilfe von Point-of-Care-Messgeräten (Patientenselbstmessung bzw. Patienten-selbstmanagement).

Die notwendigen Messungen der INR liefern Feedback hinsichtlich des Antikoagulationseffekts und messen damit indirekt auch die Adhärenz (Therapietreue) der Patientinnen/Patienten. Die vergleichsweise engmaschige Kontrolle bei VKA birgt zwar hohen und potenziell belastenden Monitoringaufwand, kann aber auch positiv zur Therapietreue beitragen. Bei NOAK, bei denen diese Kontrolle nicht notwendig und derzeit auch nicht möglich ist, ist es wichtig sicher zu stellen, dass die Patientinnen/Patienten die Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme von NOAK erkennen, da durch die geringere Halbwertszeit schon eine ein- bis zweimalige Nicht-Einnahme ernsthafte Konsequenzen nach sich ziehen kann.

Auffällig zeigt sich in den Studienergebnissen, dass ein Therapiewechsel zu einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse führen kann und daher sehr sorgfältig geplant werden muss. Relevant für die vergleichende Bewertung der NOAK versus Warfarin im Rahmen der medikamentösen Schlaganfallprävention ist auch die Wirksamkeit und Sicherheit bei operativen Eingriffen. Hierzu gibt es bislang eine nur eingeschränkte Studienlage. Metaanalysen kommen zu teils inkonsistenten Ergebnissen.

Schlussfolgerungen

Insbesondere für gut mit VKA eingestellte Patientinnen/Patienten kann derzeit in Summe kein Vorteil von NOAK gegenüber VKA gesehen werden. Dies ist auch unter dem Aspekt zu sehen, dass zu den NOAK nach wie vor keine Post-Marketing-Studien vorliegen und Langzeiterfahrungen aus der breiten Anwendung noch fehlen bzw. abzuwarten sind. Zur vergleichenden Evaluierung der NOAK untereinander lassen sich mangels direkter Vergleichsstudien keine definitiven Schlussfolgerungen ziehen. Darüber hinaus ist hier auch die derzeit noch nicht

systematisch untersuchte Frage der Patienten-Adhärenz zu beachten (z. B. einmal vs. zweimal täglich notwendige Gabe). Aufgrund der Ergebnisse der klinischen Studien ist davon auszugehen, dass die Eignung einzelner NOAK auch abhängig von der betrachteten Patientensubgruppe zu sehen ist.

Bei operativen Eingriffen bieten NOAK den grundsätzlichen Vorteil, dass bei Medikations-Unterbrechung aufgrund der geringen Plasmahalbwertszeit und des schnellen Wirkungseintritts eine Überbrückungstherapie (Bridging) zumindest teilweise entfallen kann. Allerdings ergibt sich im Fall von Notfalloperationen aufgrund des derzeit fehlenden Gegenmittels zur Gerinnungshemmung bei NOAK ein potenziell riskantes Zeitproblem. Umfassende Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit des perioperativen Einsatzes von NOAK sowie Langzeiterfahrungen in der klinischen Praxis fehlen noch.

Inhalt

Kurzfassung	III
Tabellen	XI
Abbildungen.....	XV
Abkürzungen.....	XVI
Glossar	XVII
1 Einleitung	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	2
2.1 Klinik der Erkrankung	2
2.2 Betroffene Patientengruppe	4
2.3 Optionen der medikamentösen Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern	4
3 Fragestellung.....	9
4 Methodik	10
4.1 Literatursuche.....	10
4.1.1 Systematische Literatursuche	10
4.1.2 Handsuche	11
4.2 Selektion der Literatur.....	11
4.2.1 Erstselektion	11
4.2.1.1 Selektion der Übersichtsarbeiten.....	11
4.2.1.2 Selektion der Primärstudien	12
4.2.2 Zweitselektion.....	13
4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion	14
4.4 Bewertung der Studienqualität.....	15
4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko)	15
4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich	15
4.5 Synthese der Evidenz	17
5 Ergebnisse.....	18
5.1 Ergebnisse der Literatursuche und -selektion	18
5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literatursuche	18
5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion.....	18
5.1.3 Ergebnisse der Handsuche	19
5.1.4 Ergebnisse der Zweitselektion	19
5.1.5 Darstellung des Selektionsprozesses	19
5.2 Ergebnisdarstellung	20
5.2.1 Eingeschlossene Publikationen	20
5.2.2 Datenauswertung der Studien.....	22
5.2.3 Qualitätsbewertung der Studien.....	35
5.2.3.1 Systematische Übersichtsarbeiten	35
5.2.3.2 Primärstudien.....	41
5.2.4 Synthese der Evidenz.....	42
5.2.5 Zusatz: Empfehlungen relevanter Leitlinien.....	52

6	Diskussion der Ergebnisse	53
6.1	Primäre Endpunkte.....	53
6.2	Sekundäre Endpunkte	61
7	Schlussfolgerungen	63
7.1	Beantwortung der Forschungsfrage	63
7.2	Allgemeine Schlussfolgerungen.....	64
7.3	Weiterer Forschungsbedarf.....	65
7.4	Ausblick	65
8	Literatur	69
9	Anhang	78
9.1	Suchstrategien für systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines	78
9.2	Suchstrategien für Primärstudien.....	83
9.3	Nicht beschaffbare Volltexte	87
9.4	Ökonomische Studien	89
9.5	Tabellenvorlagen zur Beurteilung des Bias-Risikos	92
9.6	Tabellenvorlagen für die Datenextraktion.....	96
9.7	Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien	98
9.7.1	Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	98
9.7.2	Primärstudien	153
9.7.2.1	Charakteristika der Studien im Vergleich: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF.....	153
9.7.2.2	Apixaban.....	156
9.7.2.3	Betrixaban.....	180
9.7.2.4	Dabigatran	185
9.7.2.5	Edoxaban	201
9.7.2.6	Rivaroxaban	206

Tabellen

Tabelle 2.1:	CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score zur Bestimmung des Schlaganfall-/Embolie-Risikos	4
Tabelle 2.2:	HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos	5
Tabelle 3.1:	PICO-Prinzip zur medikamentösen Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern.....	9
Tabelle 4.1:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Übersichtsarbeiten	11
Tabelle 4.2:	Kriterien zur Auswahl geeigneter Übersichtsarbeiten	12
Tabelle 4.3:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Primärstudien.....	13
Tabelle 4.4:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Primärstudien.....	14
Tabelle 4.5:	Klassifizierung des Bias-Risikos	15
Tabelle 4.6:	Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	16
Tabelle 4.7:	Klassifizierung der externen Validität	16
Tabelle 4.8:	Klassifizierung der Stärke der Evidenz	17
Tabelle 5.1:	Eingeschlossene Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung.....	21
Tabelle 5.2:	Übersicht über die acht bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten zur Hauptfragestellung: eingeschlossene Studien, Intervention.....	23
Tabelle 5.3:	Übersicht über die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten: Endpunkte, Ergebnisse	25
Tabelle 5.4:	Übersicht über die bewerteten Primärstudien	30
Tabelle 5.5:	Synthese der Evidenz	43
Tabelle 9.1:	Suchstrategie PubMed: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines	78
Tabelle 9.2:	Suchstrategie Cochrane Library: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines	79
Tabelle 9.3:	Suchstrategie CRD: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines	82
Tabelle 9.4:	Suchstrategie PubMed: Primärstudien.....	83
Tabelle 9.5:	Suchstrategie Cochrane Library: Primärstudien	85
Tabelle 9.6:	Nicht beschaffbare Volltexte	87
Tabelle 9.7:	Identifizierte ökonomische Studien	89
Tabelle 9.8:	Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	92

Tabelle 9.9: Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von RCTs	93
Tabelle 9.10: Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von Interventionsstudien	94
Tabelle 9.11: Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von Beobachtungsstudien.....	95
Tabelle 9.12: Evidenztabellenvorlage für systematische Übersichtsarbeiten, HTAs und Metaanalysen.....	96
Tabelle 9.13: Evidenztabellenvorlage für Primärstudien	97
Tabelle 9.14: Mitchell et al. (2013) ⁶⁴ – Evidenz	98
Tabelle 9.15: Mitchell et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)	101
Tabelle 9.16: Mitchell et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	102
Tabelle 9.17: Gómez-Outes et al. (2013) ³⁹ – Evidenz.....	103
Tabelle 9.18: Gómez-Outes et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko).....	115
Tabelle 9.19: Gómez-Outes et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	116
Tabelle 9.20: Baker et al. (2012) ¹⁴ – Evidenz	116
Tabelle 9.21: Baker et al. (2012) – interne Validität (Bias-Risiko).....	120
Tabelle 9.22: Baker et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	121
Tabelle 9.23: Miller et al. (2012) ⁶³ – Evidenz	122
Tabelle 9.24: Miller et al. (2012) – interne Validität (Bias-Risiko).....	124
Tabelle 9.25: Miller et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	125
Tabelle 9.26: Dogliotti et al. (2014) ³² – Evidenz.....	126
Tabelle 9.27: Dogliotti et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko).....	128
Tabelle 9.28: Dogliotti et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich....	129
Tabelle 9.29: Dentali et al. (2012) ³⁰ – Evidenz	130
Tabelle 9.30: Dentali et al. (2012) – interne Validität (Bias-Risiko)	137
Tabelle 9.31: Dentali et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	138
Tabelle 9.32: Ruff et al. (2014) ⁷³ – Evidenz.....	139
Tabelle 9.33: Ruff et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko).....	143
Tabelle 9.34: Ruff et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	144
Tabelle 9.35: Assiri et al. (2013) ¹² – Evidenz	145
Tabelle 9.36: Assiri et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)	147
Tabelle 9.37: Assiri et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	148

Tabelle 9.38: Sardar et al. (2014) ⁷⁴ – Evidenz	149
Tabelle 9.39: Sardar et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)	151
Tabelle 9.40: Sardar et al. (2014), externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	152
Tabelle 9.41: Studiendesigns von ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF.....	153
Tabelle 9.42: Charakteristika der Studienpopulationen von ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF	154
Tabelle 9.43: Interventionen/Maßnahmen in den Studien ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF	155
Tabelle 9.44: Granger et al. (2011) ⁴¹ – Evidenz.....	156
Tabelle 9.45: Granger et al. (2011) – interne Validität (Bias-Risiko).....	161
Tabelle 9.46: Granger et al. (2011) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	162
Tabelle 9.47: Wallentin et al. (2013) ⁸⁵ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz.....	163
Tabelle 9.48: Wallentin et al. 2013 (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)...	166
Tabelle 9.49: Wallentin et al. 2013 (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	167
Tabelle 9.50: Garcia et al. (2013) ³⁷ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz.....	168
Tabelle 9.51: Garcia et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)	170
Tabelle 9.52: Garcia et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	171
Tabelle 9.53: Hohnloser et al. (2012) ⁴⁶ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz.....	172
Tabelle 9.54: Hohnloser et al. (2012) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko).....	174
Tabelle 9.55: Hohnloser et al. (2012) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	175
Tabelle 9.56: Al-Khatib et al. (2013) ¹ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz	176
Tabelle 9.57: Al-Khatib et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)	178
Tabelle 9.58: Al-Khatib et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	179
Tabelle 9.59: Connolly et al. (2013) ²⁷ – Evidenz	180
Tabelle 9.60: Connolly et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko).....	183
Tabelle 9.61: Connolly et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich....	184
Tabelle 9.62: Connolly et al. (2009) ²⁸ – Evidenz	185
Tabelle 9.63: Connolly et al. (2009) – interne Validität (Bias-Risiko).....	188
Tabelle 9.64: Connolly et al. (2009) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich....	189

Tabelle 9.65: Monz et al (2013) ⁶⁵ (Subanalyse von RE-LY) – Evidenz	190
Tabelle 9.66: Monz et al. (2013) (Subanalyse von RE-LY) – interne Validität (Bias-Risiko)	194
Tabelle 9.67: Monz et al. (2013) (Subanalyse RE-LY), – externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	195
Tabelle 9.68: Alegret et al. (2014) ³ – Evidenz	196
Tabelle 9.69: Alegret et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)	199
Tabelle 9.70: Alegret et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	200
Tabelle 9.71: Giugliano et al. (2013) ³⁸ – Evidenz	201
Tabelle 9.72: Giugliano et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)	204
Tabelle 9.73: Giugliano et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich ..	205
Tabelle 9.74: Patel et al. (2011) ⁶⁸ – Evidenz.....	206
Tabelle 9.75: Patel et al. (2011) – interne Validität (Bias-Risiko).....	209
Tabelle 9.76: Patel et al. (2011) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	210
Tabelle 9.77: Hankey et al. (2012) ⁴³ (Subanalyse ROCKET-AF) – Evidenz	211
Tabelle 9.78: Hankey et al. (2012) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko) ..	213
Tabelle 9.79: Hankey et al. (2012) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	214
Tabelle 9.80: Mahaffey et al. (2014) ⁵⁸ (Subanalyse ROCKET-AF) – Evidenz	215
Tabelle 9.81: Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)	218
Tabelle 9.82: Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	219
Tabelle 9.83: Goodman et al. (2014) ⁴⁰ – Evidenz	220
Tabelle 9.84: Goodman et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)	223
Tabelle 9.85: Goodman et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	224
Tabelle 9.86: Mahaffey et al. (2014) ⁵⁸ – Evidenz	225
Tabelle 9.87: Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)	228
Tabelle 9.88: Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich	229

Abbildungen

Abbildung 2.1: Algorithmus zur Auswahl der Antikoagulationstherapie bei VHF	6
Abbildung 5.1: Prozess der Literaturselektion	20

Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
BIQG	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke – Vascular disease, Age, Sex category (Score zur Einschätzung des Embolierisikos)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
GI	Gastrointestinale Blutung
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HAS-BLED-Score	Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke – Bleeding tendency, Labile INRs, Elderly, Drugs (Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10, Revision
ICH	intrakranielle Blutung
INR	International Normalized Ratio
MA	Metaanalyse
MI	Myokardinfarkt
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed To Treat
NOAK	neue orale Antikoagulantien
RCT	randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
RR	risk ratio / relatives Risiko
SAF	Schlaganfall
SE	systemische Embolie
SB	schwere Blutung
SR	systematischer Review / systematische Übersichtsarbeit
TTR	time in therapeutic range / Zeit im therapeutischen Zielbereich
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Glossar

Absolute Risikoreduktion	Gibt an, um wie viel das Risiko durch eine Intervention reduziert werden kann.
Bias-Risiko	Das Bias-Risiko beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der Studienergebnisse durch Störfaktoren verzerrt werden. Ein geringes Bias-Risiko drückt beispielsweise aus, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Studienergebnisse durch Störfaktoren wesentlich verzerrt werden; das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.
Externe Validität	Die externe Validität (Synonym: Generalisierbarkeit) drückt aus, inwieweit die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation übertragbar sind. Eine hohe externe Validität bedeutet beispielsweise, dass die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar sind.
Hazard Ratio	Die Hazard Ratio beschreibt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Person in der Interventionsgruppe in einer bestimmten Zeit (der Studiendauer) den Endpunkt erlebt im Vergleich zu einer Person in der Kontrollgruppe.
Inzidenz	Anzahl der neu auftretenden Fälle einer Erkrankung in der Bevölkerung in einer definierten Zeitstrecke.
Inzidenzrate	Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Personen in der Bevölkerung pro Jahr.
Kontrollierte Studie	Studie, in der zusätzlich zur Interventions- bzw. Expositionsgruppe eine Kontrollgruppe (d. h. eine Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition) untersucht wird. Bei einer quasi-kontrollierten Studie ist zwar eine Kontrollgruppe in diesem Sinne nicht vorhanden, jedoch ermöglicht das Studiendesign einen Vergleich der Studiengruppe mit einer Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition (Quasi-Kontrollgruppe, z. B. Vorher-nachher-Studiendesign).
Number needed to treat (NNT) / Number needed to harm (NNH)	Die NNT und die NNH geben an, wie viele Personen behandelt werden müssen, um bei einer Person innerhalb eines bestimmten Zeitraumes einen bestimmten Endpunkt zu erzielen bzw. zu vermeiden.
Odds Ratio	Bezeichnet das Verhältnis der Chance, dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu jener Chance, dass ein Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt.
Prävalenz	Häufigkeit einer Erkrankung in der Bevölkerung. Bezogen auf die definierte Zeitstrecke wird zwischen Punktprävalenz (Prävalenz zum Zeitpunkt der Erhebung), 1-Jahres-Prävalenz und Lebenszeitprävalenz (Häufigkeit des Auftretens über die Gesamtzahl der erlebten Jahre) unterschieden.
Primärprävention	Richtet sich an asymptomatische Personen mit dem Ziel, Neuerkrankungen durch vorbeugende Maßnahmen zu verhindern.

minimal-wesentlicher Unterschied aus Patientenperspektive	Der kleinste Unterschied auf einer Skala, der von Patientinnen/Patienten als Verbesserung ihres Zustandes erlebt werden kann.
Relatives Risiko	Beschreibt, um wie viel höher die Wahrscheinlichkeit für jemanden mit Exposition (Intervention) ist, einen bestimmten Endpunkt zu erreichen, als für jemanden ohne Exposition.
Risikofaktoren	Krankheitsbegünstigende, risikoerhöhende und entwicklungshemmende Merkmale.
Schlaganfall	Bezeichnet eine Durchblutungsstörung oder eine Blutung im Gehirn, die mit einer regionalen Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen einhergeht und zu einem Absterben von Gehirngewebe (Nervenzellen) führt. Bezogen auf seine Ursache wird zwischen dem ischämischen (Hirnfarkt) und dem hämorrhagischen Schlaganfall (intrazerebrale Blutung, Hirnblutung) unterschieden. Der ischämische Schlaganfall entsteht durch den Verschluss eines oder mehrerer Gehirngefäße durch einen Embolus (bzw. Thrombus).
Sekundärprävention	Richtet sich an Personen mit erhöhtem Risiko und verfolgt das Ziel, bereits bestehende Risikofaktoren noch vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen zu beseitigen.
Signifikanz	Statistik: Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein beobachteter Unterschied durch einen tatsächlichen Unterschied zustande kommt.
Vorhofflimmern	Ist eine ungeordnete elektrische Aktivität in den Vorhöfen des Herzens und gehört zur Gruppe der Herzrhythmusstörungen.

1 Einleitung

Situation in Österreich

In Österreich erleiden jährlich rund 24.000 Menschen einen Schlaganfall. Schlaganfälle sind in westlichen Industrienationen wie Österreich die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung bei Erwachsenen und die dritthäufigste Todesursache. Neben der zeitnahen Akutversorgung (Stroke-Units) und der Rehabilitation nach einem Schlaganfall ist das Vermeiden von Schlaganfällen (Prävention) von zentraler Bedeutung. Bei rund einem Viertel der Schlaganfälle ist Vorhofflimmern (VHF) die Ursache des Schlaganfalls.

Ohne Behandlung weisen Patientinnen und Patienten mit VHF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko auf²⁴, womit VHF einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für einen Schlaganfall ist. Darüber hinaus verlaufen durch VHF verursachte Schlaganfälle häufig schwerer und eher tödlich als Schlaganfälle anderer Ursache.

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung, die insgesamt ein bis zwei Prozent der Bevölkerung betrifft, in Österreich somit etwa 100.000 Menschen¹⁸. Durch eine medikamentöse Schlaganfallprävention kann das Schlaganfallrisiko bei Patientinnen und Patienten mit VHF deutlich reduziert werden. In der Regel kommt hierfür eine antithrombotische Therapie mit Hemmstoffen der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulantien) zum Einsatz. Diese erfolgt in Österreich in den meisten Fällen durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Marcoumar® oder Acenocoumarol, Sintrom®). Trotz guter präventiver Wirkung können Vitamin-K-Antagonisten in der Anwendung problematisch sein (v. a. wegen Blutungsrisiko, Arzneimittel-Interaktionen, aufwendigem Therapie-Monitoring). In den vergangenen Jahren wurden deshalb international vermehrt alternative Antikoagulantien erforscht und auch in Österreich zugelassen, v. a. der direkte orale Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) oder direkte Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®).

Insgesamt schätzen Fachexpertinnen und -experten, dass derzeit nur ca. 60 Prozent der österreichischen VHF-Patientinnen und -Patienten eine angemessene medikamentöse Schlaganfallprävention erhalten¹⁸ und fordern zugleich eine flächendeckende Diagnostik von VHF und eine bessere Betreuung der Betroffenen.

Mit dem Ziel, sowohl Patientinnen und Patienten als auch Ärzteschaft für die Thematik Schlaganfallprävention bei VHF zu sensibilisieren und zu informieren, wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in Kooperation mit der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und anderen relevanten Fachgesellschaften 2012 die Enquete „Vorhofflimmern – Bewusstsein schaffen zur Verlängerung der in Gesundheit verbrachten Lebensjahre“ veranstaltet und 2013 die Broschüre „Vorhofflimmern – Herz aus dem Takt, Gehirn in Gefahr“ herausgegeben^{18,19}. Darüber hinaus wurde 2014 im Rahmen der gemeinsamen Initiative „Arznei & Vernunft“ von Hauptverband, Pharmig, Österreichischer Ärztekammer und Österreichischer Apothekerkammer die Leitlinie „Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer. Einsatz in Therapie und Praxis“ veröffentlicht¹⁰.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Klinik der Erkrankung

Der **Schlaganfall** bezeichnet eine Durchblutungsstörung oder eine Blutung im Gehirn, die mit einer regionalen Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen einhergeht und zu einem Absterben von Gehirngewebe (Nervenzellen) führt⁶¹. Bezogen auf seine Ursache wird zwischen dem **ischämischen Schlaganfall** (Hirninfarkt, ICD-10: I63.-) und dem **hämorrhagischen Schlaganfall** (intrazerebrale Blutung, Hirnblutung, ICD-10: I61.-) unterschieden. Der ischämische Schlaganfall (der rund 80 % aller Schlaganfälle ausmacht) entsteht durch den Verschluss eines oder mehrerer Gehirngefäße durch einen Embolus (bzw. Thrombus). Rund ein Viertel dieser Thromben wird durch Vorhofflimmern (VHF) verursacht. Ein akuter Schlaganfall kann sich durch sehr unterschiedliche Beschwerden äußern. Häufig sind die ersten Symptome Sensibilitätsstörungen, Schwäche und Lähmung eines Armes, Beines oder einer ganzen Körperhälfte. Weitere klassische Symptome eines Schlaganfalls sind Seh- und Sprechstörungen, Schwindel, Schluckstörungen, plötzliche heftige Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände oder Bewusstlosigkeit⁶⁶. Die Sterblichkeit nach einem Schlaganfall ist in Österreich in den vergangenen Jahren zwar deutlich gesunken, der Schlaganfall ist aber nach wie vor die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung bei Erwachsenen und insgesamt die dritthäufigste Todesursache.

Vorhofflimmern (ICD-10: I48) ist eine ungeordnete elektrische Aktivität in den Vorhöfen des Herzens und gehört zur Gruppe der Herzrhythmusstörungen. Per definitionem liegt bei Vorhofflimmern die Frequenz in den Vorhöfen bei über 350 Schlägen pro Minute. Da der sogenannte Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) diese raschen Frequenzen filtert, wird nur ein Teil der chaotischen Erregungswellen aus den Vorhöfen auf die Herzkammern übertragen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von VHF wird gemäß ICD-10⁸⁷ zwischen paroxysmalem VHF (ICD-10: I48.0), persistierendem VHF (ICD-10: I48.1) und permanentem VHF (ICD-10: I48.2) unterschieden. Als paroxysmal wird Vorhofflimmern bezeichnet, wenn die Flimmerepisoden innerhalb von sieben Tagen von selbst aufhören. Ein persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Flimmerepisoden länger als sieben Tage anhalten und sich durch therapeutische Maßnahmen beenden lassen²³. Wenn man sich bei persistierendem VHF zu einer Kardioversion entscheidet, stehen als Therapieoptionen vor allem die medikamentöse Kardioversion mit sogenannten Antiarrhythmika und die elektrische Kardioversion zur Verfügung. Unter der elektrischen Kardioversion versteht man die Herstellung eines Sinusrhythmus durch einen Gleichstromimpuls. Eine weitere invasive Therapieoption ist die sogenannte Katheterablation. Mit der Katheterablation wird versucht, das VHF nachhaltig zu kontrollieren, indem über Ablationskatheter in den Pulmonalvenen oder den Vorhöfen des Herzens jene Muskelfasern funktionsuntüchtig gemacht werden, von denen das VHF ausgeht. Die Katheterablation kann unter Berücksichtigung von Krankheitsstadium, eventueller zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankungen, Behandlungsalternativen, Komplikationsrisiko und Patientenpräferenzen in Betracht gezogen werden²⁴ und wird vor allem bei paroxysmalem VHF angewendet.

Grundsätzlich ist die Therapie des VHF sehr individuell auf die Patientin / den Patienten abzustimmen. Wenn das VHF durch therapeutische Maßnahmen nicht erfolgreich beendet werden kann, und für ein bestehendes VHF keine weitere kurative Therapie geplant ist, spricht man von einem permanenten Vorhofflimmern²⁴. Ohne Behandlung hat die paroxysmale Form des VHF die Tendenz, langfristig in ein permanentes VHF überzugehen.

VHF ist zwar in der Regel nicht unmittelbar lebensbedrohlich, es kann allerdings schwerwiegende Folgeerscheinungen nach sich ziehen, da der Vorhof bei VHF keine geordneten Pumpbewegungen mehr ausführt und nur noch passiv mit Blut durchströmt wird. Dieser relative Stillstand des Blutflusses begünstigt die Bildung von Blutgerinnseln (Thromben), besonders im sogenannten linken „Vorhofohr“, einer sackartigen Ausstülpung des linken Vorhofs. Diese Gerinnsel können in weiterer Folge mit dem Blutstrom verschleppt werden (Thromboembolie), zu einem Verschluss von Gefäßen im Gehirn führen und so einen Schlaganfall auslösen.

VHF kann sich bei Patientinnen und Patienten in sehr unterschiedlichen Symptomen bemerkbar machen. Manche Betroffene verspüren VHF als Herzrasen, weitere mögliche Anzeichen für ein Vorhofflimmern sind innere Unruhe, Beklemmungsgefühle, rasche Ermüdbarkeit und körperliche Abgeschlagenheit. Da die flimmernden Vorhöfe nicht mehr aktiv Blut in die Herzkammern pumpen können, sinkt darüber hinaus die Herzleistung insgesamt. Bei vielen Patientinnen und Patienten verursacht das VHF allerdings keine Beschwerden. Die Erkrankung wird in diesen Fällen oft nur durch Zufall entdeckt, etwa im Rahmen von ärztlichen Routineuntersuchungen, oder aber erst dann, wenn es bereits zu Folgeerscheinungen und Komplikationen – etwa zu einem Schlaganfall – kommt.

Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern

Da bei Patientinnen und Patienten mit VHF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in etwa fünfmal so häufig ein Schlaganfall auftritt, ist – bei nicht erfolgreicher Therapie des VHF – die Prävention des Schlaganfalls (und anderer thromboembolischer Ereignisse) von zentraler Bedeutung²⁴. Das individuelle Risiko, unter VHF einen Schlaganfall zu erleiden, hängt von bestimmten Risikofaktoren ab, darunter vor allem hohes Alter und Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen oder ein früherer Schlaganfall.

Zur Bestimmung des individuellen Schlaganfall-/Embolie-Risikos wurden Punktesysteme (sog. Score-Systeme) entwickelt. Von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) wird der sogenannte CHA₂DS₂-VASc-Score (**C**ongestion, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes, **S**troke – **V**ascular disease, **A**ge, **S**ex category-Score) empfohlen, bei dem eine Punktzahl von 0 bis maximal 9 vergeben wird⁵⁶ (siehe nachfolgende Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1:

CHA₂DS₂-VASc-Score zur Bestimmung des Schlaganfall-/Embolie-Risikos

	Risikofaktor	Punktezahl
C	Herzinsuffizienz	1
H	Bluthochdruck	1
A ₂	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Thromboembolie in der Anamnese	2
V	Gefäßerkrankung (z. B. Zustand nach Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Aortenplaque)	1
A	Alter 65–75 Jahre	1
S	Weibliches Geschlecht	1

Quelle: Lip et al. 2010⁵⁶ in Arznei & Vernunft 2014¹⁰

Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von einem Punkt beträgt das jährliche Risiko für Patientinnen und Patienten mit VHF, einen Schlaganfall zu erleiden, rund zwei Prozent, bei einer Punktezahl von 9 steigt das Risiko auf etwa 23 Prozent⁵⁵.

2.2 Betroffene Patientengruppe

VHF liegt bei rund ein bis zwei Prozent der Bevölkerung vor; in Österreich sind das rund 100.000 Personen. Die für eine medikamentöse Schlaganfallprävention bei VHF in Frage kommende Patientengruppe besteht in erster Linie aus älteren Menschen, da VHF mit zunehmendem Alter deutlich häufiger auftritt und das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Bei den Über-65-Jährigen liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit VHF etwa bei vier Prozent, bei den Über-80-Jährigen leiden rund 8 bis 10 Prozent an VHF, wobei insgesamt Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

2.3 Optionen der medikamentösen Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) wurde 2010 eine Leitlinie zum Management des VHF veröffentlicht²³ (Aktualisierung 2012²⁴), in der die antithrombotische Behandlung als medikamentöse Schlaganfallprävention für unterschiedliche Patientengruppen empfohlen wird. Dabei ist die am besten geeignete Schlaganfallprävention auf das individuelle Schlaganfallrisiko der Patientin / des Patienten abzustimmen.

Bei niedrigem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score von 1) soll eine orale Antikoagulationstherapie erwogen werden, wobei diese Abwägung unter Beachtung von Vor- und Nachteilen in Absprache mit den Betroffenen für oder gegen eine orale Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien) ausfallen kann.

Bei einem CHA₂DS₂VASc-Score ab 2 Punkten wird eine Behandlung mit oralen Antikoagulantien empfohlen. Da Antikoagulantien zugleich ein Risiko für Blutungskomplikationen darstellen, ist für die Wahl der bestgeeigneten antithrombotischen Behandlung neben dem Schlaganfallrisiko auch das individuelle Blutungsrisiko der Patientin / des Patienten zu berücksichtigen. Zur Bestimmung des Blutungsrisikos kommen ebenfalls Score-Systeme, v. a. der sogenannte HAS-BLED-Score, zum Einsatz (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 2.2:
HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos

	Klinik	Punktezahl
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Nieren- und Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutungsneigung oder Prädisposition	1
L	Schwankende INR-Werte	1
E	Alter (über 65 Jahre, Gebrechlichkeit)	1
D	Medikamente (begleitende Therapie mit ASS, NSAR oder vermehrter Alkoholkonsum – jeweils 1 Punkt)	1 oder 2

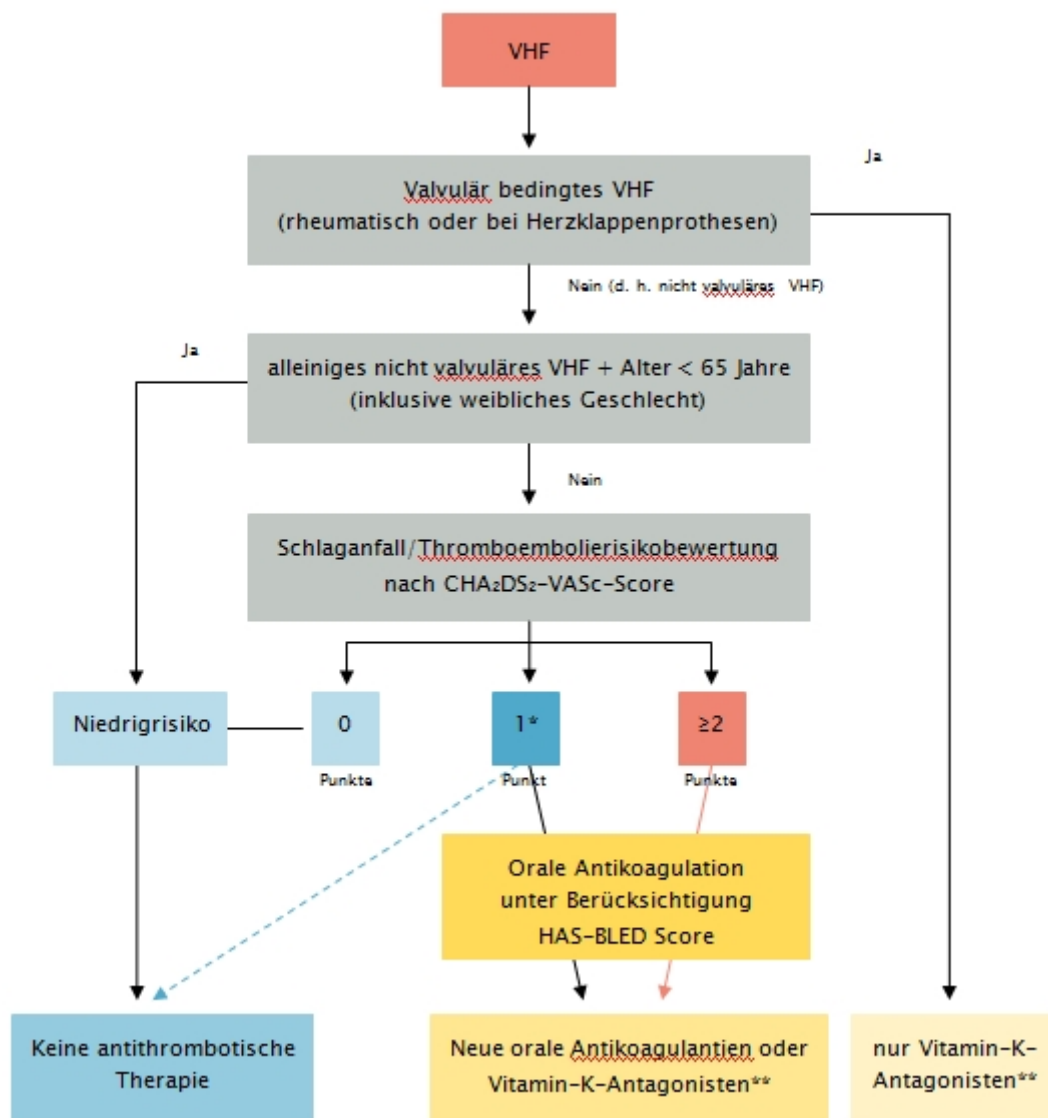
INR = International Normalized Ratio, ASS = Acetylsalicylsäure, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

Quelle: Pisters et al. 2010⁶⁹ in Arznei & Vernunft 2014¹⁰

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Algorithmus zur Auswahl der oralen Antikoagulationstherapie bei nicht-valvulärem VHF gemäß den Empfehlungen in der Leitlinie des ESC²⁴.

Abbildung 2.1:

Algorithmus zur Auswahl der Antikoagulationstherapie bei VHF



VHF = Vorhofflimmern

*) Eine orale Antikoagulationstherapie soll erwogen werden, wobei diese Abwägung unter Beachtung von Vor- und Nachteilen in Absprache mit den Patientinnen für oder gegen eine orale Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien) ausfallen kann

**) Dazu Erklärung im Text

Quelle: ESC-Guidelines 2012²⁴, modifiziert in Arznei und Vernunft 2014¹⁰

Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten

Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten war der bisherige Standard in der medikamentösen Schlaganfallprävention, und es bestehen im Umgang mit Vitamin-K-Antagonisten langjährige ärztliche Erfahrung und gute Kenntnis des Nebenwirkungsprofils¹⁰. Die Wirksamkeit der medikamentösen Schlaganfallprävention durch orale Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patientinnen und Patienten mit VHF (in Österreich v. a. Phenprocoumon, Marcoumar® und Acenocoumarol, Sintrom®, in den USA v. a. Warfarin, z. B. Coumadin®) ist durch zahlreiche Studien hinreichend belegt²³. Dabei gilt: Je höher das Grundrisiko für einen Schlaganfall, desto größer ist der Nutzen einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten²³.

Andererseits ist die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten nicht unproblematisch: Es dauert einige Tage, bis die volle Wirkung auf die Blutgerinnung erreicht ist, und die Wirksamkeit selbst wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Nahrungsmittel, die viel Vitamin K enthalten, schwächen die Wirkung ab; wird wenig Vitamin K mit der Nahrung aufgenommen, ist die Wirksamkeit erhöht. Kommt es zu einer Blutung, dauert es auf natürlichem Wege in der Regel einige Tage, bis die normale Blutgerinnung durch eine Neubildung von Gerinnungsfaktoren wieder erreicht ist. Dies ist vor allem bei chirurgischen Eingriffen wegen des Blutungsrisikos zu berücksichtigen, weshalb Vitamin-K-Antagonisten vor Operationen häufig abgesetzt werden müssen. In diesen Fällen ist zusätzlich ein angemessenes Zeitfenster hinsichtlich des Absetzens des Vitamin-K-Antagonisten zu beachten. Werden Vitamin-K-Antagonisten eingenommen, ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung erforderlich. Dies geschieht durch Blutentnahme und Bestimmung des sogenannten INR-Wertes (International Normalized Ratio). Die INR-Bestimmung erfolgt in der Regel beim Hausarzt, es besteht aber auch die Möglichkeit zur INR-Selbstbestimmung. Wegen der geringen therapeutischen Breite ist die genaue Einstellung nach INR erforderlich. Außerhalb dieses Bereichs ist entweder der Nutzen der Therapie nicht mehr gegeben (wenn $\text{INR} < 2$), oder das Risiko für eine Blutung steigt an, mit resultierender ungünstiger Nutzen-/Risikorelation (wenn $\text{INR} > 3$). Insgesamt gestaltet sich die Prävention mit Vitamin-K-Antagonisten damit für viele Patientinnen und Patienten im Alltag aufwendiger, als sie für eine Dauermedikation wünschenswert erscheint.

Orale Antikoagulation mit direkten oralen Thrombinhemmern

Als erste Substanz aus der neueren Klasse der direkten, oral anwendbaren Thrombinhemmer wurde Dabigatran (in Österreich: Pradaxa®) 2011 für die Prävention des Schlaganfalls bei VHF zugelassen. Der schnelle Wirkungseintritt (30–60 Minuten) und die Einnahme von fixen Dosen erleichtern die Behandlung für Patientinnen/Patienten und Ärztin/Arzt. Dabigatran senkte in einer groß angelegten Studie²⁸ signifikant das Schlaganfallrisiko, sowohl für einen ischämischen als auch für hämorrhagischen Schlaganfall. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie²⁴ empfiehlt Dabigatran als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten.

Ein früherer Wirkstoff dieser Klasse, Ximelagatran, wurde 2006 vom Hersteller vom Markt genommen; als Grund wurde das Auftreten einer schweren Leberschädigung angegeben. Sicherheitsbedenken wegen Leberschädlichkeit hatte es bereits vorher gegeben.⁸

Orale Antikoagulation mit direkten Faktor-Xa-Hemmern

Eine neuere Substanzklasse zur Schlaganfallprävention sind die sogenannten direkten Faktor-Xa-Hemmer. Diese Substanzen greifen direkt am Faktor Xa in die Gerinnungskaskade ein²². Zu dieser Substanzklasse gehören Substanzen wie Rivaroxaban (in Österreich zur Schlaganfallprävention bei VHF seit 2011 zugelassen, Handelsname: XARELTO®), Apixaban (in Österreich ebenfalls seit 2011 zugelassen, Handelsname: ELIQUIS®), Edoxaban und Betrixaban (beide momentan in Österreich nicht zugelassen⁶⁷, Edoxaban ist derzeit in Deutschland in der Zulassungsphase^{62,83}).

Bei einem anderen Wirkstoff dieser Klasse, Darexaban, wurde 2011 die Entwicklung vom Hersteller für alle Indikationen gestoppt, als Grund wurde die erfolglose Suche nach einem Partner für die Phase-III-Studie und mangelnde Priorität angegeben¹³. Eine klinische Studie für den Wirkstoff Idraprinix im Jahr 2008 wurde wegen schwerer Blutungen abgebrochen²⁰.

3 Fragestellung

Die Fragestellung für diesen Bericht lautet:

Wie sind Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich der verschiedenen Optionen für medikamentöse Schlaganfallprävention bei Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern zu bewerten?

Die nachfolgende Tabelle zeigt mit Hilfe des sogenannten PICO-Prinzips die Definition von Population, Intervention, Vergleichsintervention (Comparator) und Endpunkten (Outcome) für die Fragestellung des vorliegenden Berichts.

Tabelle 3.1:

PICO-Prinzip zur medikamentösen Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

PICO-Komponenten	
P – Population	Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern und einem oder mehreren weiteren Risikofaktor/en für Schlaganfall (wie Alter > 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz)
I – Intervention	Medikamentöse Schlaganfallprävention
C – Comparator (Vergleichsintervention)	Andere medikamentöse Schlaganfallprävention (vergleichende Evaluierung)
O – Outcome (Endpunkte)	Primäre Endpunkte: » Häufigkeit von Schlaganfällen » Schweregrad der aufgetretenen Schlaganfälle (Morbidität und Mortalität durch Schlaganfall) » Blutungsereignisse » Andere Nebenwirkungen der medikamentösen Schlaganfallprävention Sekundäre Endpunkte: » Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention für Patienten/Patientinnen und Gesundheitsdienstleister (z. B. Monitoring der medikamentösen Schlaganfallprävention, Kontrolle der Blutgerinnung, Anpassung der medikamentösen Schlaganfallprävention bei chirurgischen Eingriffen) » Subjektive Lebensqualität der VHF-Patienten/Patientinnen mit medikamentöser Schlaganfallprävention

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

4 Methodik

Im Rahmen eines HTA-Berichts erfolgt eine umfassende Einschätzung des aktuell verfügbaren Wissensstandes zur Fragestellung. Für die methodische Vorgangsweise wird das „Methodenhandbuch für Health Technology Assessment Version 1.2012“³⁴ herangezogen.

4.1 Literatursuche

4.1.1 Systematische Literatursuche

In den Datenbanken PubMed, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) und Cochrane Library wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt. Dafür wurden die im Anhang angeführten Suchstrategien (siehe 9.1 und 9.2) formuliert.

Für die Suche nach relevanten Texten wurden vier Schlagwortgruppen definiert, je eine Gruppe mit Begriffen

- » zur „Prävention der Erkrankung“ (Prävention/Prophylaxe von Schlaganfall, zerebraler Embolie, zerebraler Thrombose oder Hirninfarkt),
- » zu „Vorhofflimmern“,
- » zur „Medikation“ (Antikoagulantien) und
- » zu „Wirkstoffgruppen“ (Vitamin-K-Antagonist, Faktor IIa Hemmer bzw. Thrombinhemmer, Faktor Xa Hemmer, sowie Thrombozyten-Aggregationshemmer bzw. Thrombozyten-Funktionshemmer).

Die Gruppe „Medikation“ und „Wirkstoffgruppen“ wurden mit OR verknüpft; die Ergebnisse aus dieser Verknüpfung wurden mit den Blöcken „Prävention der Erkrankung“ und „Vorhofflimmern“ mit AND verknüpft.

In einem ersten Schritt wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines zur medikamentösen Schlaganfallprävention gesucht. Für den durch die Übersichtsarbeiten nicht oder nicht vollständig abgedeckten Zeitraum 2012 bis 2014 (vgl. auch Abschnitt 4.2.1.1) wird in einem zweiten Schritt nach Primärstudien gesucht (vgl. 9.2.).

Aufgrund der unbefriedigenden Resultate in Hinblick auf die sekundären Endpunkte (vgl. Abschnitt 5.1.2) wurde im Projektverlauf eine zusätzliche systematische Literatursuche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchgeführt. Hierfür wurden aus der obigen Suchstrategie die Begriffe zu „Prävention der Erkrankung“ herausgenommen und stattdessen eine zusätzliche AND-Verknüpfung mit englischen und deutschen Begriffen zu „Lebensqualität“ (Mesh-Terms und Textwortsuche) eingefügt. Eingeschränkt wurde auf Publikationen ab 2009.

Es wurden sowohl deutsch- als auch englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

4.1.2 Handsuche

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche ergänzt, die z. B. die Prüfung von Literaturreferenzen vorliegender Studien, einschlägige Hinweise von Expertinnen und Experten, und eine Internetsuche nach (laufenden) klinischen Studien umfasste (Quellen: ClinicalTrials.gov, Deutsches Register Klinischer Studien, EU Clinical Trials Register). Weiters wurden ggf. themenspezifische Fachzeitschriften herangezogen, sofern durch die systematische Literatursuche nicht abgedeckt.

4.2 Selektion der Literatur

4.2.1 Erstselektion

4.2.1.1 Selektion der Übersichtsarbeiten

Das Titel- und Abstract-Screening der durch die systematische Literatursuche aufgefundenen Übersichtsarbeiten (vgl. Abschnitt 4.1.1) erfolgte nach folgenden Selektionskriterien:

Tabelle 4.1:

Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Übersichtsarbeiten

Ausschlusskriterien
Formale Ausschlusskriterien
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate
Thematische Ausschlusskriterien
A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7, A8)
A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt
A6 Andere Intervention
A7 Andere Zielgruppe
A8 keine vergleichende Evaluierung von zumindest zwei der relevanten Wirkstoffe
Publikationstyp/Studiendesign
A9 kein systematischer Review, Metaanalyse, HTA oder Guideline
Einschlusskriterien
Einschlusskriterien
E1 Grundvoraussetzungen laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort erfüllt
E2 HTA / systematische Übersichtarbeit / Metaanalyse
E2a Guideline
Weitere Einschlusskriterien
E9 Wissenschaftlicher Hintergrund
E10 relevante Primärstudie (noch ohne Beachtung des Zeitraums)

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

In einem weiteren Schritt werden jene Übersichtsarbeiten identifiziert, die – dem PICO-Schema des vorliegenden HTA entsprechend – als repräsentativ angesehen werden können und die Fragestellung für den im jeweiligen Review untersuchten Zeitraum ausreichend abdecken. Hierfür werden im Einzelnen folgende Kriterien berücksichtigt:

Tabelle 4.2:
Kriterien zur Auswahl geeigneter Übersichtsarbeiten

Fragestellung
1. Patientengruppe stimmt mit der Population laut PICO-Schema überein 2. Vergleich/Einbeziehung aller drei relevanten Wirkstoffgruppen (Vitamin K-Antagonisten, direkte orale Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer) 3. Berücksichtigung aller Endpunkte Kriterien 1 und 2 müssen erfüllt sein.
Aktualität
4. Publikationen ab 2012 Kriterium 4 muss erfüllt sein.
Studiendesign
5. Systematische Übersichtsarbeit 6. Metaanalyse 7. Ggf. Anwendung geeigneter statistischer Methoden für indirekte Vergleiche
Methodik/Transparenz
8. Methodische Qualität 9. Zeitraum der Literatursuche 10. Einbezogene Datenbanken 11. Transparenz der Darstellung 12. Sponsoring/Interessenskonflikte

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

Die Berücksichtigung dieser Kriterien erfolgt – wo möglich – auf Basis der Abstracts und – wo nötig – auf Basis der zugehörigen Volltexte.

4.2.1.2 Selektion der Primärstudien

Für die durch die systematische Literatursuche aufgefundenen Primärstudien (vgl. Abschnitt 4.1.1) gelten folgende Selektionskriterien:

Tabelle 4.3:

Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Primärstudien

Ausschlusskriterien	
Formale Ausschlusskriterien	
A1	Studie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert
A2	Duplikat
Thematische Ausschlusskriterien	
A4	Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7, A8)
A5	Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt
A6	Andere Intervention
A7	Andere Zielgruppe
A8	keine vergleichende Evaluierung von zumindest zwei der relevanten Wirkstoffe
Publikationstyp / Studiendesign	
A9	Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B: Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)
A10	Nicht geeignetes Studiendesign (z. B: Fallbericht, Fallserie, Querschnittstudie)
A11	Studie mit einer Studiengröße $n < 20$
Einschlusskriterien	
Einschlusskriterien	
E1	Grundvoraussetzungen laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort erfüllt
E2	HTA / systematische Übersichtsarbeit / Metaanalyse
E2a	Guideline
E3	Interventionsstudie
E4	prospektive Beobachtungsstudie
Weitere Einschlusskriterien	
E9	Wissenschaftlicher Hintergrund

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

4.2.2 Zweitselektion

Die nachfolgende Tabelle 4.4 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Zweitselektion (Volltextebene) für die im Rahmen der Erstselektion ausgewählten Primärstudien, die einen über die systematischen Übersichtsarbeiten hinausgehenden Zeitraum abdecken.

Tabelle 4.4:

Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Primärstudien

Ausschlusskriterien	
Formale Ausschlusskriterien	
A1	Studie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert
A2	Duplikat
Thematische Ausschlusskriterien	
A4	Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7, A8)
A5	Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt
A6	Andere Intervention
A7	Andere Zielgruppe
A8	keine vergleichende Evaluierung von zumindest zwei der relevanten Wirkstoffe
Publikationstyp / Studiendesign	
A9	Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B: Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)
A10	Nicht geeignetes Studiendesign (z. B: Fallbericht, Fallserie, Querschnittstudie)
A11	Studie mit einer Studiengröße $n < 20$
Einschlusskriterien	
Einschlusskriterien	
E3	Interventionsstudie
E4	prospektive Beobachtungsstudie
Weitere Einschlusskriterien	
E9	Wissenschaftlicher Hintergrund

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

Aufgrund der Ergebnisse der Erstselektion (vgl. Abschnitt 5.1.2) werden zusätzlich alle 59 auf Abstract-Ebene identifizierten Übersichtsarbeiten im Volltext durchgesehen, mit spezieller Berücksichtigung der sekundären Endpunkte.

4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion

Die eingeschlossenen Studien werden im Ergebniskapitel (Kapitel 5) tabellarisch beschrieben. Zusätzlich werden die zentralen Studiendaten in Form von Extraktionstabellen im Anhang dargestellt. Die Datenextraktion von Sekundärstudien (systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, HTAs) erfolgt anhand der Tabelle 9.12 und für Primärstudien anhand der Tabelle 9.13 im Anhang. Für Primärstudien, die schon in eingeschlossenen Sekundärstudien inkludiert sind, wird im vorliegenden Bericht grundsätzlich keine separate Datenextraktion (tabellarisch) aufbereitet.

4.4 Bewertung der Studienqualität

Für die zur Beantwortung der Fragestellung eingeschlossenen Studien wird die interne Validität (Bias-Risiko) sowie die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse beurteilt. Die Qualitätsbewertungen werden in Tabellenform im Anhang sowie textlich aufbereitet im Ergebniskapitel 5 dargestellt.

4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko)

Zur Einschätzung der internen Validität (Bias-Risiko) von Studien werden elementare Komponenten des Studiendesigns und der Studiendurchführung bewertet. Gutes Studiendesign und gute Ausführung einer Studie lassen darauf schließen, dass das Bias-Risiko – also das Risiko für systematische Fehler, die zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und Schlussfolgerungen führen – gering ist (vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch Version 1.2012). Das Bias-Risiko kann wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 4.5:
Klassifizierung des Bias-Risikos

Bias-Risiko	Erläuterung
Gering	Es ist unwahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie durch Störfaktoren wesentlich verzerrt wird. Das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.
Mittel	Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie durch Störfaktoren verzerrt sind. Störfaktoren sind möglich und könnten die Korrektheit der Resultate infrage stellen.
Hoch	Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie wesentlich durch Störfaktoren verzerrt ist. Das Vertrauen in die Korrektheit der Resultate ist sehr gering.
Unklar	Das Bias-Risiko kann aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht bewertet werden und ist unklar.

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich

Für die Einschätzung der externen Validität der eingeschlossenen Studien wird geprüft, ob die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation anwendbar sind. Zusätzlich wird für die eingeschlossenen Studien eingeschätzt, wie gut die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar sind. In der nachfolgenden Tabelle sind die Kriterien ersichtlich, die zur Beurteilung der externen Validität und der Übertragbarkeit auf Österreich im Rahmen des vorliegenden Berichts herangezogen werden.

Tabelle 4.6:

Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?			
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
Übertragbarkeit auf Österreich			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?			
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

Die Klassifizierung der externen Validität erfolgt anhand Tabelle 4.7

Tabelle 4.7:

Klassifizierung der externen Validität

Externe Validität	Definition
Hoch	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar.
Mittel	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation eingeschränkt übertragbar.
Niedrig	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation nicht übertragbar.

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

4.5 Synthese der Evidenz

Für jeden Endpunkt wird die Stärke der Evidenz eingeschätzt. Die Stärke der Evidenz drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention (Maßnahme) richtig einschätzt. Als Bewertungskriterien werden das Bias-Risiko der einzelnen Studien und die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien herangezogen. Die Klassifizierung der Stärke der Evidenz erfolgt entsprechend dem GRADE-Konzept (siehe Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8:
Klassifizierung der Stärke der Evidenz

Stärke der Evidenz	Definition
Hoch	Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt verändert.
Moderat	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
Niedrig	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
Sehr niedrig	Der beobachtete Interventionseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

Quelle: Fröschl et al. 2012³⁴

Darüber hinaus wird im Rahmen der Synthese die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich eingeschätzt. Die Übertragbarkeit bezieht sich auf das österreichische Gesundheitssystem und hängt vor allem ab von der Studienpopulation und vom Gesundheitssystem, in dem eine Studie durchgeführt wird.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Literatursuche und –selektion

5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literatursuche

Die Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines wurde in den Datenbanken PubMed, Cochrane und CRD am 24. 3. 2014 bzw. 26. 3. 2014 durchgeführt und erzielte – nach Entfernung der Duplikate – insgesamt 292 Treffer.

Die Literatursuche nach Primärstudien für den durch die Übersichtsarbeiten nicht oder nicht vollständig abgedeckten Zeitraum 2012 bis 2014 wurde in den Datenbanken PubMed und Cochrane am 5. 5. 2014 durchgeführt und erzielte – nach Entfernung der Duplikate – 233 Treffer. Die zusätzliche Literatursuche zu den sekundären Endpunkten erzielte (um Duplikate bereinigt) 80 Treffer.

5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion

Im Rahmen der Selektion der Übersichtsarbeiten (vgl. Abschnitt 4.2.1.1) wurden im Titel- und Abstract-Screening 59 systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen (darunter ein noch laufendes Projekt) sowie 14 Leitlinien/Empfehlungen/Expertenkonsens-Dokumente eingeschlossen. Alle aufgefundenen systematischen Übersichtsarbeiten untersuchen Warfarin als Vitamin-K-Antagonisten.

Im Rahmen der Selektion der Primärstudien wurden (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) im Titel- und Abstract-Screenings 44 Studien als potenziell relevant eingestuft und zur Prüfung im Volltext ausgewählt. Zwei bereits über die systematische Literatursuche nach Übersichtsarbeiten identifizierte Primärstudien sind hier mit enthalten. Drei über die systematische Literatursuche nach Übersichtsarbeiten noch nicht identifizierte systematische Reviews wurden zusätzlich gefunden und ergänzt.

Zur (möglichen) Verwendung als Hintergrundliteratur werden nach beiden Selektionsschritten 80 Titel/Abstracts als relevant eingestuft. Weiters ergaben sich aus diesem Suchdurchlauf 40 Studien zur Fragestellung mit ökonomischem Schwerpunkt. 223 Texte waren auszuschließen. 14 Texte fielen unter das Einschlusskriterium E1 (Grundvoraussetzungen erfüllt).

Im Rahmen der zusätzlichen Literatursuche zu den sekundären Endpunkten wurden – nach Ausschluss von Duplikaten – im Titel-Abstract-Screening zusätzlich sieben Primärstudien, ein systematischer Review, sechs Hintergrund-relevante Publikationen, sieben ökonomische Studien und eine Studie mit Einschlusskriterium E1 identifiziert. Die übrigen 58 Texte aus dieser Suche waren auszuschließen.

5.1.3 Ergebnisse der Handsuche

32 Texte wurden zusätzlich über eine Handsuche ergänzt (vorwiegend Hintergrundliteratur).

5.1.4 Ergebnisse der Zweitselektion

Von den im Volltext angeforderten Texten waren 20 nicht lieferbar (siehe Anhang Tabelle 9.6).

Es wurden acht Übersichtsarbeiten identifiziert, die dem in Kapitel 3 definierten PICO-Schema entsprechend als repräsentativ angesehen werden können und die Fragestellung hinsichtlich der primären Endpunkte ausreichend abdecken. Sie umfassen jedenfalls den Zeitraum bis 2012 und teilweise bis 2013. Zur Sub-Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit der perioperativen Antikoagulation bei VHF-Patientinnen/-Patienten wird zusätzlich, ebenfalls basierend auf den in Tabelle 4.2 genannten Selektionskriterien, eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eingeschlossen.

Im Rahmen der genauen Durchsicht der Volltexte zeigte sich, dass keiner dieser Reviews die beiden sekundären Endpunkte „Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention für Patienten/Patientinnen und Gesundheitsdienstleister/innen (z. B. Monitoring der medikamentösen Schlaganfallprävention, Kontrolle der Blutgerinnung, Anpassung der medikamentösen Schlaganfallprävention bei chirurgischen Eingriffen)“ und „Subjektive Lebensqualität der VHF-Patienten/Patientinnen mit medikamentöser Schlaganfallprävention“ (ausreichend) abdeckt. Aus diesem Grund wurden in Folge auch die übrigen der 59 auf Abstract-Ebene identifizierten Übersichtsarbeiten (ggf. im Volltext) auf Berücksichtigung der sekundären Endpunkte überprüft, allerdings ohne zusätzliches Ergebnis.

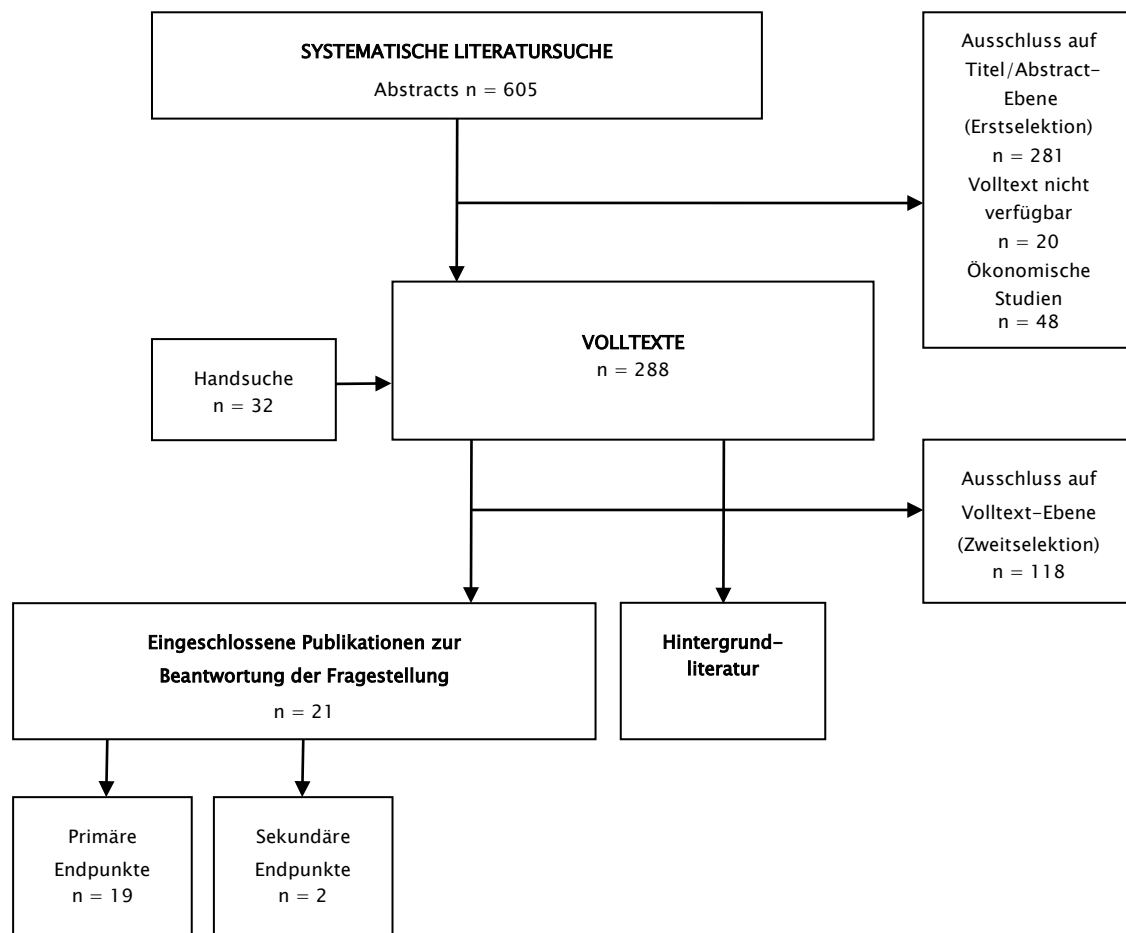
Bei der Zweitselektion der Primärstudien wurden anhand der in Kapitel 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 12 Studien eingeschlossen.

Zusätzlich wurden in Summe 48 Studien mit ökonomischem Schwerpunkt identifiziert. Diese wurden gemäß der Fragestellung nicht speziell aufgearbeitet, eine gesonderte Auflistung findet sich in Tabelle 9.7 im Anhang.

5.1.5 Darstellung des Selektionsprozesses

Nachstehende grafische Darstellung veranschaulicht den Selektionsprozess.

Abbildung 5.1:
Prozess der Literaturselektion



Quelle und Darstellung: GÖG 2014

5.2 Ergebnisdarstellung

5.2.1 Eingeschlossene Publikationen

Zur Beantwortung der Fragestellung hinsichtlich der primären Endpunkte werden in Summe acht Arbeiten eingeschlossen^{12,14,30,32,39,63,64,73}, die jeweils eine systematische Literatursuche, eine Metaanalyse und ggf. indirekte Vergleiche durchführen. In diesen sind insgesamt 35 Primärstudien mit einem Publikationszeitraum bis (maximal) zum Jahr 2013 inkludiert (vgl. Tabelle 5.2).

Zur Sub-Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin bei Patientinnen/Patienten mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen, wird zusätzlich eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eingeschlossen (mit insgesamt 18 inkludierten Primärstudien in einem Publikationszeitraum bis 2013). Darüber hinaus werden zehn ab 2012 publizierte Primärstudien inkludiert, darunter zwei RCTs zu den in Österreich noch nicht zugelassenen Wirkstoffen Edoxaban (ENGAGE-AF TIMI 48³⁸) und Betrixaban (EXPLORE-Xa²⁷) und acht Subanalysen zu den drei großen, in allen Übersichtsarbeiten enthaltenen RCTs zu Apixaban (ARISTOTLE⁴¹), Dabigatran (RE-LY²⁸) und Rivaroxaban (ROCKET-AF⁶⁸). Aufgrund der vielen Subanalysen werden die Daten dieser drei RCTs in den Extraktionstabellen zusätzlich dargestellt.

Zum sekundären Endpunkt der subjektiven Lebensqualität von Patientinnen/Patienten war außerdem noch eine weitere Primärstudie³ sowie eine weitere Subanalyse der RE-LY-Studie⁶⁵ anhand der Selektionskriterien einzuschließen.

In der nachfolgenden Tabelle sind alle eingeschlossenen Publikationen aufgelistet.

Tabelle 5.1:
Eingeschlossene Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung

Erstautor/in	Titel	Studiendesign
Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen		
Gómez-Outes, et al. ³⁹	Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups	Systematische Literatursuche, Metaanalyse
Dentali et al. ³⁰	Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation	Systematische Literatursuche, Metaanalyse
Baker et al. ¹⁴	Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation	Systematische Literatursuche, Metaanalyse mit adjustierten indirekten Vergleichen
Mitchell et al. ⁶⁴	The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis	Systematische Literatursuche, Netzwerk-Metaanalyse
Ruff et al. ⁷³	Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials	Systematische Literatursuche, Metaanalyse
Dogliotti et al. ³²	Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients	Systematische Literatursuche, Netzwerk-Metaanalyse
Assiri et al. ¹²	Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Aspirin, Warfarin, and New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation	Systematische Literatursuche, Netzwerk-Metaanalyse
Miller et al. ⁶³	Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation	Systematische Literatursuche, Metaanalyse
Sardar et al. ⁷⁴	Meta-Analysis of Risk of Stroke or Transient Ischemic Attack With Dabigatran for Atrial Fibrillation Ablation	Systematische Literatursuche, Metaanalyse
Primärstudien		
Patel et al. ⁶⁸	Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)	RCT
Mahaffey et al. ⁵⁹	Clinical Outcomes With Rivaroxaban in Patients Transitioned From Vitamin K Antagonist Therapy	Subanalyse ROCKET-AF

Erstautor/in	Titel	Studiendesign
Hankey et al. ⁴³	Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF	Subanalyse ROCKET-AF
Goodman et al. ⁴⁰	Factors Associated With Major Bleeding Events	Subanalyse ROCKET-AF
Mahaffey et al. ⁵⁸	Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial.	Subanalyse ROCKET-AF
Connolly et al. ²⁸	Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY)	RCT
Monz et al. ⁶⁵	Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health-related quality of life: Results from an RE-LY sub-study	Subanalyse RE-LY
Granger et al. ⁴¹	Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)	RCT
Garcia et al. ³⁷	Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial Fibrillation trial	Subanalyse ARISTOTLE
Hohnloser et al. ⁴⁶	Efficacy of Apixaban when compared with Warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial	Subanalyse ARISTOTLE
Al-Khatib et al. ¹	Outcomes of Apixaban vs. Warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial	Subanalyse ARISTOTLE
Wallentin et al. ⁸⁵	Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation	Subanalyse ARISTOTLE
Connolly et al. ²⁷	Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (EXPLORE-Xa)	RCT (Phase-II-Studie)
Giugliano et al. ³⁸	Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation	RCT
Alegret et al. ³	New Oral Anticoagulants vs Vitamin-K-Antagonists: Benefits for Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation	Beobachtungsstudie

RCT = randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie

Quelle und Darstellung: GÖG

5.2.2 Datenauswertung der Studien

In den nachfolgenden Tabellen 5.2 bis 5.4 sind die Studiencharakteristika und die Hauptergebnisse der eingeschlossenen Studien dargestellt. Ausführliche Extraktionstabellen zu sämtlichen bewerteten Studien finden sich im Anhang im Abschnitt 9.7.

Tabelle 5.2:

Übersicht über die acht bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten zur Hauptfragestellung:
eingeschlossene Studien, Intervention

Übersichts- arbeit Inkludierte Studien ohne Subanalysen	Ruff et al. 2014	Gómez-Outes et al. 2013	Mitchell et al. 2013	Miller et al. 2012	Baker et al. 2012	Dentali et al. 2012	Dogliotti et al. 2014	Assiri et al. 2013	Intervention (inkludierte Wirkstoffe)
ARISTOTLE (Granger et al. 2011)	X	X	X	X	X	X	X	X	W, A (5 mg od 2,5 mg 2x)
RE_LY (Conolly et al. 2009)	X	X	X	X	X	X	X	X	W, D150 mg od 110 mg 2x
ROCKET-AF (Patel et al. 2011)	X	x	X	x	X	X	X	X	W, R20 mg od 15 mg 1x
ENGAGE-AF TIMI (Giugliano et al. 2013)	x								W (E 30 mg)*, 60 mg
Yamashita et al. (2012)						X		X	W, E 30 mg, 45 mg, 60 mg 1x
J-ROCKET-AF (Hori et al. 2012)						X			W, R 15 mg, 10 mg 1x
AVERROES (Connolly et al. 2011)							X		A, ASS
Connolly et al. (2011)								X	W, A
ARISTOTLE-J (Ogawa et al. 2011)						X		X	W, A 2,5 mg, 5 mg 2x
Chung et al. (2011)						X		X	W, E 30 mg , 60 mg 1x
Weitz et al. (2010)						X		X	W, E: 30 mg 1x 30 mg 2x 60 mg 1x 60 mg 2x
Connolly et al. (2009)								X	ASS, ASS + Clo
NCT00973245 (2008)**						X			W, R 10 mg, 15 mg 20mg 1x
NCT00973323 (2008)***						X			W, R 2,5 mg, 5 mg, 10 mg 2x
PETRO (Ezekowitz et al. 2007)					X	X		X	W, D 50 mg, 150 mg, 300 mg 2x od. Komb. mit ASS 81 mg od. 325 mg
NCT01136408 (2007)****						X			W, D 110 mg, 150 mg 2x
BAFTA (Mant et al. 2007)							X	X	W, ASS
WASPO (Rash et al. 2007)							X	X	W, ASS
Sato et al. (2006)								X	ASS, P

Übersichts- arbeit Inkludierte Studien ohne Subanalysen	Ruff et al. 2014	Gómez-Outes et al. 2013	Mitchell et al. 2013	Miller et al. 2012	Baker et al. 2012	Dentali et al. 2012	Dogliotti et al. 2014	Assiri et al. 2013	Intervention (inkludierte Wirkstoffe)
ACTIVE (W) (Connolly et al. 2006)							X	X	W, ASS+Clo
JAST (2006)							X		ASS, KB
ACITVE (A) (2006)							X		Clo+ASS, ASS
Chinese ATAFS (2006)							X		W, ASS
Edvardsson et al. (2003)								X	ASS+W, P
PATAF (Hellemons et al. 1999)							X		Coumarin, ASS
LASAF (Posada et al. 1999)							X	X	ASS, KB
AFASAK-II (1998)							X		W, ASS
SPAF-II (1994)							X	X	W, ASS
EAFT (1993)							X	X	VKA, ASS, P
Ezekowitz et al. (1992)								X	W, P
SPINAF (1992)							X		W, P
CAFA (1991)							X		W, P
SPAF-I (1991)							X	X	W, ASS, P
BAATAF (1990)							X		W, P
AFASAK-I (Petersen et al. 1989)							X	x	W, ASS, P

A = Apixaban; ASS = Acetylsalicylsäure; Clo = Clopidogrel; D = Dabigatran; E = Edoxaban; KB = keine Behandlung; P = Placebo; R = Rivaroxaban; VKA = Vitamin-K-Antagonisten; W = Warfarin

* Ruff et al. 2014 analysieren lediglich die höhere Dosis 60mg, die in ENGAGE-AF TIMI untersucht wurde.

** Diese Studie untersuchte die Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban, es wurden keine Endergebnisse auf „Clinicaltrials.gov“ nachgeliefert (Phase II, „exploratory investigation of safety, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) effects of BAY59-7939 with multiple oral doses of 10 mg, 15 mg and 20 mg once daily (od) in Japanese subjects with non-valvular atrial fibrillation“).

*** Diese Studie untersuchte die Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban (BAY59-7939), es wurden keine Endergebnisse auf „Clinicaltrials.gov“ nachgeliefert. (Phase II „Low Dose Study in Patients With Atrial Fibrillation“)

**** Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Pharmakodynamik von Dabigatran 110 mg und 150 mg. („Open Label, Randomised Exploratory Dose Response Study in Pharmacodynamics and Safety of BIBR 1048 (110 mg Twice Daily (b.i.d.) and 150 mg b.i.d. for 12 Weeks in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation in Comparison to Warfarin“)

Quelle und Darstellung: GÖG 2014

Tabelle 5.3:
Übersicht über die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten: Endpunkte, Ergebnisse

Autor, Jahr Studien-design	Endpunkte	Ergebnisse
Gómez-Outes et al. 2013³⁹ SR und MA	» Nicht-häm SAF und SE » ICH » Klinischer Nutzen: Kombination aller SAF, SE » SB » schwere GI Blutung » Mortalität	<u>NOAK vs Warfarin (RR, Absolute Differenz in Ereignissen pro 1.000 behandelten Pat.)</u> nicht-häm (ischämische und unspezifische) SAF und SE: RR: Alle Patienten 0,93 (p = 0,19), Patienten mit TTR < 65 %: 0,79 (p = 0,01), keine signifikanten Unterschiede bei anderen Subgruppen. <i>Absoluter Unterschied in Ereignissen pro 1.000 behandelten Pat.:</i> NOAK verhindern keine signifikante Anzahl von nicht-hämorrhagischen SAF oder SE in der Gesamt-Studienpopulation, die Reduktion ist allerdings signifikant bei Zentren mit TTR < 65 % ICH: RR: Alle Patienten/Patientinnen 0,46 (p < 0,00001). Rivaroxaban hat geringere Wirkung als Apixaban und Dabigatran, v. a. bei Patienten/Patientinnen mit vorangegangenen SAF/TIA (hier bei Rivaroxaban im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen keine signifikante Reduktion). In dieser Subpopulation ist allerdings die ICH-Rate unter Warfarin bei ROCKET-AF bedeutend geringer (1,24 %) als bei den beiden anderen Studien: 2,51 % (RE-LY), 2,35 % (ARISTOTLE). <i>Absoluter Unterschied in Ereignissen pro 1000 behandelten Patienten/Patientinnen:</i> NOAK verhindern eine signifikante Anzahl von ICH in der Gesamt-Studienpopulation (-3,7; 95%-KI -5,3 bis -3,1) und in allen Subgruppen, speziell relevant zeigte sich dies bei Patienten/Patientinnen mit SAF oder TIA vor Studienbeginn (-5,8; 95%-KI -10,9 bis -2,3) Alle SAF und SE: RR: alle Pat. 0,82 (p < 0,0001), Pat. in Europa 0,93 (p = 0,36), Pat. außerhalb Europas 0,76 (p < 0,0001). <i>Absoluter Unterschied in Ereignissen pro 1000 behandelten Pat.:</i> Anzahl von verhinderten SAF oder SE ist stark abhängig von der geographischen Region und der Qualität der Warfarin-Therapie: keine signifikanten Unterschiede bei europäischen Pat. mit TTR ≥ 65 % Alle SAF und SE nach temporären Unterbrechungen oder permanentem Therapieabbruch: kein signifikanter Unterschied zwischen NOAK und Warfarin. Beim Umstieg von NOAK auf Warfarin signifikant mehr Ereignisse (v. a. ischämischer/undefinierter SAF, RR = 3,87 (p < 0,0001)) innerhalb der ersten 30 Tage SB: RR: Alle Pat. 0,86 (p = 0,14). Trend zu niedrigerer Rate von SB bei Dabigatran und Apixaban. Der Trend war homogen in Subgruppen (SAF/TIA vor Studienbeginn, Europa). In Zentren mit TTR < 65 % (RR = 0,75 (p = 0,02)) schneiden NOAK besser ab als in Zentren mit TTR ≥ 65 % (RR=1,01 (p = 0,95)). <i>Absoluter Unterschied in Ereignissen pro 1.000 behandelten Pat.:</i> signifikante Reduktion SB v. a. in Zentren mit TTR < 65 %: -7,1; KI -12,7 bis -1,6 Schwere GI Blutungen: RR: Alle Pat. 1,20 (p = 0,19). Trend zu höheren Raten bei Dabigatran und Rivaroxaban, nicht jedoch bei Apixaban. Rivaroxaban: Trend zu höherem Risiko für schwere obere (RR = 1,45) und untere GI Blutung (RR = 1,53), Dabigatran: erhöhtes Risiko für schwere untere GI Blutung (RR = 2,52) Mortalität: RR: Alle Pat. 0,91 (p = 0,002). In Zentren mit TTR < 65 % besser (0,85 (p = 0,001)) als in Zentren mit TTR > 65 % (RR = 0,97 (p = 0,64), wobei nur Daten von RE-LY (Dabigatran: 1,82 bzw. 1,02) und ARISTOTLE (Apixaban 0,87 bzw. 0,97) zur Verfügung standen. Keine Auffälligkeiten in anderen Subgruppen. <i>Absoluter Unterschied in Ereignissen pro 1.000 behandelten Pat.:</i> signifikante Reduktion mit NOAK in Zentren mit TTR < 65 %: -6,9; 95%-KI -11,2 bis -2,6
Dentali et al. 2012³⁰ SR und MA	» SAF und SE » SB » ICH » MI » Mortalität (gesamt und vaskulär)	<u>NOAK vs Warfarin (RR)</u> SAF oder SE: NOAK reduzieren das relative Risiko signifikant (RR = 0,77 (p = < 0,00001)). ischämischer SAF: RR = 0,92 (p = 0,18) mit NOAK. Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten änderte nichts an diesem Ergebnis. SB: signifikante Reduktion bei der Rate von SB mit NOAK (RR = 0,86 (p < 0,001)). Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten zeigte einen Trend zur Reduktion in der Blutungsrate (RR = 0,86, 95%-KI 0,72 bis 1,02). In der Subgruppenanalyse (offenbar) signifikante Reduktion von SB bei Apixaban und Dabigatran, keine (signifikante) Reduktion bei Rivaroxaban oder Edoxaban. ICH-Risiko: signifikante Reduktion mit NOAK (RR = 0,46 (p < 0,00001)). Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten änderte nichts an diesem Ergebnis. MI: Kein Unterschied zwischen NOAK und Warfarin (RR=0,99 (p = 0,89)). Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten und Subgruppenanalyse hinsichtlich der einzelnen NOAK führte zu keinen signifikanten Änderungen dieses Ergebnisses. Mortalität: signifikante Reduktion durch NOAK (RR=0,89 (p = 0,001)). Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten änderte nichts an diesem Ergebnis.

Autor, Jahr Studien- design	Endpunkte	Ergebnisse
		Kardiovaskuläre Mortalität: NOAK führen zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (RR = 0,89 (p = 0,01)). Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten änderte nichts an diesem Ergebnis.
Baker et al. 2012¹⁴ SR und MA mit adjustierten indirekten Vergleichen	» SAF/SE » SAF » Isch SAF » SE » Mortalität. » SB » Häm SAF » GI Blutung	<u>NOAK vs Warfarin (RR, Absolute Differenz in Ereignissen pro 1000 behandelten Pat.)</u> SAF/SE: signifikante Reduktion mit NOAK (RR = 0,80 (p < 0,001), -7 (-11 bis -3)) SAF: signifikante Reduktion mit NOAK (RR = 0,77 (p = 0,0001), -7 (-11 bis -3)) Ischämischer SAF: keine signifikante Reduktion mit NOAK (RR = 0,880 (p = 0,054), -3 (-6 bis 1)) SE: Risiko mit NOAK nicht signifikant reduziert (RR = 0,557 (p = 0,26), 0 (-2 bis 1)) Mortalität: Risiko signifikant reduziert mit NOAK (RR = 0,87 (p = 0,001), -7 (-12 bis -2)) SB: Risiko nicht signifikant reduziert mit NOAK (RR = 0,878 (p = 0,23), -6 (-18 bis 6)) Hämorrhagischer SAF: Risiko signifikant reduziert mit NOAK (RR = 0,46 (p = 0,0001), -4 (-6 bis -2)) Gastrointestinale Blutung: Risiko nicht signifikant reduziert mit NOAK (RR = 1,254 (p = 0,16), 6 (-5 bis 17)) <u>Indirekter Vergleich NOAK vs NOAK (RR, 95%-KI; nur signifikante Ergebnisse)</u> <i>Apixaban vs Dabigatran:</i> SB: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (RR=0,75 (0,62-0,92)) Hämorrhagischer SAF: Trend für signifikant höheres Risiko (RR= 1,93 (0,93-4,02)) SE: keine Daten verfügbar Gastrointestinale Blutung: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (RR = 0,60 (0,43-0,84)) <i>Dabigatran vs Rivaroxaban:</i> SAF/SE: signifikant niedrigeres Risiko mit Dabigatran (RR = 0,76 (0,58-0,99)) Ischämischer SAF: signifikant niedrigeres Risiko mit Dabigatran (RR = 0,68 (0,49-0,93)) SE: keine Daten verfügbar SAF, Mortalität, Hämorrhagischer SAF: signifikant niedrigeres Risiko mit Dabigatran (RR = 0,45 (0,21-0,98)) <i>Apixaban vs Rivaroxaban:</i> SE: erhöhtes Risiko mit Apixaban (RR = 3,85 (1,20-12,36)) SB: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (RR = 0,69 (0,57-0,84)) GI Blutung: keine Daten verfügbar <u>Meta-Regression mit zufälligen Effekten</u> keine signifikanten Zusammenhänge für CHADS₂-Score oder TTR und Endpunkte

Autor, Jahr Studien- design	Endpunkte	Ergebnisse
Mitchell et al. 2013⁶⁴ SR und Netzwerk-MA	» SAF/SE » SAF » SE » Häm SAF » Isch SAF » MI » Mortalität » fataler SAF » invalid. SAF » n-inval. SAF » ICH » SB » GI Blutung » krns B » Blutung » Stud.abb	<u>NOAK vs Warfarin (HR, Kreditabilitätsintervall; nur signifikante Ergebnisse)</u> SAF/SE: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (HR = 0,80 (0,66–0,95)) und Dabigatran 150 mg (HR = 0,65 (0,52, 0,81)) SAF: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (HR = 0,79 (0,66–0,95)) und Dabigatran 150 mg (HR = 0,64 (0,51–0,81)) Hämorrhagischer SAF: Risiko mit NOAK signifikant niedriger: Apixaban (HR = 0,51 (0,35–0,75)); Dabigatran 150 mg (HR = 0,26 (0,13–0,48)); Dabigatran 110 mg (HR = 0,26 (0,13–0,48)); Rivaroxaban (HR = 0,31 (0,16–0,56)) Ischämischer SAF: Risiko mit Dabigatran 150mg signifikant niedriger (HR = 0,76 (0,58–0,98)) Fataler SAF: signifikant niedrigeres Risiko mit Apixaban (HR = 0,63 (0,43–0,93)) und Dabigatran 150 mg (HR = 0,51 (0,30–0,84)) Nicht invalidisierender SAF: Risiko mit Dabigatran 150mg signifikant niedriger (HR = 0,64 (0,44–0,95)) ICH: Risiko signifikant niedriger mit Apixaban (HR = 0,41 (0,29–0,57)), Dabigatran 150mg (HR = 0,42 (0,28–0,61)) und Dabigatran 110 mg (HR = 0,30 (0,19 – 0,46)) SB: Risiko signifikant niedriger mit Apixaban (HR = 0,69 (0,60–0,79)) und Dabigatran 110mg (HR = 0,91 (0,70–0,93)) Gastrointestinale Blutung: Risiko signifikant höher mit Rivaroxaban (HR = 1,45 (1,19–1,79)) und Dabigatran 150 mg (HR = 1,46 (1,17–1,85)) Klinisch relevante nicht–schwere Blutung: Risiko signifikant niedriger mit Apixaban (HR = 0,68 (0,59–0,79)). Keine Angaben zu Dabigatran. Blutung: Risiko signifikant niedriger für Apixaban (HR = 0,70 (0,67–0,74)) Dabigatran 150 mg (HR = 0,91 (0,85–0,96)) und Dabigatran 110 mg (HR = 0,81 (0,76–0,86)) Studienabbrüche: Risiko signifikant niedriger für Apixaban (HR = 0,91 (0,86–0,96)); Risiko signifikant höher für Rivaroxaban (HR = 1,08 (1,01–1,15)), Dabigatran 150 mg (HR = 1,37 (1,26– 1,50)) und Dabigatran 110 mg (HR = 1,32 (1,21–1,45)) <u>NOAK vs NOAK (HR, Kreditabilitätsintervall; nur signifikante Ergebnisse)</u> SAF/SE: Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 1,34 (1,02–1,78)); Dabigatran 150 mg signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 0,72 (0,58–0,90)) SAF: Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 1,40 (1,05–1,87)); Dabigatran 150 mg signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 0,70 (0,55–0,89)) Hämorrhagischer SAF: Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 2,27 (1,07–5,15)) Ischämischer SAF: Dabigatran 150 mg signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 0,67 (0,53–0,86)) Invalidisierender SAF: Dabigatran 150 mg signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 0,69 (0,49–0,97)) ICH: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,58 (0,36–0,93)); Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 1,69 (1,02–2,85)) und Dabigatran 110 mg (HR = 2,37 (1,38–4,19)) SB: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,66 (0,54–0,81)); Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 0,74 (0,61–0,90)); Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 1,29 (1,06–1,59)); Dabigatran 150 mg signifikant höheres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 1,16 (1,00–1,34)) GI Blutung: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,61 (0,43–0,85)); Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 0,60 (0,43 – 0,86)); Dabigatran 150 mg signifikant höheres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 1,36 (1,10–1,70)) Klinisch relevante nicht–schwere Blutung: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,66 (0,56–0,78)) Blutung: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,67 (0,63–0,73)); Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 0,78 (0,72–0,84)) und Dabigatran 110 mg (HR = 0,87 (0,80–0,95)); Rivaroxaban signifikant höheres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 1,13 (1,03–1,25)) und Dabigatran 110 mg (HR = 1,28 (1,16–1,40)); Dabigatran 150 mg signifikant höheres Risiko als Dabigatran 110 mg (HR = 1,12 (1,06–1,20)) Studienabbrüche: Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Rivaroxaban (HR = 0,85 (0,78–0,92)); Apixaban signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 150 mg

Autor, Jahr Studien-design	Endpunkte	Ergebnisse
		(HR = 0,66 (0,60–0,74)); und Dabigatran 110 mg (HR = 0,69 (0,62–0,76)); Rivaroxaban signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 150 mg (HR = 0,79 (0,70–0,88)) und Dabigatran 110 mg (HR = 0,81 (0,73–0,91))
Ruff et al. 2014 ⁷³ SR und MA	» SAF/SE » Isch SAF » Häm SAF » Mortalität » MI » SB » ICH » GI Blutung	<u>NOAK vs Warfarin (RR, nur signifikante Ergebnisse)</u> SAF/SE: Risiko signifikant reduziert für NOAK (RR = 0,81, p < 0,0001) Hämorrhagischer SAF: Risiko signifikant reduziert für NOAK (RR = 0,49, p < 0,0001) Mortalität: Risiko signifikant reduziert für NOAK (RR = 0,90, p = 0,0003) ICH: Risiko signifikant reduziert für NOAK (RR = 0,48, p < 0,0001) Gastrointestinale Blutung: Risiko signifikant erhöht für NOAK (RR = 1,25; p = 0,043) <u>Untergruppen (Alter, Geschlecht, vg. SAF/TIA, CrCl, CHADS₂-Score, VKA-Status, TTR des Zentrums)</u> SAF/SE: keine signifikanten Unterschiede Sicherheit: Größere Reduktion des RR bei SB in Zentren mit TTR < 65 %
Dogliotti et al. 2014 ³² SR und Netzwerk- MA	» SAF » Isch SAF/SE » Mortalität » SB	<u>NOAK vs Warfarin</u> SAF: Keine signifikanten Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin. SAF-Rate am niedrigsten mit Dabigatran 150mg (Dabigatran150mg < Rivaroxaban < Apixaban < Dabigatran110 mg) Isch SAF/SE, Mortalität, SB: Keine signifikanten Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin. <u>Rating der Behandlungen (Prozentuelle Wahrscheinlichkeit, die beste Behandlung zur Prävention zu sein)</u> SAF: Dabigatran 150mg: 70 %-ige Wahrscheinlichkeit, die beste Behandlung zur Prävention zu sein Ischämischer SAF/SE: Dabigatran150mg: 60 %-ige Wahrscheinlichkeit, die beste Behandlung zur Prävention zu sein Mortalität: Dabigatran150 mg: 31 %-ige Wahrscheinlichkeit, die beste Behandlung zur Prävention zu sein SB: Rivaroxaban: 30 %-ige Wahrscheinlichkeit, die meisten SB zu verursachen.
Assiri et al. 2013 ¹² SR und Netzwerk- MA	» SAF » Isch SAF » Vask. Mort. » Mortalität » SB » n-s Blutung » ICH	<u>NOAK vs Warfarin (RR, Kreditibilitätsintervall)</u> SAF, Ischämischer SAF, Vaskuläre Mortalität, Mortalität, SB: Kein signifikanter Unterschied zwischen NOAK und Warfarin. Nicht schwere Blutung: Kein signifikanter Unterschied zwischen Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban und Warfarin. Mehr nicht-schwere Blutungen mit Warfarin als mit Apixaban (RR = 1,83 (1,05–4,03)) ICH: Kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban, Dabigatran und Warfarin. Kein Vergleich für Rivaroxaban und Edoxaban.
Miller et al. 2012 ⁶³ SR und MA	» SAF/SE » Isch/unspezif. SAF » Häm SAF » Mortalität » Vask. Mort. » MI » SB » GI Blutung » ICH	<u>NOAK vs Warfarin (RR, 95%-KI, nur signifikante Ergebnisse)</u> SAF/SE: Risiko mit NOAK signifikant niedriger: (RR = 0,78 (0,67–0,92)) Ischämischer/unspezifizierter SAF: Risiko mit NOAK signifikant niedriger: (RR = 0,87 (0,77–0,99)) Häm SAF: Risiko mit NOAK signifikant niedriger (RR = 0,45 (0,31–0,68)) vaskuläre Mortalität: Risiko mit NOAK (nur Daten von Dabigatran und Rivaroxaban) signifikant reduziert (RR = 0,87 (0,77–0,98)) Mortalität: NOAK signifikant besser als Warfarin (RR = 0,88 (0,82–0,95)) ICH: signifikante Risikoreduktion mit NOAK (RR = 0,49 (0,36–0,66))

Autor, Jahr Studien- design	Endpunkte	Ergebnisse
Sardar et al. 2014⁷⁴ SR und MA Intervention: perioperatives Dabigatran vs Warfarin bei Katheterabla- tion bei Patien- tinnen/Patien- ten mit VHF	» SAF oder TIA » SB » alle thromboem- bolischen Komplikationen » leichte Blutungen » Herzbeuteltam- ponade » Leistenhämatom	Dabigatran vs Warfarin (POR) SAF oder TIA: signifikant höheres Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 3,94; p = 0,004), keine abweichenden Ergebnisse bei den meisten Subgruppen* Alle thromboembolischen Komplikationen: signifikant höheres Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 2,81; p = 0,01), Subgruppen nicht untersucht SB: Vergleichbares Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 0,99; p = 0,98), keine abweichenden Ergebnisse bei Subgruppen Leichte Blutungen: signifikant geringeres Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 0,60; p = 0,008, Subgruppen nicht untersucht Herzbeuteltamponade: Vergleichbares Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 1,33; p = 0,44), Subgruppen nicht untersucht Leistenhämatom: Vergleichbares Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (POR = 0,65; p = 0,08), Subgruppen nicht untersucht

* Volltext-Publikationen, Studien mit geringem bis mittlerem Bias-Risiko, Beobachtungsstudien, Studien mit mind. 30-Tage Follow-up, Studien mit Unterbrechung der Dabigatran-Therapie, Studien mit Heparin-Bridging; Daten nicht ganz vollständig angegeben

A = Apixaban; ARR = absolute Risikoreduktion; Ass = Acetylsalicylsäure; Clo = Clopidogrel; D = Dabigatran; E = Edoxaban; GI = gastrointestinale Blutung; häm = hämorrhagisch; HR = Hazard Ratio; ICH = intrakranielle Blutung; isch = ischämisch; invalid = invalidisierend; KI = Konfidenzintervall; krns. = klinisch relevant nicht-schwer; MA = Metaanalyse; MI = Myokardinfarkt; n-Invalid = nicht-invalidisierend; n.-s. = nicht schwer; NNT = number needed to treat; p = p-Wert; Pat. = Patienten/Patientinnen; POR = Peto Odds Ratio; R = Rivaroxaban; RR = relatives Risiko; SB = schwere Blutung; SAF = Schlaganfall; SE = systemische Embolie; SR = systematischer Review; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTRc = Zeit im therapeutischen Zielbereich für Studienzentrum; unspezif. = unspezifisch; vask. Mort. = vaskuläre Mortalität; vs = versus; W = Warfarin; Wkt. = Wahrscheinlichkeit

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 5.4:
Übersicht über die bewerteten Primärstudien

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
Connolly et al. 2009 ²⁸ RE-LY	<u>D110:</u> n = 6.015 <u>D150:</u> n = 6.076 <u>W:</u> n = 6.022	Dabigatran 110 mg und 150 mg versus Warfarin	» SAF/SE » SB	Alle Angaben: RR SAF/SE: D110: 0,91 (p = 0,34, p < 0,01 für Nicht-Unterlegenheit, D 150 mg: 0,66 (0,53–0,82) p < 0,001, p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit SAF: D110 kein signifikanter Unterschied, D150: 0,64 (p < 0,001) Häm SAF: D110: 0,31 (p < 0,001), D150: 0,26 (p < 0,001) Isch SAF: D110 kein signifikanter Unterschied, D150: 0,76 (p = 0,03) n-invalid SAF: D110 kein signifikanter Unterschied, D150: 0,62 (p = 0,01) invalid/fatal SAF: D110 kein signifikanter Unterschied, D150: 0,66 (p = 0,005) MI: keine Unterschiede Pulm E: keine signifikanten Unterschiede Mortalität: keine Unterschiede Vask. Mortalität: D110: kein Unterschied, D150: 0,85 (p = 0,04) SB: D110: 0,80 (p = 0,003), D150: kein signifikanter Unterschied GI B: D110: kein signifikanter Unterschied, D150: 1,50 (p < 0,001) Min B: D110: 0,79 (p < 0,001) D150 0,92 (p = 0,005) ICH: D110 0,31 (p < 0,001), D150 0,40 (p < 0,001) klinischer Nutzen (SAF, SE, Pul E., MNI, Mort, SB): D110 kein signifikanter Unterschied, D150: 0,91 (p = 0,04)
Monz et al. 2013 ⁶⁵ Subanalyse RE-LY	Subgruppe: Patienten im ersten Studienjahr ohne primäre Endpunkte: <u>Dabigatran 110 mg:</u> n = 497 <u>Dabigatran 150 mg:</u> n = 485 <u>Warfarin:</u> n = 453	Siehe RE-LY	» Gesundheitsbezogene Lebensqualität Messinstrument: EQ-5D*, Visual Analogue Scale	<u>Alle Angaben: Nutzwerte**</u> EQ-5D: Patienten mit Dabigatran 150 mg zeigen beim 3-Monate-Follow-up eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Warfarin (0,766 vs 0,801; p = 0,0424), allerdings ist fraglich, ob es sich um einen „minimal-wesentlichen Unterschied aus Patientenperspektive“ handelt. Keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin. Visual Analogue Scale: Keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin.
Patel et al. 2011 ⁶⁸ ROCKET-AF	<u>Rivaroxaban:</u> n = 7.131 <u>Warfarin:</u> n = 7.133	Rivaroxaban versus Warfarin	» SAF/SE » Schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutung	<u>Alle Angaben: HR</u> SAF/SE: 0,88 (p = 0,12); für Nicht-Unterlegenheit: p < 0,001 Schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutung: kein Unterschied Fatale Blutung: 0,50 (p = 0,003) ICH: 0,67 (p = 0,02) GI B: signifikant höher für Rivaroxaban (keine Angabe des HR) (p < 0,001)
Mahaffey et al. 2013 ³⁹	Subgruppen nach VKA-Vorerfahrung:	Siehe ROCKET-AF	Siehe ROCKET-AF	<u>Alle Angaben: HR (95%-KI), nur signifikante Ergebnisse</u> MI: VKA-naiv: 1,29 (0,86; 1,93) VKA-erfahren: 0,76 (0,56; 1,02) (Interaktion p = 0,036)

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
Subanalyse ROCKET-AF	<u>VKA-erfahren:</u> n = 7.897 <u>VKA-naiv:</u> n = 6.367			SB/nskr B ≤ 7 Tage: signifikant mehr Blutungen mit Rivaroxaban (VKA-naiv: HR = 5,83 (3,25; 10,44); VKA-erfahren: HR = 6,66 (3,83; 11,58) (Interaktion p = 0,53)) SB/nskr B > 30 Tage: VKA-naiv: 0,84 (0,74; 0,95), VKA-erfahren: 1,06, (0,96–1,17) (Interaktion p = 0,003) SB: VKA-naiv: 0,86 (0,69; 1,07); VKA-erfahren: 1,19 (0,99; 1,43) (Interaktion p = 0,026) Nskr B ≤ 7 Tage: keine Unterschiede im Behandlungseffekt hinsichtlich VKA-Status Nskr B > 30 Tage: VKA-naiv: 0,83 (0,72; 0,95), VKA-erfahren: 1,05 (0,94; 1,17) (Interaktion p = 0,009)
Goodman et al. 2014 ⁴⁰ Subanalyse ROCKET-AF	Subgruppen mit/ohne SB <u>keine SB:</u> n = 13.455 <u>SB:</u> n = 781	Siehe ROCKET-AF	Siehe ROCKET-AF	<u>Alle Angaben: HR (95%-KI), nur signifikante Ergebnisse</u> SB: Patienten/Patientinnen mit vg GI B: 2,33 (Interaktion p = 0,002), Patienten/Patientinnen in N-Amerika: 1,43(1,12; 1,82) keine Angabe des p-Wertes für Interaktion ICH: in Patienten/Patientinnen < 75 Jahre: 0,54, 0,33–0,89 SB/krnsB: Signifikante Unterschiede für Rivaroxaban und Warfarin hinsichtlich Lokalisation (n %): GI R 5,5 %, W 4,1 %, p < 0,0001 ICH R 0,77 %, W 1,18 %, p < 0,05 Intraparenchymal ICH R 0,52 %, W 0,79 %, p < 0,05, Nontraumatisch Intraparenchymal ICH R 0,46 %, W 0,76 %, < 0,05 Intraventrikulär R 0,18 %, W 0,42 %, p < 0,01 subdurales Hämatom R 0,20 %, W 0,38 %, p < 0,05 Makroskopische Hämaturie R 3,4 %, W 2,6 %, p < 0,01
Mahaffey et al. 2014 ⁵⁸ Subanalyse ROCKET-AF	Subgruppen mit/ohne vorangegangenen MI <u>vg. MI:</u> n = 2.468 <u>kein MI:</u> n = 11.796	Siehe ROCKET-AF	Siehe ROCKET-AF	<u>Alle Angaben: HR (95%-KI), nur signifikante Ergebnisse</u> Mortalität: vg MI: 1,17 (0,84; 1,63), kein MI: 0,75 (0,60; 0,94) (Interaktion p = 0,0296) SB/krns B: vg MI: 1,21 (1,03; 1,43), kein MI: 0,99 (0,92; 1,08) (Interaktion p = 0,0352) krns B: vg. MI: 1,24 (1,03; 1,50), kein MI: 1,00 (0,92; 1,10) (Interaktion p = 0,0427)
Hankey et al. 2012 ⁴³ Subanalyse ROCKET-AF	Subgruppen mit/ohne vorangegangenen SAF oder TIA <u>vg. SAF od TIA:</u> n = 7.468 <u>kein SAF od TIA:</u> n = 6.796	Siehe ROCKET-AF	Siehe ROCKET-AF	<u>Alle Angaben: HR (95%-KI), nur signifikante Ergebnisse</u> SAF/SE, SAF und alle Unterarten, Blutungen und alle Unterarten, inkl. ICH: keine Unterschiede im Behandlungseffekt hinsichtlich vg SAF/TIA SAF oder n-ZNS SE: Anzahl Ereignisse pro 100 Personen-Jahren unabhängig von der Behandlung signifikant höher bei Personen mit vg SAF/TIA (2,87 %) als Personen ohne SAF/TIA (1,66 %): HR 1,70 (1,44–2,02), p < 0,0001 SB: Anzahl Ereignisse pro 100 Personen-Jahren unabhängig von der Behandlung signifikant niedriger bei Personen mit vg SAF/TIA (3,18 %) als bei Personen ohne SAF/TIA (3,89 %): HR 0,81 (0,70–0,93), p = 0,0037
Granger et al. 2011 ⁴¹ ARISTOTLE	Apixaban: n = 9.120 Warfarin: n = 9.081	Apixaban versus Warfarin	» SAF/SE » SB » Mortalität	<u>Alle Angaben: HR</u> SAF/SE: Apixaban überlegen: 0,79 (p = 0,01; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit) keine signifikanten Unterschiede in Subgruppen (Alter, VKA-Status, Geschlecht, Gewicht, VHF-Typ, vg. SAF/TIA, DM, Herzinsuffizienz, CHADS ₂ -Score, Schwere der renalen Insuffizienz, Dosierung, geographische Region, ASS-Status), Interaktion jeweils p > 0,10

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
				SAF: 0,79 (p = 0,01) Isch SAF: kein Unterschied Häm. SAF: 0,51 (p < 0,001) SE: kein Unterschied Mortalität: 0,89 (p = 0,047) Kombinierter Endpunkt (SAF, SE, Mortalität): 0,89 (p = 0,02) MI: kein Unterschied Kombinierter Endpunkt (SAF, SE, MI, Mortalität): 0,88 (p = 0,01) Pul E/tiefe Venenthrombose: kein Unterschied SB: 0,69 (p < 0,00); größere Reduktion von SB in Personen ohne DM (Interaktion p = 0,003) und Personen mit mod. – schwerer Niereninsuffizienz (Interaktion p = 0,03) ICH: 0,42, (p < 0,001) GI B: kein Unterschied SB od krnsB: 0,6, (p < 0,001) Klinischer Nutzen (SAF, SE, od SB): 0,77, (p < 0,001) Klinischer Nutzen (SAF, SE, SB , Mortalität): 0,85, (p < 0,001)
Hohnloser et al. 2012 ⁴⁶ Subanalyse ARISTOTLE	Subgruppen nach Nierenfunktion <u>GFR > 80 mL/min:</u> n = 7.545 <u>GFR > 50–80 mL/min:</u> n = 5.272 <u>GFR ≤ 50 mL/min:</u> n = 2.067	Siehe ARISTOTLE	Siehe ARISTOTLE	Alle Angaben: HR (95%–KI), nur signifikante Ergebnisse SB: mit Apixaban ist die Gesamtrate von SB 1) niedriger und wird 2) mit zunehmender Nierendysfunktion geringer: Cockcroft–Gault:(eGFR mL/min): % Ereignisse pro Jahr > 80 A: 1,46 %/J; W: 1,84 %/J: HR = 0,80 (0,61; 1,04), > 50–80 A: 2,45 %/J; W:3,21 %/J: HR = 0,77 (0,62; 0,94), ≤ 50: A: 3,21 %/J, W: 6,44 %/J: HR = 0,50 (0,38; 0,66); Interaktion p = 0,30, CKD–EPI (eGFR mL/min): % Ereignisse pro Jahr > 80: A: 1,42 %/J, W: 2,30%/J: HR = 0,62 (0,45; 0,85) > 50–80: A: 2,21 %/J, W: 0,86 %/J: HR = 0,86 (0,71; 1,04) ≤ 50: A: 3,28 %/J, W 3,62 %/J: HR = 0,48 (0,37; 0,64); Interaktion p = 0,004
Garcia et al. 2013 ³⁷ Subanalyse ARISTOTLE	Subgruppen nach VKA–Vorerfahrung <u>VKA–naiv:</u> n = 7.800 <u>VKA–erfahren:</u> n = 1.0401	Siehe ARISTOTLE	Siehe ARISTOTLE	Alle Angaben: HR (95%–KI), nur signifikante Ereignisse ICH: Effekt von Apixaban weniger stark bei VKA–naiven Patienten (0,60 (0,38; 0,93)) als bei VKA–erfahrenen (0,28 (0,17; 0,46)) (Interaktion p = 0,02)
Al–Khatib et al. 2013 ¹ Subanalyse ARISTOTLE	Subgruppen: parox vs Pers/permt VHF <u>Paroxysmales VHF:</u> n = 2.786 <u>Persistierend/per–</u>	Siehe ARISTOTLE	Siehe ARISTOTLE	Alle Angaben: HR VHF–Typ hat keinen Einfluss auf Behandlungseffekt SAF/SE: Unabhängig von der Behandlung haben Patienten/Patientinnen mit paroxysmalem VHF signifikant niedrigeres Risiko als mit pers/permt VHF, 0,65 (p = 0,003) Mortalität: Unabhängig von der Behandlung haben Patienten/Patientinnen mit paroxysmalem VHF signifikant

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
	<u>manentes VHF:</u> n = 15.412			niedrigeres Risiko als mit pers/permt VHF, 72 (p = 0,0002) Kombinierter Endpunkt (SAF, SE, Mortalität, SB): Unabhängig von der Behandlung haben Patienten/Patientinnen mit paroxysmalem VHF signifikant niedrigeres Risiko als mit pers/permt VHF, 77 (p < 0,0001)
Wallentin et al. 2013⁸⁵ Subanalyse ARISTOTLE	Subgruppen nach TTR-Quartilen <u>cTTR 24.3 %-60,5 %:</u> n = 2.179 60,6 %-66,3 %: n = 4.553 66,4 %-71,1 % n = 4.602 71,2 %-83,2 % n = 4.552 iTTR: 15,1 %-59,9 % n = 4.517 60,0 %-65,9 % n = 4.496 66,0 %-71,2 % n = 4.633 71,3 %-85,3 % n = 4.555	Siehe ARISTOTLE	Siehe ARISTOTLE	SAF/SE; Mortalität; SB; SAF/SE und SB; SAF/SE, Mortalität und SB: Vorteile von Apixaban sind konsistent, unabhängig von der Qualität der INR-Kontrolle (im Zentrum und individuell). Keine signifikanten Unterschiede im Behandlungseffekt hinsichtlich TTR. Die Größe des Vorteils scheint bei Patienten/Patientinnen und Zentren mit besserer INR-Kontrolle jedoch abgeschwächt zu sein.
Connolly et al. 2013²⁷ Explore-Xa	<u>Betrixaban 40 mg:</u> n = 127 <u>Betrixaban 60 mg:</u> n = 127 <u>Betrixaban 80 mg:</u> n = 127 <u>Warfarin:</u> n = 127	Betrixaban versus Warfarin	» SB od nskr B » Blutung » Tod, ischäm, nicht-ischäm SAF, MI, SE	Blutungsrisiko von Betrixaban 40–80 mg ähnlich wie Warfarin Signifikant höhere Rate an Diarrhoe mit Betrixaban (6,0 vs 0,8 %, keine Angabe von p-Wert) SAF: 2 Ereignisse (B60, B80) Mortalität: 2 Ereignisse (B40, W) MI, SE, Pul E: 0 Ereignisse
Giugliano et al. 2013³⁸ ENGAGE AF-TIMI	<u>Edoxaban 30 mg:</u> n = 7.034 <u>Edoxaban 60 mg:</u> n = 7.035 <u>Warfarin:</u> n = 7.036	Edoxaban versus Warfarin	» SAF od SE » SB	<u>Alle Angaben: HR (95 %-KI)</u> SAF/SE (modifizierte ITT in Behandlungszeit): E30 1.07, (p = 0,44, p = 0,005 für Nicht-Unterlegenheit), E60 0,79 (p = 0,02; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit) SAF: keine Unterschiede Häm SAF: E30: 0,3 (p < 0,001), E60: 0,54 (p < 0,001) Ischäm SAF: E30: 1,41 (p < 0,001), E60: kein Unterschied n-invalid/n-fatal SAF: kein Unterschied invalid/fatal SAF: kein Unterschied

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
				fataler SAF: kein Unterschied SE: kein Unterschied Kombinierter Endpunkt: SAF, SE, vask. Mort: E30: kein Unterschied, E60: 0,87 (p = 0,005) Schweres kardiovaskuläres Ereignis: E30: kein Unterschied E60: 0,88 (p = 0,01) Kombinierter Endpunkt: SAF, SE, od Mort: E30: kein Unterschied, E60: 0,90 (p = 0,02) Mortalität: E30: 0,87 (p = 0,006), E30: kein Unterschied Vask. Mortalität: E30: 0,85 (p = 0,008), E60: 0,86 (p = 0,013) MI: kein Unterschied SB: E30: 0,47 (p < 0,001), E60: 0,80, (p < 0,001) ICH: E30: 0,26 (p < 0,00), E60 0,47 (p < 0,001) GI B: E30: 0,67 (p < 0,001), E60: 1,23 (p = 0,03) krnsB: E30: 0,66 (p < 0,001), E60 0,86, (p < 0,001) SB od krnsB: E30: 0,62 (p < 0,001), E60: 0,86 (p < 0,001) „Klinischer Nutzen“ (SAF, SE, Mort, SB): E30: 0,83 (p < 0,001), E60: 0,89 (p = 0,003)
Alegret et al. 2014³	Antikoagulierte VHF-Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen: <u>IG:</u> n Baseline = 65 (59 Dabigatran, 6 Rivaroxaban), n Follow-up = 37 (k. A.) <u>KG:</u> n Baseline = 351, n Follow-up = 215	NOAK vs VKA***	» Subjektive Lebensqualität (Messinstrument: spanische Adaption des Sawicki-Fragebogens ^{3,75})	In allen vier Kategorien „Allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung“, „Leid“, „Täglicher Aufwand/Mühe“ sowie „Soziales Netzwerk belastet“ verbessert sich die subjektive Lebensqualität der VKA-Patienten beim 6-Monate-Follow-up signifikant im Vergleich zu Studienbeginn (alle p-Werte < 0,05). In der Kategorie „Allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung“ zeigen die NOAK zu Studienbeginn einen signifikant niedrigeren (= besseren) Score (2,2 vs 2,5; p < 0,01)

* standardisiertes, nicht krankheitsspezifisches Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Verwendet wird ein von den Patienten auszufüllender Fragebogen mit fünf Fragen zu fünf Dimensionen (Beweglichkeit, Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit). Es gibt die Antwort-Kategorien „keine Probleme“, „einige/mittlere Probleme“, „extreme Probleme“.

** Aus den Fragebogen-Antworten werden mit einem standardisierten Verfahren Nutzwerte zwischen 0 und 1 generiert.

*** keine genauere Angabe zum Wirkstoff

A = Apixabana Ass = Acetylsalicylsäure; D = Dabigatran; DM = Diabetes mellitus; E = Edoxaban; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; GI = gastrointestinale Blutung; häm = hämorrhagisch; HR = hazard ratio; ICH = intrakranielle Blutung; INR = international normalized ratio; ischäm = ischämisch; MI = Myokardinfarkt; N = Anzahl; = PatientIn; R = Rivaroxaban; RR = relatives Risiko; SB = schwere Blutung; SAF = Schlaganfall; SE = systemische Embolie; TIA = transitorische ischämische Attacke; cTTR = Zeit im therapeutischen Zielbereich für Studienzentrum; unspezif. = unspezifisch; vask. Mort. = vaskuläre Mortalität; vg = vorangegangen; VHF = Vorhofflimmern; vs = versus; VKA = Vitamin-K-Antagonist; W = Warfarin

Quelle und Darstellung: GÖG

5.2.3 Qualitätsbewertung der Studien

5.2.3.1 Systematische Übersichtsarbeiten

Gómez-Outes et al. 2013

Gómez-Outes et al.³⁹ haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Wirksamkeit von NOAK zur Prävention von Schlaganfall und systemischen embolischen Ereignissen bei Patienten/Patientinnen mit non-valvulärem Vorhofflimmern drei kontrollierte RCTs, deren Studienprotokolle, 11 Subgruppenanalysen der RCTs und ein Update eingeschlossen. Die drei RCTs untersuchen Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban. Diese Übersichtsarbeit und Metaanalyse weist vor allem folgende methodische Stärken auf: Es wird eine umfassende systematische Literatursuche mit klaren Selektionskriterien durchgeführt. Heterogenität und Publikationsbias werden statistisch beurteilt, analysiert und im Rahmen der Evidenzsynthese berücksichtigt. Es wird ein adäquates statistisches Modell herangezogen; für die Metaanalyse werden relative und absolute Risiken und deren 95%-Konfidenzintervalle für jede Studie und für die gepoolten Studiendaten berechnet. Subgruppenanalysen werden entsprechend relevanter klinischer Charakteristika durchgeführt. Unter Berücksichtigung des medianen Follow-up während der Studien werden gepoolte absolute Risikoschätzungen annualisiert. Es wird außerdem die Anzahl von Patienten/Patientinnen, die behandelt werden muss, um einen Nutzen bzw. einen Schaden zu erzielen, berechnet. Limitiert wird die interne Validität dadurch, dass der Hauptendpunkt für Effektivität in der vorliegenden Metaanalyse Teil des Hauptendpunktes „klinischer Nutzen“ in individuellen Studien war. Zusätzlich war der Endpunkt für Sicherheit ein sekundärer Endpunkt in individuellen Studien. Die Autoren/Autorinnen weisen weiters darauf hin, dass Subgruppenanalysen grundsätzlich Limitationen zeigen; die Untersuchung multipler Subgruppen kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Insgesamt wird das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse als gering bewertet (siehe Tabelle 9.18 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann streng genommen nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.19 im Anhang).

Dentali et al. 2012

Das Bias-Risiko für diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Prüfung des klinischen Nutzens von NOAK im Vergleich zu VKA zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie³⁰ wird als gering eingestuft (siehe Tabelle 9.30 im Anhang). Es wird eine umfassende systematische Literatursuche mit klaren Selektionskriterien durchgeführt, zwölf Studien, die jeweils Warfarin mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban verglichen, werden eingeschlossen. Heterogenität und Publikationsbias werden statistisch beurteilt,

analysiert und im Rahmen der Evidenzsynthese berücksichtigt. Es wird ein adäquates statistisches Modell herangezogen; Daten werden unter Verwendung eines Modells mit fixen Effekten gepoolt und die Ergebnisse mit den Ergebnissen eines Modells mit zufälligen Effekten verglichen. Um Bias durch die gemeinsame Betrachtung von Studien mit niedrigen Ereignisraten zu vermeiden, werden die Analysen mit der Comprehensive Meta-Analysis Software wiederholt. Folgende Limitationen werden festgestellt: Die Ergebnisse hinsichtlich des Schlaganfall- oder Blutungsrisikos der Patienten/Patientinnen konnten nicht in spezifischen Untergruppen bestätigt werden. Die Charakteristika der Studienpopulationen waren in den verschiedenen Studien unterschiedlich. Patienten/Patientinnen die NOAK erhielten, konnten aufgrund der Datenverfügbarkeit nicht mit Untergruppen hinsichtlich unterschiedlicher TTR von Patienten/Patientinnen, die Warfarin erhielten, verglichen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse beruhen hauptsächlich auf drei großen RCTs (RE-LY²⁸, ROCKET-AF⁶⁸, ARISTOTLE⁴¹); es gibt noch wenige Daten zu Edoxaban, da die Phase-III-Studie mit Edoxaban zum Zeitpunkt der Erstellung der Metaanalyse noch nicht abgeschlossen war. Ergebnisse der Berechnung des Publikations-Bias weisen auf die Möglichkeit hin, dass unpublizierte Studien, die auf ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie mit NOAK hinweisen, bzw. solche, die ein reduziertes Risiko für Myokardinfarkt mit NOAK zeigen, nicht in der vorliegenden Metaanalyse inkludiert waren. Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann streng genommen nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.31 im Anhang).

Baker et al. 2012

Baker et al.¹⁴ haben eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zum indirekten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK bei Patienten/Patientinnen mit Vorhofflimmern durchgeführt. Die Autoren/Autorinnen inkludieren vier RCTs, die Apixaban, Dabigatran und Rivaroxban untersuchen. Diese Übersichtsarbeit und Metaanalyse weist vor allem folgende methodische Stärken auf: Es wird eine umfassende systematische Literatursuche mit klaren Selektionskriterien durchgeführt. Heterogenität und Publikationsbias werden statistisch beurteilt, analysiert und im Rahmen der Evidenzsynthese berücksichtigt. Es wird ein adäquates statistisches Modell herangezogen; Analysen werden für jeden paarweisen Vergleich getrennt durchgeführt. Um die Größe der potentiellen Unterschiede zwischen Medikationen besser evaluieren zu können, werden absolute Risikodifferenzen und die „number needed to treat“ (NNT) berechnet. Gepoolte Schätzungen werden dann einem angepassten indirekten Vergleich unterzogen. Um zu beurteilen, ob Schlaganfallrisiko und Qualität des Warfarin-Managements einen Einfluss auf die Endpunkte haben, wird eine Meta-Regressionsanalyse mit zufälligen Effekten durchgeführt. Als Limitation der internen Validität wird aufgeführt, dass die Heterogenität der Studienpopulationen den indirekten Vergleich beeinflussen könnte und die Ergebnisse der Meta-Regression hinsichtlich des Einflusses von TTR und CHADS2-Score auf die Endpunkte aufgrund der geringen Anzahl von eingeschlossenen Studien vermutlich nicht genügend statistische Power aufweisen. Es besteht außerdem das Potential für statistische, klinische und methodische Heterogenität

zwischen den Studien. Insgesamt wird das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse als gering bewertet (siehe Tabelle 9.21 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.22 im Anhang).

Mitchell et al. 2013

Mitchell et al.⁶⁴ beschränken sich in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse auf die 3 Haupt-RCTs ARISTOTLE⁴¹, RE-LY²⁸ und ROCKET-AF⁶⁸. Die restlichen 38 RCTs, die bei ihrer umfassenden Literaturrecherche den Einschlusskriterien entsprachen, ziehen sie aufgrund zu großer Heterogenität nicht für die Analyse heran. Sowohl Modelle mit fixen als auch zufälligen Effekten wurden für die Netzwerkanalyse an die Daten angepasst und getestet; da beide Modelle im Goodness-of-Fit-Test ähnlich abschnitten, wurde aufgrund der geringen Anzahl von RCTs, die für die Analyse herangezogen wurden, nur das Modell mit fixen Effekten verwendet, um relevante Schätzungen des Behandlungseffektes zu berechnen. Limitierend für die interne Validität wirkt, dass selbst die drei eingeschlossenen RCTs Heterogenität in sich bergen, v. a. das open-label-Design von RE-LY könnte zu Bias führen und den Behandlungseffekt überschätzen. Insgesamt wird das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse als mittel bewertet (siehe Tabelle 9.15 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.16 im Anhang).

Ruff et al. 2014

Ruff et al.⁷³ beschränken sich in der Literatursuche für ihre Metaanalyse auf Phase-III-RCTs in Patienten/Patientinnen mit Vorhofflimmern in denen NOAK mit Warfarin verglichen und die im Zeitraum Jänner 2009 bis November 2013 publiziert wurden. Neben den drei Hauptstudien ARISTOTLE⁴¹, RE-LY²⁸ und ROCKET-AF⁶⁸ inkludieren sie auch die neuere Studie ENGAGE AF-TIMI³⁸, die Edoxaban untersucht. Der Selektionsprozess der Studien ist nicht beschrieben, ebenso fehlen Angaben dazu, wie die Qualität der eingeschlossenen Studien, die ohne formales Rating bewertet wurde, in der Evidenzsynthese berücksichtigt wurde. Als weitere Limitationen gelten, dass keine individuellen Patienten/Patientinnen-Daten für alle Studien analysiert werden konnten, Daten für die Faktor-Xa-Inhibitoren und den Thrombininhibitor gepoolt wurden, und dass die Unterschiede in den NOAK, demographische Merkmale der Patienten/Patientinnen und

Charakteristika der Studien Endpunkte beeinflussen könnten, die in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt wurden. Weiters weisen die Autoren/Autorinnen darauf hin, dass die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein könnte, da Patienten/Patientinnen in RCTs oft als weniger gefährdet für unerwünschte Ereignisse gelten als Patienten/Patientinnen in der alltäglichen klinischen Praxis. Als positiv ist zu bewerten, dass die Autoren/Autorinnen die unterschiedlichen Dosierungen der NOAK getrennt analysierten, und dass sie als Einzige die Studie ENGAGE AF-TIMI³⁸ inkludieren. Das Bias-Risiko wird als mittel eingestuft (siehe Tabelle 9.33 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann streng genommen nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.34 im Anhang).

Assiri et al. 2013

Assiri et al.¹² haben in ihre systematischen Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse zur Wirksamkeit von Aspirin, Warfarin und NOAK zur Prävention von Schlaganfall bei Patienten/Patientinnen mit non-valvulärem Vorhofflimmern 21 kontrollierte RCTs eingeschlossen. Es wird eine umfassende systematische Literatursuche mit klaren Selektionskriterien durchgeführt, die Qualität der Studien bewertet und die Heterogenität statistisch beurteilt. Eine Netzwerk-Metaanalyse wurde verwendet, um direkte und indirekte Vergleiche der Behandlungseffekte durchzuführen. Heterogenität und Konsistenz innerhalb des Bayesianischen Netzwerks wurden identifiziert, Varianz evaluiert und mit Node-Splitting-Modellen für jeden Endpunkt getestet. Limitierend für die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist zu werten, dass die Limitationen der inkludierten Studien in jeder Metaanalyse übernommen werden – die Autoren/Autorinnen weisen weiters darauf hin, dass die Studien zu NOAK in ihrer statistischen Power nur darauf ausgelegt waren, die Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority“) gegenüber Warfarin zu beweisen und damit – nicht überraschend – Ähnlichkeiten zwischen Warfarin und NOAK hinsichtlich deren Wirksamkeit und Sicherheit fanden; das Baseline-Risiko für Schlaganfall der StudienteilnehmerInnen wurde in den verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben, open-label-Designs mit Warfarin waren inkludiert; die Präzision von Effektivitätsschätzungen verschiedener Medikationen mag durch die Änderungen in der Behandlungspraxis von VHF in den letzten Jahren sowie das Absinken der absoluten Schlaganfall- und Todesraten in den letzten zwei Jahrzehnten beeinträchtigt sein. Insgesamt wird das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse als gering bewertet (siehe Tabelle 9.36 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.37 im Anhang).

Dogliotti et al. 2014

Dogliotti et al.³² führen eine Netzwerk-Metaanalyse durch, in der sie verschiedene Therapien zur Prävention von Schlaganfall, systemischer Embolie, Tod und schweren Blutungen bei Patienten/Patientinnen mit non-valvulärem Vorhofflimmern untersuchten. Es wurde eine umfassende systematische Literatursuche mit klaren Selektionskriterien durchgeführt, 20 Studien wurden inkludiert, die Aspirin, Clopidogrel, Coumarin, Warfarin und NOAK untersuchten. Heterogenität wurde statistisch beurteilt, analysiert und im Rahmen der Evidenzsynthese berücksichtigt. Mit Hilfe von Node-Splitting wurde Inkonsistenz durch indirekte versus direkte Evidenz in der Netzwerk-Metaanalyse evaluiert. Direkte und indirekte Effektschätzungen und korrespondierende bayesianische p-Werte für Inkonsistenz wurden berechnet. Die verschiedenen Behandlungen wurden außerdem hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit gereiht, das beste Behandlungsergebnis zu erzielen. Vier Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, die jeweils spezifische Studien ein- bzw. ausschlossen, die sich hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien oder Methodik sehr von anderen unterschieden. Um die Präzision und Validität zu maximieren, wurde abschließend eine Netzwerk-Metaanalyse mit Poisson-Regressionsmodell und Modell mit zufälligen Effekten durchgeführt. Limitiert wird die interne Validität durch die Heterogenität der eingeschlossenen Studien, der Tatsache, dass in der klinischen Praxis die Betroffenen meist älter sind und mehr Komorbidität aufweisen als in klinischen Studien, und die Anzahl mancher Ereignisse und Personen, die ein bestimmtes Medikament erhielten, niedrig war, was die Präzision der Ergebnisse beeinflussen könnte. Es waren außerdem auch ältere Studien inkludiert, die keine antithrombotische Monotherapie oder Aspirin-Monotherapie anwendeten und deren Qualität nicht sehr hoch war, was den Vorteil der NOAK gegenüber Warfarin verringert haben mag. Die Berechnungen werden nicht für multiple Vergleiche angepasst, daher müssen Unterschiede im Grenzbereich statistischer Signifikanz mit Vorsicht interpretiert werden. Insgesamt wird das Bias-Risiko als gering bewertet (siehe Tabelle 9.27 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.28 im Anhang).

Miller et al. 2012

Miller et al.⁶³ haben für ihre systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse der Langzeit-Effektivität und -Sicherheit von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban versus Warfarin zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten/Patientinnen mit Vorhofflimmern eine umfassende Literatursuche durchgeführt. Drei RCTs (ARISTOTLE⁴¹, RE-LY²⁸ und ROCKET-AF⁶⁸) werden eingeschlossen, ihre Qualität und Publikationsbias werden bewertet und Heterogenität statistisch beurteilt. Hazard Ratios und Konfidenzintervalle für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte werden berechnet. Die folgenden Limitationen liegen vor: die inkludierten Studien weisen Heterogenität auf, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist durch die Tatsache eingeschränkt, dass Patienten/Patientinnen in klinischen Studien oft ein niedrigeres Risiko für

unerwünschte Ereignisse haben als jene in der klinischen Praxis, die Zeit im therapeutischen Zielbereich für Warfarin war in den Studien besser als in der klinischen Praxis üblich. Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse wirken solide, aufgrund teilweise mangelnder Transparenz wird das Bias-Risiko jedoch als unklar bewertet (siehe Tabelle 9.24 im Anhang). Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (die Hauptstudien wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Eine Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft (siehe Tabelle 9.25 im Anhang).

Sardar et al. 2014

Sardar et al.⁷⁴ schließen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin bei Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Katheterablation unterziehen, in Summe 18 Studien ein, davon sieben Konferenz-Abstracts. Bei Studien, in denen keine klinischen Ergebnisse berichtet sind, werden die jeweiligen Autoren kontaktiert. Die Studie zeigt weitgehend hohe methodische Qualität und Transparenz. Die errechneten Ergebnisse stehen, wie die Autoren selbst anführen, im Gegensatz zu den Ergebnissen von drei anderen rezenten, vergleichsweise kleineren Metaanalysen, die keinen Anstieg thromboembolischer Komplikationen bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin festgestellt haben^{17,47,70}. Sardar et al. begründen den Unterschied damit, dass sie die höchste Zahl an Patienten eingeschlossen haben sowie mit der Verwendung geeigneter(er) statistischer Methoden (Peto Odds Ratio bei Ereignisraten kleiner 1 %, vgl. Tabelle 9.38 im Anhang). Limitiert wird die interne Validität jedoch dadurch, dass die eingeschlossenen Studien Unterschiede im Studienprotokoll, der Definition von Outcomes zu Wirksamkeit und Sicherheit und Charakteristika der Studienpopulationen zeigen und die meisten Daten von Beobachtungsstudien stammen. Darüber hinaus ist nicht ganz klar, wie vollständig die in den Konferenz-Abstracts fehlenden Informationen von den jeweiligen Studienautoren eingeholt wurden. Desgleichen handelt es sich bei manchen Outcomes um sehr niedrige Ereignisraten und die Ergebnisse zeigen teils hohe Konfidenzintervalle. Die höhere Zahl an Schlaganfällen oder TIA könnte trotz der statistischen Signifikanz ein Zufallsergebnis sein, wie auch eine sequentielle Studienanalyse („Trial Sequential Analysis“) zeigt. Insgesamt wird das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit daher als mittel bewertet (siehe Anhang Tabelle 9.39). Die externe Validität der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) wird als hoch eingestuft, und die Ergebnisse werden als auf Österreich grundsätzlich übertragbar bewertet (siehe Anhang Tabelle 9.40).

5.2.3.2 Primärstudien

Zusammenfassende Qualitätsbewertung der RCTs und der zugehörigen Subanalysen

Von den drei Hauptstudien RE-LY²⁸, ROCKET-AF⁶⁸ und ARISTOTLE⁴¹ zeigen die beiden letzteren ein geringes Bias-Risiko, RE-LY zeigt ein mittleres Bias-Risiko. Dies stimmt überein mit der bei Gómez-Outes et al.³⁹ durchgeführten Qualitätsbewertung (ROCKET-AF und ARISTOTLE: Jadad Score = 5, Cochrane-Score = niedriges Risiko; RE-LY: Jadad Score = 3, Cochrane-Score = unklares Risiko). Die Qualität der Subanalysen (RE-LY: 1, ROCKET-AF: 4, ARISTOTLE: 4) entspricht der der Hauptstudien. Die Studien ENGAGE-TIMI AF und EXPLORE Xa zeigen ein mittleres Bias-Risiko. Das Bias-Risiko der Subanalyse von Monz et al.⁶⁵ ist als unklar zu bewerten, da Angaben zum Dropout von Patienten bei den Follow-up-Zeitpunkten fehlen: In die Analyse einbezogen wurden nur jene Patienten, von denen ein Baseline- und zumindest ein Follow-up-Fragebogen vorlagen. Follow-up-Fragebögen wurden nur an Patienten ohne stattgefundenen primären Endpunkt (wie Schlaganfall oder schwere Blutungen) verteilt. Zahlenangaben zur Zahl der in die Analyse tatsächlich eingeschlossenen Patienten bei den Follow-up-Zeitpunkten fehlen jedoch.

Alegret et al. 2014

Das Bias-Risiko für diese Beobachtungsstudie³, in der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus einer prospektiven Registerstudie⁵² ausgewertet werden, wird als hoch eingestuft (siehe Tabelle 9.69 im Anhang). Folgende Limitationen werden festgestellt: Der hohe Anteil an VKA-Patienten in der Registerpopulation bedingt eine starke Unausgewogenheit in den Behandlungsgruppen mit vergleichsweise kleiner Gruppengröße in der Interventionsgruppe (die Schlussfolgerungen sind aufgrund der Patientenzahlen darüber hinaus hauptsächlich auf Dabigatran zu beziehen). Aus der Studie geht nicht hervor, ob alle Patienten mit dem Einschlusskriterium „Beginn einer Antikoagulationstherapie innerhalb von vier Monaten vor der Kardioversion“ (n = 528) den Fragebogen erhalten haben. Ein ausgefüllter Fragebogen lag jedenfalls nur für 416 Patienten vor; nur diese wurden in die Analyse einbezogen. Zusätzlich kam es zu einem hohen Dropout bis zum 6-Monate-Follow-up von rund 40 Prozent in beiden Gruppen, wobei nicht aufgeschlüsselt wird, welcher Anteil der Dropouts auf einen Therapieabbruch (und welcher nur auf ein Nicht-Ausfüllen des Fragebogens) zurückzuführen war. Patienten mit Therapieabbruch könnten aber auch eine deutlich schlechtere Behandlungszufriedenheit haben. Das Design des Fragebogens wurde aus einer 1999 in Deutschland durchgeführten Studie übernommen, in der es um einen Vergleich von VKA-Selbstmanagement versus „usual care“ ging, ohne spezielle Einschränkung auf VHF-Patienten. VHF-spezifische zusätzliche Aspekte könnten daher, wie die Autoren anführen, fehlen. Hinsichtlich der externen Validität ist einschränkend anzumerken, dass nur jene Patientinnen/Patienten mit persistierendem VHF eingeschlossen sind, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen. Die Übertragbarkeit auf Österreich bleibt unklar, da das genaue Setting der Antikoagulationstherapie (z. B. in Hinblick auf Monitoring) nicht beschrieben wird.

5.2.4 Synthese der Evidenz

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Synthese der inkludierten Studienevidenz, gegliedert nach den untersuchten Endpunkten. Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und die Ergebnisse der Primärstudien werden synthetisiert, und es wird ein Gesamteffekt beschrieben, für den die Stärke der Evidenz beurteilt wird. Etwaige Limitationen und Anmerkungen werden angeführt.

Tabelle 5.5:
Synthese der Evidenz

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Primärer Endpunkt: Häufigkeit Schlaganfälle Anmerkung: Die Evidenz beruht vorwiegend auf den drei Hauptstudien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE, die in allen 8 MA inkludiert sind. 3 MA analysieren ausschließlich diese drei Studien, 2 inkludieren jeweils eine zusätzliche Studie, eine MA inkludiert 12 Studien, die ausschließlich NOAK und Warfarin vergleichen (davon 8 Phase-II-Studien) und 2 MA untersuchen neben NOAK auch andere antithrombotische Behandlungen. Insgesamt analysieren die vorliegenden MA 14 Studien, die NOAK und Warfarin vergleichen.			
1) SAF/SE:			
Gómez-Outes et al. 2013 (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50578, gering) Baker et al. 2012 (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Miller et al. 2012 (3 Studien, insgesamt n = 44.563, unklar) Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Patel et al. 2009 , ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Mahaffey et al. 2013 , Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012 , Subanalyse ROCKET-AF Goodman et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Wallentin et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Hohnloser et al. 2012 , Subanalyse ARISTOTLE	» NOAK: Risiko für SAF/SE durch NOAK signifikant reduziert (RR zwischen 0,78 und 0,82, p-Werte < 0,05) » signifikante geographische Unterschiede: außerhalb Europas NOAK überlegen zu Warfarin, in Europa keine signifikante Reduktion der Ereignisraten durch NOAK » Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin in europäischen Zentren mit TTR ≥ 65 % nicht signifikant » kein signifikanter Unterschied zw. NOAK und Warfarin nach temporären Unterbrechungen/permanentem Therapieabbruch, aber signifikant mehr Ereignisse (v. a. ischämischer/undefinierter SAF; RR = 3,87) ≤ 30 Tage nach Umstieg NOAK zu Warfarin » Indirekter Vergleich: A vergleichbar mit D und R; D150 signifikant niedrigeres Risiko als D110 (HR = 0,72 (Krl.: 0,58; 0,90) und R HR=1.34 (Krl.: 1,02; 1,78). » A: Reduktion Risiko SAF/SE HR = 0,79 (p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit; p = 0,01 für Überlegenheit). Keine signifikanten Interaktionen für 21 präspezifizierte Subgruppen: Ergebnisse unabhängig von Nierendysfunktion, VKA-Status, Dauer des VHF, Qualität der INR-Kontrolle. Ergebnis in Zentren mit guter INR-Kontrolle abgeschwächt. » D: D110 RR = 0,91 (p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit; p = 0,34 für Überlegenheit), D150 ist Warfarin überlegen RR = 0,66 (p > 0,001 für Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit). » R: nicht unterlegen (p < 0,001). Keine signifikanten Interaktionen für präspezifizierte Subgruppen; Ergebnis unabhängig von Myokardinfarkt, SAF/TIA vor bzw. VKA-Status zu Studienbeginn, INR-Kontrolle. » E: nicht unterlegen E30: HR = 1,07 (p = 0,005 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,44 für Überlegenheit); E60: HR = 0,79 (p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,02 für Überlegenheit)		Hoch

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Garcia et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Al-Khatib et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering)			
2) Ischämischer und unspezifizierter SAF (und SE):			
Baker et al. 2012 , (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Dogliotti et al. 2014 (20 Studien, insgesamt n = 79.808, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering)	» NOAK : kein signifikanter Unterschied zu Warfarin für ischämischen und unspezifizierten SAF und SE » Indirekter Vergleich (Isch/unspez SAF): A, D150, D110 und R vergleichbar, D150 signifikant besser als D110 (HR = 0,67 (Krl: 0,53; 0,86)) » A (Isch/unspez SAF): kein Unterschied » D (Isch/unspez SAF): D110 kein Unterschied, D150 HR = 0,76 (p = 0,03) » E (Isch SAF): E30 signifikant höheres Risiko (HR = 1,41 (p < 0,001)); E60 kein Unterschied	Unspezifizierte SAF werden mit ischämischen gemeinsam betrachtet. Ischämischer SAF wird entweder alleine oder gemeinsam mit SE betrachtet.	Hoch
3) Alle SAF			
Baker et al. 2012 (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Dogliotti et al. 2014 (20 Studien, insgesamt n = 79.808, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel)	» NOAK : Nur eine Studie berichtet von signifikanter Risikoreduktion (RR = 0,77, p = 0,0001) » Indirekter Vergleich : A, D150, D110 und R vergleichbar; D150 signifikant besser als D110 (HR = 0,70 (Krl 0,55; 0,89)) » A : signifikant niedrigeres Risiko als W (HR = 0,79 (p = 0,01)) » D : D110 kein Unterschied, D 150 signifikant niedrigeres Risiko als W (HR = 0,64 (p < 0,001)); D150 mit 70 % Wahrscheinlichkeit die beste Behandlung unter allen antithrombotischen Behandlungen » E : Kein Unterschied zu W	Nur wenige Studien betrachten SAF alleine.	Moderat
4) SAF oder TIA, alle thromboembolischen Komplikationen			
Sardar et al. 2014 (18 Studien, insgesamt n = 5.513, mittel) <i>Sub-Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin</i>	» Perioperatives D (Katheterablation): signifikant höheres Risiko für SAF oder TIA (POR = 3,94, P = 0,004) sowie für alle thromboembolischen Komplikationen (POR = 2,81; p = 0,01) im Vergleich zu W » Konsistent hohes Risiko bei D im Vergleich zu W in den meisten Subgruppen	Im Vergleich zu den 5 weiteren zu dieser Fragestellung identifizierten SR und MA aus den Jahren 2013 (4) und 2014 (1) zeigen sich inkonsistente Ergebnisse, v. a.	Moderat

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
<i>bei Pat mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen</i>		betreffend das Risiko für thromboembolische Komplikationen, das nur teilweise bei Dabigatran als (signifikant) höher angegeben wird. Dies dürfte sich zum Teil aus der Tatsache herleiten, dass es sich um sehr kleine Ereignisraten handelt, die entsprechende Studiengrößen erfordern.	
5) Hämorrhagischer SAF			
Gómez-Outes et al. 2013 , (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50.578, gering) Baker et al. 2012 , (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Miller et al. 2012 , (3 Studien, insgesamt n = 44.563, unklar) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Mahaffey et al. 2013 , Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012 , Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering)	» NOAK: signifikante Risikoreduktion (RR von 0,45 bis 0,49) » A vergleichbar mit D und R, höheres Risiko als D150: (RR = 1,93, (95%-KI 0,93; 4,02)). » D geringstes Risiko (HR = 0,26 (0,14; 0,49)) » R signifikant schlechter als D150: HR = 2,27 (Krl: 1.07; 5.15); Ergebnisse für R nicht beeinflusst von VKA-Status, vorangegangenem TIA/SAF und MI » E: signifikant niedrigeres Risiko als W: E30: HR = 0,33 (p < 0,001); E60: HR 0,54 (p < 0,001)	s. o.	Hoch

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Primärer Endpunkt: Schweregrad der aufgetretenen Schlaganfälle (Morbidity und Mortalität durch Schlaganfall) Anmerkung: Die Evidenz beruht vorwiegend auf den drei Hauptstudien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE, die in allen 8 MA inkludiert sind. 3 MA analysieren ausschließlich diese drei Studien, 2 inkludieren jeweils eine zusätzliche Studie, eine MA inkludiert 12 Studien, die ausschließlich NOAK und Warfarin vergleichen (davon 8 Phase-II-Studien) und 2 MA untersuchen neben NOAK auch andere antithrombotische Behandlungen. Insgesamt analysieren die vorliegenden MA 14 Studien, die NOAK und Warfarin vergleichen.			
Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Giugliano et al. 2013 (n = 21105, gering) Connolly et al. 2009 (n = 18.113, gering)	» Fataler SAF: Risiko mit A (HR = 0,63 (Krl 0,43; 0,93)), D 150 (HR = 0,51 (Krl 0,30; 0,84)) signifikant niedriger. R, E30, E60 und D110 nicht signifikant niedriger als W. » Invalidisierender SAF: keine Unterschiede » Nicht-invalidisierender SAF: Risiko mit D150 und E60 signifikant niedriger (D150: RR = 0,62 (p = 0,01) E60: RR = 0,80 (p = 0,044), A, D110, E30 und R: keine Unterschiede zu W. » Invalidisierender oder fataler SAF: D150 signifikant niedriger (RR 0,66; p = 0,005), D110, E30 und E60 kein Unterschied	Ergebnisse beruhen nur auf einer MA	Moderat
Weitere erhobene Endpunkte zur Wirksamkeit Anmerkung: Die Evidenz beruht vorwiegend auf den drei Hauptstudien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE, die in allen 8 MA inkludiert sind. 3 MA analysieren ausschließlich diese drei Studien, 2 inkludieren jeweils eine zusätzliche Studie, eine MA inkludiert 12 Studien, die ausschließlich NOAK und Warfarin vergleichen (davon 8 Phase-II-Studien) und 2 MA untersuchen neben NOAK auch andere antithrombotische Behandlungen. Insgesamt analysieren die vorliegenden MA 14 Studien, die NOAK und Warfarin vergleichen.			
1) Myokardinfarkt			
Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Patel et al. 2009, ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Mahaffey et al. 2013, Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012, Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014, Subanalyse ROCKET-AF Granger et al. 2012, ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Giugliano et al. 2013, ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering)	» NOAK: keine signifikanten Unterschiede zu Warfarin (RR liegen zwischen 0,94–1,19) » Indirekter Vergleich: keine Unterschiede zwischen A, D und R. » R: Vorangegangener MI oder SAF/TIA haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse. VKA-Status hat signifikanten Einfluss: VKA-naive Pat. haben signifikant höheres Risiko für einen MI (HR = 1,29 (95%-KI: 0,86; 1,93) als VKA-erfahrene (HR = 0,76 (95%-KI: 0,56; 1,02) (p = 0,036)	Nur wenige der Studien betrachten MI als Endpunkt. Die Ereigniszahlen sind vergleichsweise gering.	Moderat
2) Mortalität gesamt			

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Gómez-Outes et al. 2013 (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50.578, gering)) Baker et al. 2012 (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering)) Dogliotti et al. 2014 (20 Studien, insgesamt n = 79.808, gering) Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Mahaffey et al. 2013, Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012, Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014, Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011, RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012, ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Wallentin et al. 2013, Subanalyse ARISTOTLE Hohnloser et al. 2012, Subanalyse ARISTOTLE Garcia et al. 2013, Subanalyse ARISTOTLE Al-Khatib et al. 2013, Subanalyse ARISTOTLE	» NOAK: Großteil der MA zeigt signifikante Risikoreduktion RR = 0,89 (p = 0,001) » Mortalitätsrisiko abhängig von Qualität des Warfarin Managements: Zentren mit TTR > 65 %: keine signifikanten Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin, Zentren mit TTR < 65 %: signifikante absolute Risikoreduktion mit NOAK. » Indirekter Vergleich von A, D, und R: keine Unterschiede » A: signifikante Risikoreduktion HR = 0,89 (p = 0,047); Nierenfunktion, TTR des Zentrums bzw. der Pat., VKA-Status und VHF-Typ zeigten keinen signifikanten Einfluss auf Ergebnis » D: kein Unterschied; D150: mit 31%iger Wahrscheinlichkeit unter Antithrombose-Mitteln die beste Behandlung für die Prävention eines Todes » R: HR=0,92 (p = 0,15); Ergebnis unabhängig von vorangegangenem SAF/TIA und VKA-Status. signifikant höheres Mortalitätsrisiko bei Pat. mit vorangegangenem MI (p = 0,0296) » E: E30 signifikant niedrigeres Risiko HR = 0,87 (p = 0,006) E60: kein Unterschied	Die Ergebnisse sind nicht einheitlich.	Moderat
3) Kardiovaskuläre Mortalität			
Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Mahaffey et al. 2013, Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012, Subanalyse ROCKET-AF	» NOAK: Nur eine der beiden MA zeigt signifikante Risikoreduktion RR = 0,89 P = 0,01 » Indirekter Vergleich von A, D, und R: keine Unterschiede » D: D150 Risiko signifikant reduziert: RR = 0,85 (p = 0,04); keine signifikanten Unterschiede in Subgruppen » R: vorangegangener MI hat signifikanten Einfluss auf vaskuläre Mortalität (p = 0,0533): signifikant höheres Risiko mit MI.	Die Ergebnisse sind nicht einheitlich	Moderat

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Mahaffey et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering)	» E : signifikante Risikoreduktion: E30: HR = 0,85 (p = 0,008); E60: HR = 0,86 (p = 0,013)		
Primärer Endpunkt: Blutungsereignisse (Nebenwirkung der medikamentösen Schlaganfallprävention) Anmerkung: Die Evidenz beruht vorwiegend auf den drei Hauptstudien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE, die in allen 8 MA inkludiert sind. 3 MA analysieren ausschließlich diese drei Studien, 2 inkludieren jeweils eine zusätzliche Studie, eine MA inkludiert 12 Studien, die ausschließlich NOAK und Warfarin vergleichen (davon 8 Phase-II-Studien) und 2 MA untersuchen neben NOAK auch andere antithrombotische Behandlungen. Insgesamt analysieren die vorliegenden MA 14 Studien, die NOAK und Warfarin vergleichen.			
1) schwere Blutung			
Gómez-Outes et al. 2013 , (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50.578, gering) Baker et al. 2012 , (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Miller et al. 2012 , (3 Studien, insgesamt n = 44.563, unklar) Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Assiri et al. 2012 (21 Studien, insgesamt n = 80.906, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Patel et al. 2009 ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Mahaffey et al. 2013 , Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012 , Subanalyse ROCKET-AF Goodman et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Wallentin et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Hohnloser et al. 2012 , Subanalyse ARISTOTLE Garcia et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE	» NOAK : in der Mehrzahl der MA keine signifikante Reduktion schwerer Blutungen (RR = 0,878, p = 0,23). In Zentren mit TTR < 65 % NOAK besser (RR=0,75 (95%-KI: 0,58, 0,96) als in Zentren mit TTR > 65 % (RR = 1,01 (95%-KI: 0,80, 1,27). » A : signifikante Reduktion von SB (HR = 0,69 (p < 0,001), unabhängig von VKA-Status, Typ und Dauer VHF und Qualität INR-Kontrolle (Ausmaß der Reduktion mit besserer INR-Kontrolle abgeschwächt). größte Reduktion von SB bei Pat. mit Diabetes, und bei moderater bis schwerer Niereninsuffizienz. Trend zu niedrigerer Rate von SB auch in Subgruppen (SAF, TIA vor Studienbeginn, Europa). » D 110 mg (HR = 0,80 (p = 0,003); D150: kein Unterschied. Trend zu niedrigerer Rate von SB mit D auch in Subgruppen (SAF, TIA vor Studienbeginn, Europa). » R : kein Unterschied zu W unabhängig von Alter und vorangegangenen SAF/TIA; Interaktion mit VKA-Status, und GI B: » SB: Interaktion VKA-Status: p = 0,026: VKA-naiv: (HR = 0,86 (95%-KI: 0,69-1,07) VKA-erfahren (HR = 1,19 (95%-KI: 0,99-1,43). » SB: signifikante Interaktion mit vorangegangener GI B (p = 0,002): HR = 2,33 (95%-KI: 1,39-3,88) » R : 30 % Wahrscheinlichkeit von verschiedenen antithrombotischen Behandlungen die meisten SB zu bedingen » E : Risiko für SB signifikant niedriger (E30: HR = 0,47; P < 0,001); E60: HR = 0,80 (p < 0,001) » B : kein Unterschied zu W		Hoch

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Al-Khatib et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering) Connolly et al. 2013 EXPLORE-Xa (n = 508, mittel)			
Sadar et al. 2014 (18 Studien, insgesamt n = 5.513, mittel) <i>(Sub-Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin bei Pat. mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen)</i>	» Perioperatives D (Katheterablation): kein signifikanter Unterschied (OR = 0,99; p = 0,98) zu W; vergleichbares Risiko in allen Subgruppen		Hoch
2) Intrakranielle Blutungen			
Gómez-Outes et al. 2013 , (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50.578, gering) Baker et al. 2012 , (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Miller et al. 2012 , (3 Studien, insgesamt n = 44.563, unklar) Dentali et al. 2012 (12 Studien, insgesamt n = 54.875, gering) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Patel et al. 2009 , ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Mahaffey et al. 2013 , Subanalyse ROCKET-AF Hankey et al. 2012 , Subanalyse ROCKET-AF Goodman et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Mahaffey et al. 2014 , Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering)	» NOAK : Mehrzahl der MA berichten von signifikanter Risikoreduktion (RR: von 0,46 bis 0,49) » Indirekter Vergleich : keine Unterschiede zw. A, D150 und D110; R signifikant schlechter » A : signifikante Reduktion: HR = 0,42 (p < 0,001), in VKA-naiven Pat. geringerer Effekt (HR = 0,60 (0,38, 0,93)) als in VKA-erfahrenen (HR = 0,28 (0,17, 0,46) , Interaktion p = 0,02) » D : D110: signifikante Reduktion: RR = 0,31 (p < 0,001; D150: signifikante Reduktion: RR = 0,40 (p < 0,001; cTTR hat keinen signifikanten Einfluss » R : signifikante Reduktion : HR = 0,67 p = 0,02, speziell in Pat. 75 Jahre HR = 0,54 (0,33–0,89) » E : Risiko für ICH signifikant niedriger: E30: HR = 0,47 (p < 0,001); E60: HR = 0,30 (p < 0,001)		Hoch

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
Wallentin et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Hohnloser et al. 2012 , Subanalyse ARISTOTLE Garcia et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering)			
3) Gastrointestinale Blutungen			
Gómez-Outes et al. 2013 , (3 Studien und Protokolle + 11 Subanalysen + 1 Update, insgesamt n = 50.578, gering) Baker et al. 2012 , (4 Studien, insgesamt n = 44.733, gering) Miller et al. 2012 , (3 Studien, insgesamt n = 44.563, unklar) Mitchell, et al. 2013 (3 Studien, insgesamt n = 50.578, mittel) Ruff et al. 2014 (4 Studien, insgesamt n = 71.683, mittel) Patel et al. 2009 , ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Goodman et al. 2014, Subanalyse ROCKET-AF Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Wallentin et al. 2013 , Subanalyse ARISTOTLE Hohnloser et al. 2012 , Subanalyse ARISTOTLE Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering)	» NOAK : Erhöhung des Risikos, z. T. signifikant: RR = 1,25 (p = 0,043). » Indirekter Vergleich : A signifikant besser als D150 und R. vergleichbar mit D110, D150 signifikant schlechter als D110, vergleichbar mit R. » A : vergleichbar mit W: HR = 0,89, (p = 0,37) » D: D110 RR = 1,10 (p = 0,43); D150 RR signifikant höher (RR 1,50 (1,19–1,89) p < 0,001, v. a. bei hohem cTTR. Erhöhtes Risiko v. a. für schwere untere GI Blutungen. » R : signifikant höher: RR=1,45 (p < 0,001) ; Trend zu höherem Risiko für schwere obere und untere GI B. » E : mit E60 signifikant höher (HR = 1.23 (p = 0,03), mit E30 signifikant niedriger (HR = 0,67 (p < 0,001)	s. o.	Hoch
4) leichte Blutungen			
Sardar et al. 2014 (5513 P. in der MA, mittel) <i>Sub-Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin bei Pat. mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen</i>	» Perioperatives D (Katheterablation): signifikant geringeres Risiko (OR = 0,60; p = 0,008) im Vergleich zu W	Im Vergleich zu den 5 weiteren zu dieser Fragestellung identifizierten SR und MA aus den Jahren 2013 (4) und 2014 (1) zeigen sich inkonsistente Ergebnisse betreffend das Risiko für leichte Blutungen, das nur teilweise bei Dabigatran als (signifikant)	Moderat

Studien, die Effekt auf Endpunkt untersuchen (Studiengröße, Bias-Risiko)	Synthese der Ergebnisse	Anmerkung	Stärke der Evidenz
		niedriger angegeben wird. Dies dürfte sich zum Teil aus der Tatsache herleiten, dass es sich um sehr kleine Ereignisraten handelt, die entsprechende Studiengrößen erfordern.	
Primärer Endpunkt: Andere Nebenwirkungen Anmerkung: Die Evidenz beruht vorwiegend auf den drei Hauptstudien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE, die in allen 8 MA inkludiert sind. 3 MA analysieren ausschließlich diese drei Studien, 2 inkludieren jeweils eine zusätzliche Studie, eine MA inkludiert 12 Studien, die ausschließlich NOAK und Warfarin vergleichen (davon 8 Phase-II-Studien), und 2 MA untersuchen neben NOAK auch andere antithrombotische Behandlungen. Insgesamt analysieren die vorliegenden MA 14 Studien, die NOAK und Warfarin vergleichen.			
Connolly et al. 2013 , EXPLORE-Xa (n = 508, mittel) Granger et al. 2012 , ARISTOTLE (n = 18.201, gering) Giugliano et al. 2013 , ENGAGE-AF TIMI (n = 21.105, gering) Patel et al. 2011 , ROCKET-AF (n = 14.264, mittel) Connolly et al. 2011 , RE-LY (n = 18.113, gering)	» A: Rate an Nebenwirkungen vergleichbar mit W » B: signifikant höhere Raten Diarrhoe (6,0 % vs 0,8 %) » D: signifikant höhere Rate Dyspepsie (D110: 11,8 %, D150: 11,3 %, W: 5,8 %, < 0,001) » E: Rate an Nebenwirkungen vergleichbar mit W » R: keine Angaben	Die RCTs liefern keine Details zu den Nebenwirkungen und es werden keine Subgruppen analysiert. Das Follow-up ist vergleichsweise kurz.	Moderat
Sekundärer Endpunkt: Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention für Pat. und Gesundheitsdienstleister/innen (z. B. Monitoring der medikamentösen Schlaganfallprävention, Kontrolle der Blutgerinnung, Anpassung der medikamentösen Schlaganfallprävention bei chirurgischen Eingriffen)			
Keine Studien identifiziert			
Sekundärer Endpunkt: Subjektive Lebensqualität der VHF-Patienten/-Patientinnen mit medikamentöser Schlaganfallprävention Erfasst mittels: Adaption des Sawicki-Fragebogens (Alegret et al. 2014); EQ-5D, Visual Analogue Scale (Monz et al. 2013)			
Alegret et al. 2014 (416 P., hoch) Monz et al. 2013 (1.453 P., unklar)	» D: In einer „stabilen“ Behandlungsphase, d. h. nur aufgrund der Wahl des Antikoagulans allein, zeigen sich kaum Unterschiede hinsichtlich der subjektiven bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität. » Eine eventuell auftretende allgemeine Unzufriedenheit mit der Behandlung mit Warfarin im Vergleich zu der mit Dabigatran verschwindet im Zeitverlauf.	V. a. hohe Drop-out-Raten bzw. fehlende Angaben zum Drop-out machen die Studienergebnisse unzuverlässig.	Niedrig
MA = Metaanalyse, A=Apixaban, B=Betrixaban, D=Dabigatran, E = Edoxaban, Fat=fatal, GI=Gastrointestinal; Häm = hämorrhagischer; ICH=Intrakranielle Blutung. Invalid. = invalidisierend. Ischäm= ischämischer; Krns=klinisch relevante nicht-schwere; MI = Myokardinfarkt; Pat. = Patienten/Patientinnen; R=Rivaroxaban; SAF=Schlaganfall; SE=systemische Embolie; TIA = transitorische ischämische Attacke; vs= versus; W = Warfarin			

Quellen: siehe Tabelle 5.1, Darstellung: GÖG

5.2.5 Zusatz: Empfehlungen relevanter Leitlinien

Verschiedene aktuelle Leitlinien legen Empfehlungen für die medikamentöse Schlaganfallprävention von VHF-Patientinnen und -Patienten vor, die sowohl VKA als auch NOAK inkludieren.

Zu den relevanten europäischen Leitlinien zählen jene der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2010²³ und Update 2012²⁴) sowie ein „Practical Guide“ der European Heart Rhythm Association aus dem Jahr 2013⁴⁵. Im deutschsprachigen Raum sind u. a. die Leitlinien bzw. Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin aus den Jahren 2012³¹ und 2013⁸⁴ zu nennen. Weiters existiert ein Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 2012 speziell zum Einsatz der NOAK bei VHF¹¹. Darüber hinaus wurde im Jahr 2014 im Rahmen der gemeinsamen Initiative „Arznei & Vernunft“ von Hauptverband, Pharmig, Österreichischer Ärztekammer und Österreichischer Apothekerkammer die Leitlinie „Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer. Einsatz in Therapie und Praxis“ veröffentlicht¹⁰.

Hinsichtlich des Stellenwertes der NOAK im Vergleich zu VKA finden sich in den Leitlinien ähnliche, wenn nicht ganz gleich lautende Empfehlungen: Übereinstimmend wird festgestellt, dass Langzeiterfahrungen und Post-Marketingstudien (noch) fehlen und dass eine genaue Beachtung der Indikationsstellung und der entsprechenden Fachinformationen, insbesondere auch die Beachtung bzw. gegebenenfalls regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion wichtig sind. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie raten im Update 2012 dazu, den Einsatz von NOAK (namentlich Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) bei Indikation für orale Antikoagulation (d. h. jedenfalls ab einem CHA₂DS₂VASc-Score von 2) für die „meisten“ VHF-Patientinnen/-Patienten anstelle von VKA in Erwägung zu ziehen, „when used as studied in the clinical trials performed so far“^{10,24}. Ansonsten wird die Empfehlung für NOAK eher beschränkt auf jene Patientinnen/Patienten, die für VKA nicht in Frage kommen bzw. mit VKA schwer einzustellen sind bzw. trotz guter Adhärenz schlechte INR-Werte haben oder unter VKA ein erhöhtes Risiko für Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen aufweisen^{11,31,84}. Beachtung von Patientenpräferenzen, sorgfältige Aufklärung, individuelle Abwägung werden übereinstimmend als wichtig bezeichnet^{31,84}. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin empfiehlt in der Leitlinie von 2012³¹ nur Dabigatran, sonst gibt es keine bevorzugte Empfehlung für ein bestimmtes NOAK. Differenziertere Empfehlungen zu einem subgruppenspezifischen Einsatz auch einzelner NOAK und Warfarin finden sich allerdings in der im Februar 2014 aktualisierten Leitlinie der American Academy of Neurology²⁹.

6 Diskussion der Ergebnisse

Generell ist anzumerken, dass die Evidenz zu NOAK unverändert vor allem auf den drei großen Zulassungsstudien (Nicht-Unterlegenheits-Studien) RE-LY²⁸, ROCKET-AF⁶⁸ und ARISTOTLE⁴¹ inklusive verschiedenster Subanalysen zu diesen Studien beruht. Hierzu gibt es viel Sekundärliteratur (systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, indirekte Vergleiche). Zu den in Österreich noch nicht zugelassenen Wirkstoffen Edoxaban und Betrixaban finden sich darüber hinaus ein Phase-III- (Edoxaban³⁸) und ein Phase-II-RCT (Betrixaban²⁷).

Zu den Endpunkten ‚organisatorischer Zusatzaufwand‘ bei den unterschiedlichen Medikationen bzw. ‚Monitoringaufwand‘ und zum Endpunkt ‚subjektive Lebensqualität‘ konnten nur wenige bis keine Studien identifiziert werden.

6.1 Primäre Endpunkte

Häufigkeit Schlaganfälle

Für den in allen relevanten RCTs untersuchten primären Endpunkt ‚Schlaganfallhäufigkeit‘, einer **Kombination aus ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen und systemisch embolischen Ereignissen**, zeigt sich das Risiko von NOAK¹ gegenüber Warfarin signifikant reduziert^{12,14,30,39,63,64,73}. Die Anzahl der Patienten/Patientinnen, die behandelt werden müssen, um einen Nutzen zu erzielen (NNT), ist allerdings relativ hoch (z. B. 304 Patienten/Patientinnen pro Jahr bei Apixaban und 369 pro Jahr bei Rivaroxaban)²². Getrennt analysiert ist keiner der Wirkstoffe Warfarin unterlegen^{28,38,68}, als überlegen erweisen sich jedoch nur Apixaban, Dabigatran 150 mg und Edoxaban 60 mg^{28,41,63,64}. Im indirekten Vergleich ist Apixaban hinsichtlich des Risikos für Schlaganfall und systemische Embolie vergleichbar mit Dabigatran und Rivaroxaban^{14,64}. Dabigatran in der Dosierung 150 mg zeigt ein signifikant niedrigeres Risiko als Dabigatran 110 mg und Rivaroxaban⁶⁴.

Gómez-Outes et al.³⁹ stellen in ihrer Metaanalyse allerdings fest, dass sich die Überlegenheit von NOAK hinsichtlich dieses Endpunkts – jedenfalls für Apixaban und Dabigatran – nur außerhalb Europas zeigt. Bei der Rivaroxaban-Studie ROCKET AF⁶⁸ mit einem höheren Prozentsatz europäischer Patienten/Patientinnen traten diese Unterschiede nicht auf. Regionale Qualitätsstandards scheinen einen Einfluss auf den Vorteil zu haben, den eine Behandlung mit NOAK hinsichtlich der Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bietet²². Die Kontrolle von Thrombose-Risikofaktoren (wie Bluthochdruck, Diabetes und Herzinsuffizienz) sowie die Qualität der Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten in verschiedenen Ländern, die

1

Die Abkürzung NOAK bezieht sich in diesem Textabschnitt, wo nicht anders angezeigt, auf Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. Zu Betrixaban liegt bisher nur eine Phase-II-Studie vor, die aufgrund der Studiengröße noch keine definitiven Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin erlaubt.

wiederum durch die Gesundheitsdienstleister und das System, in dem sie arbeiten, beeinflusst wird, führen möglicherweise zu solchen geographischen Unterschieden. Insbesondere kann auch die Qualität der (bei Warfarin notwendigen) Kontrolle der International Normalized Ratio (INR) innerhalb einzelner Zentren bzw. Länder Einfluss auf die Effektivität oraler Antikoagulation haben^{39,85}. In einer Subanalyse von ARISTOTLE scheint das Ausmaß der Überlegenheit von Apixaban bei Patienten/Patientinnen und Zentren mit besserer INR-Kontrolle abgeschwächt zu sein⁸⁵. Die Effektivität von Dabigatran und Rivaroxaban wird von der „Zeit im therapeutischen Zielbereich“ (TTR) des jeweiligen Studienzentrums nicht (signifikant) beeinflusst^{68,86}. Allerdings weisen Furie et al.³⁵ darauf hin, dass in der Studie zu Dabigatran⁸⁶ die Korrelation zwischen individueller TTR und TTR der Zentren gering war und zusätzlich die TTR in fünf Prozent der Zentren nicht gemessen werden konnte.

Andere Subgruppenanalysen (u. a. nach Alter, Geschlecht, Gewicht, VHF-Typ, vorangegangenem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, CHADS₂-Score, Nierenfunktion, geographischer Region, Aspirin zu Studienbeginn)^{1,28,38,41,43,46,68} zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts ‚Häufigkeit Schlaganfall und systemische Embolie‘. Für Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban waren die Ergebnisse auch unabhängig von VKA-Vorerfahrung^{28,37,41,59,68}, nicht jedoch für Edoxaban³⁸. Hier zeigt sich, dass bei beiden Dosierungen das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie bei VKA-naïven Patienten/Patientinnen signifikant niedriger ist als bei Warfarin³⁸.

Die Stärke der Evidenz zu diesen Ergebnissen wird als hoch eingestuft. Abgesehen vom Einfluss der geographischen Zuordnung auf die Signifikanz der Ergebnisse scheint die Reduktion von Schlaganfällen und systemisch embolischen Ereignissen durch NOAK jedoch nicht so sehr auf einen antithromboembolischen Effekt zurückzuführen zu sein als auf eine Reduktion von hämorrhagischem Schlaganfall^{39,73}. Wenngleich hämorrhagische Schlaganfälle als Komplikation der Antikoagulation gelten, werden sie in den RCTs als Teil der Effektivitätsbewertung erhoben^{73,82}. Die Analyse von **thromboembolischen (ischämischen und unspezifizierten Schlaganfällen) und systemisch embolischen Ereignissen** zeigt keine Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin bei guter INR-Kontrolle und lediglich einen Trend zu Überlegenheit bei TTR < 65 Prozent³⁹. Drei weitere Metaanalysen, die gepoolte Daten für NOAK zum Risiko für **ischämischen (und unspezifizierten) Schlaganfall** analysieren, zeigen ebenfalls keine signifikante Reduktion^{14,30,73,82}. Getrennt analysiert bewirkt Dabigatran 150 mg im Vergleich zu Warfarin eine signifikante Risikoreduktion, Edoxaban 30 mg ein signifikant höheres Risiko, die anderen Wirkstoffe keinen signifikanten Unterschied^{38,64}. In ihrer Netzwerk-Metaanalyse zeigen Harenberg et al.⁴⁴ einen Vorteil für Apixaban und Dabigatran 150 mg im Vergleich zu den anderen NOAK. Indirekte Vergleiche der NOAK hinsichtlich der Risikoreduktion für ischämischen Schlaganfall zeigen keine Unterschiede, bis auf ein signifikant besseres Abschneiden von Dabigatran 150 mg im Vergleich zu Dabigatran 110 mg^{14,64}. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird als hoch eingestuft.

Gegenüber den Ergebnissen für ischämischen Schlaganfall wird das Risiko für **hämorrhagischen Schlaganfall** durch alle NOAK im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert^{14,63,73,82}. Die Anzahl der Patienten/Patientinnen, die mit NOAK behandelt werden müssen, um einen hämorrhagischen Schlaganfall zu vermeiden, ist mit 153⁸² bedeutend geringer als die von Slot und Berge²²

berechnete NNT für die Vermeidung von der Kombination aller Schlaganfälle und systemischen Embolien (304, siehe weiter oben). Im indirekten Vergleich zeigt Dabigatran 150 mg das geringste Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall^{64,82}, Apixaban und Rivaroxaban sind gleichwertig^{14,64}.

Auch hier ist die Stärke der Evidenz als hoch einzustufen. Die oben aufgeführten Ergebnisse für Dabigatran 150 mg stehen auch im Einklang mit Dogliotti et al.³², in deren Ranking die verschiedenen antithrombotischen Behandlungen mit Dabigatran 150 mg mit 70-prozentiger Wahrscheinlichkeit als die beste Behandlung zur Prävention von Schlaganfällen aller Art rangieren.

Schweregrad der aufgetretenen Schlaganfälle (Morbidity und Mortalität durch Schlaganfall)

Ergebnisse zu invalidisierendem und nicht-invalidisierendem bzw. fatalem Schlaganfall werden nur in RE-LY (Dabigatran) und ENGAGE AF-TIMI (Edoxaban)^{28,38} und in der Metaanalyse von Mitchell et al.⁶⁴ berichtet. Das Risiko für **nicht-invalidisierenden Schlaganfall** wird durch die höheren Dosierungen von Edoxaban und Dabigatran signifikant reduziert^{28,38,64}. Das Risiko sowohl für **invalidisierenden als auch fatalen Schlaganfall** wird nur durch Dabigatran 150 mg vermindert^{28,38}. Mitchell et al.⁶⁴ kommen zu dem Ergebnis, dass Apixaban und Dabigatran 150 mg das Risiko für **fatalen Schlaganfall** signifikant reduzieren. Die Stärke der Evidenz zu diesen Ergebnissen wird als moderat eingestuft.

Weitere erhobene Endpunkte zur Wirksamkeit

Hinsichtlich des Endpunkts **Myokardinfarkt** sind NOAK und Warfarin gleichwertig^{30,64,73}. Für Apixaban, Edoxaban 60 mg und Rivaroxaban ist das Risiko in den Studien nicht signifikant niedriger, mit Dabigatran 150 mg, Dabigatran 110 mg und Edoxaban 30 mg ist es nicht signifikant höher als mit Warfarin^{28,38,41,64,68}. Während Mitchell et al.⁶⁴ im indirekten Vergleich auch zwischen den NOAK keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieses Endpunktes feststellen, finden andere Autoren/Autorinnen ein signifikant erhöhtes Risiko für Dabigatran im Vergleich zu den anderen NOAK^{44,82}. Dieses Ergebnis scheint jedoch ein Klasseneffekt der direkten Thrombin-Inhibitoren zu sein⁷. Einen signifikanten Einfluss auf das Myokardinfarkt-Risiko mit Rivaroxaban hat der VKA-Status: VKA-naive Patienten/Patientinnen hatten in einer Subanalyse von ROCKET AF ein signifikant höheres Risiko als VKA-erfahrene⁵⁹. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird – unter anderem aufgrund einer geringen Studienzahl und vergleichsweise kleiner Ereignisraten – als moderat eingestuft.

In einem Großteil der Metaanalysen zeigen NOAK eine signifikante Reduktion der **Gesamt-mortalität**^{14,30,39,63,73,82}. Lediglich Assiri et al.¹² und Mitchell et al.⁶⁴ finden keine Signifikanz für diesen Endpunkt. Einfluss hat die Qualität des Warfarin-Managements³⁹: Während in Studienzentren mit TTR größer 65 Prozent keine signifikanten Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin zu erkennen sind, bewirken NOAK in Zentren mit TTR kleiner 65 Prozent eine signifikante Risikoreduktion. Die Anzahl von Patienten/Patientinnen, die behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern, ist mit 43 niedrig⁸². Von den einzelnen NOAK reduzieren lediglich

Apixaban (unabhängig von VKA-Status, Nierenfunktion, TTR, und VHF-Typ^{1,37,41,46,85}) und Edoxaban 30 mg³⁸ die Mortalität signifikant. Im indirekten Vergleich zeigen die NOAK hinsichtlich des Mortalitätsrisikos keine Unterschiede^{14,44,64,82}. Die Stärke der Evidenz wird hier – auch aufgrund inkonsistenter Ergebnisse – als moderat eingestuft.

Hinsichtlich **kardiovaskulärer Mortalität** errechnen Dentali et al.³⁰ und Miller et al.⁶³ eine signifikante Reduktion durch NOAK. In Assiri et al.¹² konnte hinsichtlich dieses Endpunktes kein signifikanter Unterschied zwischen NOAK und Warfarin gezeigt werden. Die getrennte Betrachtung einzelner NOAK zeigt, dass beide Dosierungen von Edoxaban sowie Dabigatran 150 mg das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität signifikant reduzieren^{28,38}, während Apixaban und Rivaroxaban vergleichbar mit Warfarin sind^{41,68}. Allerdings hatten Personen, die bereits einen Myokardinfarkt gehabt hatten, mit Rivaroxaban ein signifikant höheres Risiko für vaskuläre Mortalität als jene ohne vorangegangenen Myokardinfarkt⁵⁸. Die Stärke der Evidenz wird auch hier – unter anderem aufgrund inkonsistenter Ergebnisse – als moderat eingestuft.

Blutungsereignisse

Dentali et al.³⁰ berichten über eine signifikante Reduktion des Risikos für **schwere Blutungen** mit NOAK, wobei eine Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten lediglich einen Trend zu einer solchen Reduktion zeigt. In allen anderen Metaanalysen ergibt sich aus den gepoolten Daten für NOAK keine signifikante Risikoreduktion für diesen Endpunkt^{12,14,32,39}. Die Analyse einzelner NOAK zeigt jedoch deutliche Unterschiede: Während Apixaban^{63,64}, Dabigatran 110 mg⁶⁴ und Edoxaban³⁸ das Risiko für schwere Blutungen signifikant reduzieren, wird von Dogliotti et al. eine im Vergleich mit verschiedenen anderen antithrombotischen Behandlungen 30-prozentige Wahrscheinlichkeit dafür errechnet, dass Rivaroxaban die meisten schweren Blutungen bedingt³². Betrixaban ist vergleichbar mit Warfarin²⁷. Im indirekten Vergleich zeigt Apixaban gegenüber Dabigatran 150 mg und Rivaroxaban ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko, Dabigatran 150 mg schneidet signifikant schlechter ab als Dabigatran 110^{14,64}.

In Zentren mit niedriger TTR schneiden NOAK hinsichtlich des Risikos für schwere Blutungen besser³⁹ bzw. signifikant besser ab⁷³ als in Zentren mit hoher TTR. Weitere Subgruppenanalysen (nur für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban durchgeführt; u. a. nach Alter, Geschlecht, Gewicht, VHF-Typ, vorangegangenen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke, Diabetes, Herzinsuffizienz, CHADS₂-Score, Nierenfunktion, geographischer Region, Aspirin zu Studienbeginn)^{1,38,41,43,68} zeigen außerdem einen signifikanten Einfluss von Diabetes und der Nierenfunktion auf die Wirkung von Apixaban: für Patienten/Patientinnen, die nicht unter Diabetes leiden, und solche mit moderater oder schwerer Nierendysfunktion ist die Reduktion schwerer Blutungen größer^{41,46}. Bei Rivaroxaban führen ein vorausgegangener Myokardinfarkt oder eine gastrointestinale Blutung zu mehr schweren Blutungen oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen^{40,58}. (Für Dabigatran wird in einer Beobachtungsstudie¹⁶ festgestellt, dass akute Niereninsuffizienz und fortgeschrittenes Alter potenzielle Risikofaktoren für schwere Blutungen sind.)

Die Stärke der Evidenz für die Ergebnisse zum Risiko schwerer Blutungen wird als hoch eingestuft.

Alle vier Metaanalysen, die die Wirkung von NOAK im Vergleich zu Warfarin hinsichtlich der Rate **intrakranieller Blutungen** vergleichen, errechnen eine signifikante Risikoreduktion durch NOAK^{30,39,63,73} mit einer NNT von 271³⁹. Rivaroxaban zeigt hierbei eine geringere Wirkung als Apixaban und Dabigatran^{39,63,64}, v. a. bei Patienten/Patientinnen, die bereits vor Studienbeginn einen Schlaganfall oder systemisch embolische Ereignisse erlitten hatten³⁹. Gerade in dieser Subpopulation verhinderten NOAK (gesamt) eine signifikante Anzahl intrakranieller Blutungen (NNT = 173)³⁹. Im indirekten Vergleich schneidet Rivaroxaban hinsichtlich intrakranieller Blutungen signifikant schlechter ab als die anderen NOAK⁶⁴. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird als hoch eingestuft.

In der Metaanalyse von Ruff et al.⁷³ zeigt sich unter NOAK eine signifikante Erhöhung des Risikos **gastrointestinaler Blutungen**, bei Gomez-Outes et al.³⁹ eine signifikante Erhöhung nur der schweren unteren gastrointestinalen Blutungen. Bei getrennter Betrachtung der NOAK zeigt sich eine signifikant höhere Rate gastrointestinaler Blutungen mit Dabigatran 150 mg^{39,63} – vor allem im Vergleich mit VKA-Patienten deren TTR größer 65 Prozent ist⁸⁶ – und Edoxaban 60 mg³⁸ sowie Rivaroxaban³⁹, nicht jedoch mit Apixaban³⁹. Für Edoxaban 30 mg zeigt sich ein signifikant niedrigeres Risiko für gastrointestinale Blutungen³⁸. Hinsichtlich der Lokalisation der gastrointestinalen Blutungen wird für Rivaroxaban ein Trend zu höherem Risiko für schwere obere und untere, für Dabigatran ein erhöhtes Risiko für schwere untere gastrointestinale Blutung gezeigt³⁹. (Auch) im indirekten Vergleich hat Apixaban ein signifikant niedrigeres Risiko im Vergleich zu Dabigatran 150 mg und Rivaroxaban^{14,64}. Dabigatran 150 mg schneidet signifikant schlechter ab als Dabigatran 110 mg⁶⁴. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird als hoch eingestuft.

Andere Nebenwirkungen

Die Rate **unerwünschter Ereignisse** ist bei Apixaban und Edoxaban ähnlich wie bei Warfarin^{38,41}. Unter Rivaroxaban treten Epistaxis und Hämaturie signifikant häufiger auf als unter Warfarin⁶⁸, unter Dabigatran kommt es im Vergleich zu Warfarin häufiger zu Dyspepsie²⁸, unter Betrixaban häufiger zu Diarrhoe²⁷. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird als moderat eingestuft.

Die Einnahme von Apixaban führte zu signifikant weniger **Studienabbrüchen** als die von Warfarin⁴¹. Die anderen NOAK hatten hingegen eine signifikant höhere Studienabbruchrate, wobei Dabigatran 150 mg die höchste Abbruchrate zeigt⁶⁴. Im indirekten Vergleich hat Apixaban eine niedrigere Abbruchrate als Rivaroxaban und Dabigatran, Rivaroxaban schneidet besser ab als Dabigatran. Die beiden Dosierungen von Dabigatran zeigen keine Unterschiede⁶⁴.

Stellenwert der INR-Kontrolle bzw. TTR- Einstellung

Im Standardversorgungsmodell für VKA wird der Wert für die INR (International Normalized Ratio) regelmäßig bestimmt und die Dosis dahingehend angepasst, den für die meisten Erkrankungen angestrebten Wertebereich von 2 bis 3 zu erreichen^{72,78}. Wie „geschickt“ Dosierungsentscheidungen getroffen werden, bestimmt wesentlich die Qualität der TTR-Einstellung⁷⁹.

Die mittlere TTR (time in therapeutic range) lag in den drei Hauptstudien ARISTOTLE⁴¹, RE-LY²⁸ und ROCKET-AF⁶⁸ zwischen 55,2 und 64,4 Prozent. In einem Vergleich des Warfarin-Managements in Hausarzt- und kardiologischen Praxen lagen die mittleren TTR zwischen 55,3 und 60,8 Prozent. Das gilt als suboptimal, da angenommen wird, dass eine zehnprozentige Zunahme der Zeit außerhalb des therapeutischen Zielbereichs das Risiko für ischämischen Schlaganfall um zehn Prozent erhöht⁴². In einer Konsensus-Konferenz in Schottland wird postuliert, dass erst ein TTR größer 70 Prozent als gut kontrolliert gilt⁵⁷. Trotz verschiedenster Bemühungen stieg die TTR in den letzten 20 Jahren international lediglich von 62,2 auf 65 Prozent⁴².

Mit der Einführung von Point-of-Care-Messgeräten sind neue Versorgungsmodelle entstanden: die Patientenselbstmessung (PST) und das Patientenselbstmanagement (PSM), in der Patientinnen/Patienten sowohl Messung als auch flexible Dosisanpassung selbst durchführen. Die dadurch zu erwartenden Vorteile sind mehr Kooperation der Patienten/Patientinnen, bessere Behandlungszufriedenheit, bessere Dosisanpassung und (damit) weniger Thromboembolien⁷⁸.

Eine Evidenz- und Ist-Analyse aus Österreich untersucht, inwiefern PSM oder PST tatsächlich zu einer besseren Dosisanpassung führen⁷². Die Autorinnen/Autoren analysieren acht systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema⁷² und kommen zu dem Schluss, dass die Zeit im Zielbereich durch die Patienteneinbindung im Rahmen des PSM/PST erhöht wird: Die TTR für die PSM-/PST-Gruppe lag zwischen 64 und 73 Prozent, bei Standardbetreuung hingegen zwischen 56 und 66 Prozent⁷². Auch ausführliche Schulungen, die ein besseres Verständnis der Patientinnen/Patienten von VHF und Warfarin-Management zum Ziel haben, führen zu einer signifikant höheren TTR als die Standardtherapie²⁶. Inwieweit PST allein zu einer Erhöhung der TTR führt, ist unklar, da die Daten widersprüchlich sind^{26,60}. Nach Siebenhofer et al.⁷⁸ führt PSM in allen eingeschlossenen Übersichtsarbeiten auch zu einer Reduktion der thromboembolischen Ereignisse, auch die Mortalität ist in der Mehrzahl der Übersichtsarbeiten signifikant niedriger. Für die Häufigkeit schwerer Blutungen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen⁷². Alonso-Coelle et al.⁴, die ebenfalls PST und PSM mit Standardtherapie vergleichen, kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Studien, die einen direkten Vergleich zwischen einem auf diese Weise optimierten VKA-Management und NOAK durchführen, liegen den Autorinnen und Autoren des Berichts nicht vor.

Stellenwert der Adhärenz bzw. Compliance

Die notwendigen Messungen der INR liefern Feedback hinsichtlich des Antikoagulationseffekts und messen indirekt die Adhärenz der Patientinnen/Patienten². Die vergleichsweise engmaschige Kontrolle bei VKA kann auch positiv zur Therapietreue beitragen⁴⁸. Da INR-Messungen für NOAK nicht notwendig und auch gar nicht möglich sind, ist hier die Arzt-Patient-Beziehung besonders wichtig; es muss sichergestellt werden, dass die Patientinnen/Patienten die Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme von NOAK begreifen, da durch die geringe Halbwertszeit schon eine ein- bis zweimalige Nicht-Einnahme ernsthafte Konsequenzen nach sich ziehen kann². Gleichzeitig kann die geringe Kontrollsdichte auch die Adhärenz verbessern. Einfluss auf die Adhärenz kann darüber hinaus auch haben, ob die tägliche Einnahme ein- oder zweimalig (letzteres bei Dabigatran und Apixaban der Fall) erfolgen muss. Eine nur einmal notwendige

Gabe wird in der Regel als Adhärenz-erhöhend gesehen^{15,45,53}. Ob NOAK im Vergleich zu VKA eine bessere, schlechtere oder vergleichbare Adhärenz besitzen, kann somit derzeit nicht beantwortet werden. Laufende Studien zum Thema müssen abgewartet werden (vgl. dazu auch Abschnitt 7.4).

Therapiewechsel

Auffällig zeigt sich in den Studienergebnissen, dass ein Therapiewechsel zu einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse führen kann und daher sehr sorgfältig geplant werden muss. So kommt es beim Umstieg von NOAK auf Warfarin zu signifikant mehr Ereignissen (v. a. ischämischer/undefinierter Schlaganfall) innerhalb der ersten 30 Tage³⁹. Eine Subgruppenanalyse zu ROCKET-AF zeigt, dass in den ersten sieben Tagen des Therapiebeginns mit Rivaroxaban unabhängig vom VKA-Status der Patientinnen/Patienten signifikant mehr Blutungen (schwere und nicht-schwere klinisch relevante, Hazard Ratio 5,83 bis 6,66) auftraten⁵⁹.

Interaktionen mit anderen Substanzen

Einer der Nachteile von Warfarin sind die zahlreichen Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten, die Anpassungen der Dosierung erfordern. Umgekehrt wird zu einem gewissen Grad auch die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von NOAK von verschiedenen Medikamenten beeinflusst^{2,35,81}, möglicherweise auch von Nahrungsmitteln⁸¹. So kann sowohl die Verwendung von Aspirin und Clopidogrel als auch die Langzeit-Einnahme von nichtsteroidalen Entzündungshemmern die Hämostase reduzieren und das Risiko für Blutungen erhöhen². Die Konzentration von Dabigatran kann durch P-Glycoprotein-Inhibitoren, wie Clarithromycin, Erythromycin, Itraconazol, Quinidin, Ritonavir, Talinolol und Verapamil, für die klinisch relevante Interaktionen festgestellt wurden, erhöht werden^{2,35,81}. Andere Substanzen, die P-Glykoprotein beeinflussen können, sind z. B. schwarzer Pfeffer und Johanniskraut⁸¹. Rivaroxaban und Apixaban werden durch das CYP3A4-System metabolisiert, es kann daher zu Interaktionen mit Substanzen kommen, die dieses System beeinflussen^{35,81}.

Perioperative Antikoagulation

Relevant für die vergleichende Bewertung der NOAK versus Warfarin im Rahmen der medikamentösen Schlaganfallprävention ist auch die Wirksamkeit und Sicherheit bei operativen Eingriffen. Hier liegen Untersuchungen zu Dabigatran versus Warfarin bei VHF-Patientinnen/-Patienten vor, die sich einer Katheterablation unterziehen. Eine aktuelle Metaanalyse⁷⁴ errechnet ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken sowie für alle thromboembolischen Komplikationen bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin; ein weiteres signifikantes Ergebnis ist ein geringeres Risiko bei Dabigatran für leichte Blutungen. Diesen Berechnungen liegen großteils Beobachtungsstudien zugrunde. Gleichzeitig handelt es sich aber um sehr kleine Ereignisraten, die entsprechende Studiengrößen erfordern würden. Auch zeigen sich inkonsistente Ergebnisse im Vergleich zu fünf weiteren zu dieser Fragestellung identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen^{17,47,70,76,80}, unter anderem zum Risiko

für thromboembolische Komplikationen, das nur teilweise bei Dabigatran als (signifikant) höher angegeben wird. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis wird daher als moderat eingestuft.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis

Joppi et al.⁵¹, die die Studienpopulationen der drei Hauptstudien RE-LY, ARISTOTLE und ROCKET-AF mit Patientinnen/Patienten vergleichen, die mit einer Diagnose von VHF aus dem Krankenhaus entlassen werden (ARNO-Kohorte), stellen einige Unterschiede zwischen den Populationen fest, wobei laut Lee et al.⁵⁴ Daten aus RE-LY und ARISTOTLE (Dabigatran und Apixaban) besser auf VHF-Patientinnen/Patienten in der klinischen Praxis übertragbar sind als Daten aus ROCKET-AF. Während 68 Prozent der VHF-Patientinnen/-Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko in der „General Practice Research Database“ (Großbritannien) für eine Aufnahme in die RE-LY-Studie in Frage kämen, waren es für ARISTOTLE 65 Prozent, für ROCKET-AF jedoch nur 51 Prozent: Rivaroxaban wurde hauptsächlich an Hochrisiko-Patienten/-Patientinnen mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 3,5 getestet, Patientinnen/Patienten mit CHADS₂-Score 0–1 waren nicht inkludiert, nur 13 Prozent der Studienpopulation hatten einen CHADS₂-Score von 2⁵⁴.

Der **Anteil an älteren Patientinnen/Patienten** war in RE-LY, ARISTOTLE und ROCKET-AF geringer als in der ARNO-Kohorte: In den RCTs lag der Anteil der mindestens 75-Jährigen zwischen 31 und 40 Prozent im Vergleich zu 63,2 Prozent⁵¹ in der klinischen Praxis; der Anteil der mindestens 85-Jährigen ist mit 21,7 Prozent⁵¹ in der klinischen Praxis mehr als fünfmal so hoch wie z. B. in RE-LY (4 Prozent)²⁸. Auch in einer anderen Analyse einer Krankenkassen-Datenbank war das mediane Alter von VHF-Patientinnen/-Patienten mit 78 Jahren⁵ höher als das der Studienteilnehmer/-teilnehmerinnen (70–73) in ENGAGE-AF TIMI, ARISTOTLE und ROCKET-AF^{38,41,68}.

Fast alle Patientinnen/Patienten in der ARNO-Kohorte (92,9 %) wurden **mit mindestens drei Medikamenten behandelt**, die Verwendung von Amiodaron war fast doppelt so hoch (20,2 %) wie in RE-LY (10,7 %) und ARISTOTLE (11,3 %). Für Protonenpumpen-Inhibitoren war der Unterschied noch gravierender: 65,3 Prozent in der ARNO-Kohorte im Vergleich zu 17,7 Prozent in RE-LY und 18,4 Prozent in ARISTOTLE.⁵¹

Der **Anteil von VKA-erfahrenen Patientinnen/Patienten** in den drei Hauptstudien lag jeweils bei mindestens 50 Prozent (RE-LY 50, ROCKET 62, ARISTOTLE 57 und ENGAGE-AF TIMI 59 Prozent^{28,38,41,68}). Da das Risiko für Blutungen und Schlaganfälle bei neu diagnostiziertem VHF und zu Beginn der Antikoagulationstherapie am höchsten ist, sollten NOAK (auch) bei Warfarin-naiven Personen getestet werden, um definitive Aussagen über die Effektivität und Sicherheit von NOAK treffen zu können^{36,49}.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis ist in Summe als kritisch zu bewerten.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich

Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann (streng genommen) nicht mit Sicherheit gesagt werden, da nicht klar ist, ob österreichische Bedingungen und Populationen den Studiensettings und -populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Zu beachten ist jedenfalls die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Qualität des VKA-Managements sowie die Tatsache, dass europäische Studienzentren anhand der Berechnungen einer Metaanalyse³⁹ bei wichtigen Endpunkten andere Ergebnisse ausweisen als Zentren außerhalb Europas (siehe oben).

6.2 Sekundäre Endpunkte

Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention für Patienten und Gesundheitsdienstleister (z. B. Monitoring der medikamentösen Schlaganfallprävention, Anpassung der medikamentösen Schlaganfallprävention bei chirurgischen Eingriffen)

Hierzu wurden keine empirischen Untersuchungen gefunden, die VKA und NOAK vergleichen. Grundsätzlich besteht die Vermutung, dass NOAK u. a. durch die fehlende Notwendigkeit für ein kontinuierliches Therapiemonitoring mit weniger Zusatzaufwand (sowohl auf Patienten- als auch auf Gesundheitsdienstleisterseite) verbunden sind. Allerdings empfiehlt die European Heart Rhythm Association in ihrem aus dem Jahr 2013 stammenden „Practical Guide“⁴⁵ für die Verwendung von NOAK bei VHF-Patienten regelmäßige, vorzugsweise dreimonatliche (ärztliche) Kontrollen, in denen die Therapie-Adhärenz, das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Nebenwirkungen und Ko-Medikationen überprüft werden. Eine jährliche, in manchen Fällen auch häufigere Blutkontrolle (Nierenfunktion) wird empfohlen. Das ständige Mittragen einer „Patientenkarte“ (Gerinnungsausweis), auf der die wichtigsten Informationen zur Therapie vermerkt sind, wird für NOAK genauso wie für VKA angeraten. Eine kontinuierliche Sicherstellung der Adhärenz hat bei den NOAK aufgrund der geringen Halbwertszeit besonders hohe Bedeutung. Auch die Beachtung von wichtigen Arzneimittel- und Nahrungsmittel-Interaktionen entfällt nicht völlig⁴⁵ (siehe auch unter Abschnitt 6.1). Zusätzlich kommen immer wieder neue Informationen hinzu, sodass einem „up-to-date“-Bleiben besondere Bedeutung zukommt. Bei auftretenden Blutungen muss – selbst wenn das Risiko hierfür unter NOAK im Vergleich zu Warfarin teilweise reduziert ist – beachtet werden, dass es für NOAK noch keine spezifischen Gegenmittel gibt⁴⁵. Heidbuchel et al.⁴⁵ merken auch an, dass Empfehlungen zum Blutungsmanagement derzeit hauptsächlich auf Expertenmeinungen bzw. Laborendpunkten basieren. Es gibt für NOAK außerdem noch keine anerkannten Labortests, mit deren Hilfe ein erhöhtes Blutungsrisiko sicher erkannt werden kann. Dies ist jedoch in Situationen wie Verdacht auf Überdosierung oder Operationen (geplant oder ungeplant) wichtig.¹⁰ Für Notfalloperationen empfehlen Heidbuchel et al. daher nach Möglichkeit ein Aufschieben der Operation um 12 bis 24 Stunden nach der letzten Dosis⁴⁵.

Eine erst 2014 publizierte (obwohl prä-spezifizierte) Subanalyse⁷¹ zu RE-LY untersucht den Einfluss von Dabigatran-Plasmakonzentrationen bei über 9.000 Dabigatran-Patientinnen und –

Patienten auf die Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle und systemischer Embolien sowie schwerer Blutungen mit Hilfe von Regressionsanalysen. Trotz der empfohlenen Dosisanpassung an Alter und Nierenfunktion schwanken die Plasmaspiegel stark. Das Risiko für ischämische Ereignisse ist negativ korreliert mit dem Plasmaspiegel ($p = 0,045$), jenes für schwere Blutungen positiv ($p < 0,0001$). Eine individuelle Dosis-Anpassung an die Dabigatran-Plasmaspiegel könnte damit zumindest für ausgewählte Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessern.⁷¹ Möglicherweise gilt dies in ähnlicher Weise auch für die anderen NOAK⁹.

Die Vermutung, dass der Zusatz-Aufwand beim Einsatz von NOAK geringer sei – sei es für Patientinnen/Patienten oder für Gesundheitsdienstleister/innen – kann damit zusammenfassend nicht ohne weiteres bestätigt werden.

Subjektive Lebensqualität der VHF-Patienten mit medikamentöser Schlaganfallprävention

Zwei Studien, eine Subanalyse⁶⁵ zu RE-LY und eine Beobachtungsstudie unter antikoagulierten VHF-Patienten/-Patientinnen, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen³, untersuchen Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer „stabilen“ Behandlungsphase (d. h. ohne schwere Krankheitsereignisse) zwischen Dabigatran- und Warfarin-Medikation. Es zeigen sich kaum relevante Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Unter anderem aufgrund hoher Drop-out-Raten bzw. fehlender Angaben zum Drop-out ist die Evidenzstärke dieses Ergebnisses jedoch als niedrig einzustufen.

Eine 2011 durchgeführte Telefoninterview-Erhebung bei über 1.500 Personen aus fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien) zum VHF-Management¹⁵ ergab einerseits eine klare Präferenz für eine eintägige Einnahme (80,7 Prozent), andererseits äußerte sich in den meisten Ländern eine Mehrheit der VHF-Patienten positiv zu einem möglichen Wegfall des INR-Monitoring (von knapp 50 Prozent in Deutschland und Frankreich bis fast 80 Prozent in Italien). Die häufigsten genannten Gründe dafür sind der entfallende Zeit- bzw. Wegaufwand. Den Nicht-Befürwortern eines reduzierten Monitorings hingegen erschien es in den meisten Fällen zu unsicher, über ihren Antikoagulationsstatus bzw. ihren INR-Wert keine Information zu haben.

7 Schlussfolgerungen

7.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Wirksamkeit: NOAK² reduzieren, als Gruppe betrachtet, das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien im Vergleich zu Warfarin, v. a. bei Apixaban und Dabigatran ist die dort festgestellte Überlegenheit jedoch hauptsächlich für außereuropäische Regionen ausgeprägt. Außerdem ist festzustellen, dass NOAK (als Gruppe) zwar die Rate hämorrhagischer, nicht jedoch die Rate ischämischer Schlaganfälle reduzieren (Endpunkt getrennt untersucht nur für Apixaban, Dabigatran und Edoxaban).

Stärke der Evidenz: HOCH

Auch der Kombinationsendpunkt invalidisierende und fatale Schlaganfälle wird durch Dabigatran 150 mg signifikant reduziert, das Risiko für nicht-invalidisierenden Schlaganfall zusätzlich von Edoxaban 60 mg. Die Gesamtmortalität ist mit NOAK (signifikant bei Apixaban und Edoxaban 30 mg) reduziert, solange die Warfarin-Einstellung nicht überdurchschnittlich gut ist (TTR über 65 %). Das Myokardinfarktrisiko bei NOAK ist mit dem bei Warfarin vergleichbar.

Stärke der Evidenz: MODERAT

Sicherheit: Das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall wird durch NOAK signifikant reduziert. Hinsichtlich schwerer Blutungen zeigt sich in Summe keine signifikante Risikoreduktion, jedoch mit deutlichen Unterschieden zwischen den Wirkstoffen und abhängig von der Qualität der Warfarin-Einstellung. Intrakranielle Blutungen werden unter NOAK signifikant seltener beobachtet, gastrointestinale Blutungen sind mit NOAK (v. a. bei Dabigatran und Rivaroxaban) mit Ausnahme von Edoxaban 30 mg durchwegs – zum Teil signifikant – erhöht.

Stärke der Evidenz: HOCH

Hinsichtlich weiterer unerwünschter Ereignisse sind (nur) Apixaban und Edoxaban vergleichbar zu Warfarin.

Stärke der Evidenz: MODERAT

Aufwand der medikamentösen Schlaganfallprävention, subjektive Lebensqualität: Belastbare Daten liegen nicht vor. Es gibt derzeit keine klaren Hinweise auf ein besseres Abschneiden der NOAK hinsichtlich dieser Endpunkte.

Stärke der Evidenz: NIEDRIG

Vergleichende Evaluierung der NOAK untereinander (da keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, ist eine Beantwortung dieser Frage nur auf Basis der Studien mit Warfarin–

2

Das Akronym NOAK bezieht sich in diesem Textabschnitt – wo nicht anders beschrieben – auf Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. Zu Betrixaban liegt bisher nur eine Phase-II-Studie vor, die aufgrund der Studiengröße noch keine definitiven Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin erlaubt.

Kontrollgruppen möglich und daher mit Einschränkungen, u.a. aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen, verknüpft): Nur Apixaban, Dabigatran 150 mg und Edoxaban 60 mg sind bei der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien überlegen zu Warfarin. Für ischämische Schlaganfälle alleine zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion (nur) bei Dabigatran 150 mg. Dieses hat auch bei der Risikoreduktion für hämorrhagischen Schlaganfall den besten Wert. Invalidisierende und fatale Schlaganfälle werden ebenfalls nur durch Dabigatran 150 mg im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert, das Risiko für nicht-invalidisierenden Schlaganfall zusätzlich von Edoxaban 60 mg. Die Gesamtmortalität wird signifikant nur bei Apixaban und Edoxaban 30 mg reduziert. Das Myokardinfarktrisiko hingegen ist bei Dabigatran im (indirekten) Vergleich zu den anderen Wirkstoffen möglicherweise erhöht. Edoxaban und Dabigatran 150 mg reduzieren das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität signifikant, Apixaban und Rivaroxaban sind vergleichbar mit Warfarin.

Das Risiko für schwere Blutungen wird nur von Apixaban, Dabigatran 110 mg und Edoxaban gegenüber Warfarin signifikant reduziert, für Rivaroxaban erhöht, Betrixaban ist vergleichbar mit Warfarin. Intrakranielle Blutungen werden von Apixaban und Dabigatran gegenüber Warfarin stärker reduziert als von Rivaroxaban. Signifikant höhere Raten gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Warfarin zeigen sich bei Dabigatran 150 mg, Edoxaban 60 mg und Rivaroxaban, nicht jedoch bei Apixaban. Edoxaban 30 mg hat hier ein signifikant niedrigeres Risiko.

7.2 Allgemeine Schlussfolgerungen

Insbesondere für gut mit VKA eingestellten Patientinnen/Patienten kann derzeit in Summe kein Vorteil von NOAK gegenüber VKA gesehen werden. Dies ist auch unter dem Aspekt zu sehen, dass zu den NOAK nach wie vor keine Post-Marketing-Studien vorliegen und Langzeiterfahrungen aus der breiten Anwendung noch fehlen bzw. abzuwarten sind. Zur vergleichenden Evaluierung der NOAK untereinander lassen sich mangels direkter Vergleichsstudien keine definitiven Schlussfolgerungen ziehen. Darüber hinaus ist hier auch die derzeit noch nicht systematisch untersuchte Frage der Patienten-Adhärenz zu beachten (z. B. einmal vs. zweimal täglich notwendige Gabe). Aufgrund der Ergebnisse der klinischen Studien ist davon auszugehen, dass die Eignung einzelner NOAK auch abhängig von der betrachteten Patientensubgruppe zu sehen ist.

Bei operativen Eingriffen bieten NOAK den grundsätzlichen Vorteil, dass auch bei Medikations-Unterbrechung aufgrund der geringen Halbwertszeit ein Bridging zumindest teilweise entfallen kann. Allerdings ergibt sich im Fall von Notfalloperationen aufgrund des derzeit fehlenden Gegenmittels ein potenziell riskantes Zeitproblem^{45,77}. Auch gibt es noch kaum umfassende Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit des perioperativen Einsatzes von NOAK. Des Weiteren fehlen Langzeiterfahrungen in der klinischen Praxis.

7.3 Weiterer Forschungsbedarf

In folgenden Bereichen gibt es derzeit noch keine oder nur wenige Forschungsergebnisse:

- » Direkter Vergleich zwischen den einzelnen NOAK
- » Besondere Situationen während der Antikoagulation: Therapiewechsel, Operationen
- » Auftreten von Komorbiditäten – Sicherheit und Effektivität verschiedener Kombinationen von Antithrombotika in unterschiedlicher Dosierung und Dauer
- » Langzeit-Effektivität, Adhärenz und Sicherheit in der klinischen Praxis

Darüber hinaus fehlen derzeit anerkannte bzw. standardisierte Labortests zur Feststellung der antikoagulatorischen Wirkung der NOAK.

7.4 Ausblick

Im Folgenden findet sich eine Auflistung verschiedener international derzeit in Gang befindlicher bzw. aktuell (Herbst 2014) fertiggestellter Studien und Projekte zur Fragestellung:

„Anticoagulant Utilization Pattern. Description of Warfarin and NOAC Utilization Patterns Including Initiation, Switching, and Discontinuation“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT018475), Studienende: 2016, retrospektive Kohortenstudie, Sponsor: Boehringer Ingelheim

„START-Register: Survey on Anticoagulated Patients Register. Phase 4 Study on Clinical History of Patients Who Start a Chronic Anticoagulant Treatment“ (ClinicalTrials.gov Identifier: CT02219984), Studienende: 2019, prospektive Kohortenstudie (Phase IV), Sponsor: St. Orsola Hospital

„A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI). An Open-label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01830543), Studienende: 2016, randomisierte Open-label-Interventionsstudie (Phase III) , Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC

„Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF). A Prospective, Randomized, Open-Label Blinded Endpoint Evaluation (PROBE) Parallel Group Study Comparing Edoxaban With Enoxaparin/Warfarin Followed by Warfarin Alone in Subjects Undergoing Planned Electrical Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02072434), Studienende: 2015, randomisierte Open-label-Interventionsstudie (Phase III), Sponsor: Daiichi Sankyo Inc.

„Satisfaction/Quality of Life With Rivaroxaban in SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Indication (SAFARI). Satisfaction and Quality of Life in Patients With a Diagnosis of Non Valvular Atrial Fibrillation Who Take Rivaroxaban for Stroke Prevention“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01805531), Studienende: 2015, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Bayer

„Rhythm Evaluation for AntiCoagulaTion With COntinuous Monitoring (REACT COM)“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01706146), Studienende: 2015, nicht randomisierte Open-label-Interventionsstudie (Phase IV), Sponsor: Northwestern University

„Global Anticoagulant Registry in the Field (GARFIELD). Prospective, Multi Centre, International Registry of Male and Female Patients Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation.“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01090362), Studienende: 2015, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Thrombosis Research Institute⁶

„Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II).“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01701817), Studienende: 2018, retrospektive Kohortenstudie, Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC

„Observatory of Invasive Procedures and Bleeding in Patients Treated With New Oral Anticoagulants (GIHP-NACO).“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02185027), Studienende: 2015, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: University Hospital, Grenoble

„The Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin and Dabigatran Prescribed in the Non-valvular Atrial Fibrillation Population With Humana Healthcare Coverage. The Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin and Dabigatran Utilized in the Humana Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf) Patient Population–A Retrospective Database Analysis.“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02061748), Studienende: 2015, retrospektive Kohortenstudie, Sponsor: Boehringer Ingelheim

„Sequential Expansion of Comparative Effectiveness of Oral Anticoagulants: A Cohort Study“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02081807), Studienende: 2016, retrospektive Kohortenstudie, Sponsor: Boehringer Ingelheim

„Safety of Rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation who undergo catheter ablation. A Randomized, Open-label, Active-controlled Multi-center Study to Evaluate the Safety of Rivaroxaban and Vitamin K Antagonists in Subjects Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (VENTURE-AF)“ (EudraCT Number: 2012-001484-79), Studienende: 2016, randomisierte, kontrollierte open-label-Studie, Sponsor: Janssen-Cilag International NV

„Rivaroxaban Compared to Vitamin K Antagonist Upon Development of Cardiovascular Calcification. Influence of Rivaroxaban Compared to Vitamin K Antagonist Treatment Upon Development of Cardiovascular Calcification in Patients With Atrial Fibrillation and/ or Pulmonary Embolism“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02066662), Studienende: 2016, randomisierte Open-label-Interventionsstudie (Phase IV), Sponsor: RWTH Aachen University

“Study Of The Blood Thinner, Apixaban, For Patients Who Have An Abnormal Heart Rhythm (Atrial Fibrillation) And Expected To Have Treatment To Put Them Back Into A Normal Heart Rhythm (Cardioversion) (EMANATE). A Phase IV Trial To Assess The Effectiveness Of Apixaban Compared With Usual Care Anticoagulation In Subjects With Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Cardioversion“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02100228), Studienende: 2016, randomisierte Open-label-Interventionsstudie (Phase IV), Sponsor: Pfizer

“Assessment of an Education and Guidance programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN)“ (EudraCT Number: 2013-000055-41), Studienende: k. A., randomisierte, kontrollierte open-label-Studie, Sponsor: Bristol-Myers Squibb International Corporation

“Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation (XANTUS). Xarelto® on Prevention of Stroke and Non-central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01606995), Studienende: 2015, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Bayer

“Qualitätssicherungsbeschreibung bzgl. des klinischen Einsatzes neuer oraler Antikoagulantien (NOAKs) “ (DRKS-ID: DRKS00006002), Studienende: k. A., prospektive Patientensicherheit-Beobachtungsstudie, Sponsor: Universitätsklinikum Köln

„GLORIA-AF Registry Program – Second and Third Phases. GLORIA – AF: Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation (Phase II/III)“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01468701), Studienende: 2020, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Boehringer Ingelheim⁵⁰

“An Observational Post-Authorization Safety Specialist Cohort Event Monitoring Study (SCEM) to Monitor the Safety and Utilization of Rivaroxaban (Xarelto®). (ROSE). An Observational Post-Authorization Safety Specialist Cohort Event Monitoring Study (SCEM) to Monitor the Safety and Utilization of Rivaroxaban (Xarelto®) for the Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation (AF), Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), and the Prevention of Recurrent DVT and PE in the Secondary Care Hospital Setting in England and Wales“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01871194), Studienende: 2016, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Bayer

“What is/are the best oral anticoagulant/s for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation?“ (NIHR Health Technology Assessment programme), Studienende: 2015²¹

“BAY 59-7939 (Xarelto, SPAF), Non Interventional Studies. Rivaroxaban Versus Vitamin K-Antagonist (VKA) in Thromboprophylaxis of Patients With Atrial Fibrillation: Patient Preference Study“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02090543), Studienende: im Oktober 2014 fertiggestellt, prospektive Kohortenstudie, Sponsor: Bayer

“Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban”, im Oktober 2014 fertiggestellt, prospektive Beobachtungsstudie⁸⁸

„Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation“, im September 2014 fertiggestellt, randomisierte Open-label-Interventionsstudie, Sponsor: Bayer²⁵

8 Literatur

1. Al-Khatib, S. M.; Thomas, L.; Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Gersh, B.; Garcia, D.; Ezekowitz, J.; Alings, M.; Yang, H.; Alexander, J. H.; Flaker, G.; Hanna, M.; Granger, C. B. (2013): Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. In: Eur Heart J 34/31–2464–2471
2. Albert, N. M. (2014): Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. In: Heart Lung 43/1–48–59
3. Alegret, J. M.; Vinolas, X.; Arias, M. A.; Martinez-Rubio, A.; Rebollo, P.; Rafols, C.; Martinez-Sande, J. L. (2014): New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. In: Int J Med Sci 11/7–680–684
4. Alonso-Coello, P.; Zhou, Q.; Guyatt, G. (2012): Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran. An indirect comparison. In: Thromb Haemost 108/4–647–653
5. Amin, A.; Stokes, M.; Wu, N.; Gatt, E.; Makenbaeva, D.; Wiederkehr, D.; Boulanger, L. (2013): Application of randomized clinical trial data to actual practice: apixaban therapy for reduction of stroke risk in non-valvular atrial fibrillation patients. In: Curr Med Res Opin 29/10–1253–1261
6. Apenteng, P. N.; Murray, E. T.; Holder, R.; Hobbs, F. D.; Fitzmaurice, D. A. (2013): An international longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke (GARFIELD): the UK protocol. In: BMC Cardiovasc Disord 13–31
7. Artang, R.; Rome, E.; Nielsen, J. D.; Vidaillet, H. J. (2013): Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. In: Am J Cardiol 112/12–1973–1979
8. Arznei Telegramm (2006): ORALER THROMBINHEMMER XIMELAGATRAN (EXANTA) WELTWEIT VOM MARKT [Online]. http://www.arznei-telegramm.de/html/2006_02/0602501_01.html [Zugriff am 10.10.2014].
9. Arznei Telegramm (2014): DABIGATRAN (PRADAXA) ZUR ANTIKOAGULATION BEI VORHOFFLIMMERN [Online]. http://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1403025_01.html [Zugriff am 19.05.2014].
10. Arznei und Vernunft (2014): Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer. Einsatz in Therapie und Prophylaxe.
11. Ärzteschaft, Arzneimittelkommission der deutschen (2012): Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). 1.0. Aufl.: AkdÄ
12. Assiri, A.; Al-Majzoub, O.; Kanaan, A. O.; Donovan, J. L.; Silva, M. (2013): Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke

prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. In: Clinical Therapeutics 35/7–967–984.e962

13. Astellas (2011): 2011 News Releases [Online]. <http://www.astellas.com/en/corporate/news/detail/astellas-pharma-inc-discontinu.html> [Zugriff am 10.10.2014].
14. Baker, W. L.; Phung, O. J. (2012): Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. In: Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5/5–711–719
15. Bakhai, A.; Sandberg, A.; Mittendorf, T.; Greiner, W.; Oberdiek, A. M.; Berto, P.; Franczok, E.; Lobban, T.; Zamorano, J. L. (2013): Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. In: BMC Cardiovasc Disord 13–108
16. Berger, R.; Salhanick, S. D.; Chase, M.; Ganetsky, M. (2013): Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. In: Ann Emerg Med 61/4–475–479
17. Bin Abdulhak, Aref A.; Khan, Abdur Rahman; Tleyjeh, Imad M.; Spertus, John A.; Sanders, Susan U.; Steigerwalt, Kristy E.; Garbati, Musa A.; Bahmaid, Reem A.; Wimmer, Alan P. (2013): Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. In: Europace 15/10–1412–1420
18. BMG, Österreichische Kardiologischen Gesellschaft (2012): Abschlussbericht zur ENQUETE. Vorhofflimmern. Bewusstsein schaffen zur Verlängerung der in Gesundheit verbrachten Lebensjahre. Wien: Bundesministerium für Gesundheit
19. BMG, Österreichische Kardiologischen Gesellschaft (2013): Vorhofflimmern – „Herz aus dem Takt – Gehirn in Gefahr“. Information für Patientinnen und Patienten. Wien: Bundesministerium für Gesundheit
20. Bousser, M. G.; Bouthier, J.; Büller, H. R.; Cohen, A. T.; Crijns, H.; Davidson, B. L.; Halperin, J.; Hankey, G.; Levy, S.; Pengo, V.; Prandoni, P.; Prins, M. H.; Tomkowski, W.; Torp-Pedersen, C.; Thorp-Pedersen, C.; Wyse, D. G. (2008): Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial (Lancet 371. 315–321
21. Bristol, University of (2015 (vermutlich)): What is/are the best oral anticoagulant/s for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation?: Health Technology Assessment
22. Bruins Slot, K. M.; Berge, E. (2013): Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. In: Cochrane Database Syst Rev 8–Cd008980
23. Camm, A. J.; Kirchhof, P.; Lip, G. Y.; Schotten, U.; Savelieva, I.; Ernst, S.; Van Gelder, I. C.; Al-Attar, N.; Hindricks, G.; Prendergast, B.; Heidbuchel, H.; Alfieri, O.; Angelini, A.; Atar,

- D.; Colonna, P.; De Caterina, R.; De Sutter, J.; Goette, A.; Gorenek, B.; Haldal, M.; Hohloser, S. H.; Kolh, P.; Le Heuzey, J. Y.; Ponikowski, P.; Rutten, F. H. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur Heart J* 31/19–2369–2429
24. Camm, A. J.; Lip, G. Y.; De Caterina, R.; Savelieva, I.; Atar, D.; Hohnloser, S. H.; Hindricks, G.; Kirchhof, P. (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. In: *Eur Heart J* 33/21–2719–2747
 25. Cappato, R.; Ezekowitz, M. D.; Klein, A. L.; Camm, A. J.; Ma, C. S.; Le Heuzey, J. Y.; Talajic, M.; Scanavacca, M.; Vardas, P. E.; Kirchhof, P.; Hemmrich, M.; Lanius, V.; Meng, I. L.; Wildgoose, P.; van Eickels, M.; Hohnloser, S. H. (2014): Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. In: *Eur Heart J*
 26. Clarkesmith, D. E.; Pattison, H. M.; Lip, G. Y. H.; Lane, D. A. (2013): Educational Intervention Improves Anticoagulation Control in Atrial Fibrillation Patients: The TREAT Randomised Trial (PLoS One 8).
 27. Connolly, S. J.; Eikelboom, J.; Dorian, P.; Hohnloser, S. H.; Gretler, D. D.; Sinha, U.; Ezekowitz, M. D. (2013): Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). In: *Eur Heart J* 34/20–1498–1505
 28. Connolly, S. J.; Ezekowitz, M. D.; Yusuf, S.; Eikelboom, J.; Oldgren, J.; Parekh, A.; Pogue, J.; Reilly, P. A.; Themeles, E.; Varrone, J.; Wang, S.; Alings, M.; Xavier, D.; Zhu, J.; Diaz, R.; Lewis, B. S.; Darius, H.; Diener, H. C.; Joyner, C. D.; Wallentin, L. (2009): Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (New England journal of medicine 361. 1139–1151
 29. Culebras, A.; Messe, S. R.; Chaturvedi, S.; Kase, C. S.; Gronseth, G. (2014): Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 82/8–716–724
 30. Dentali, F.; Riva, N.; Crowther, M.; Turpie, A. G.; Lip, G. Y.; Ageno, W. (2012): Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. In: *Circulation* 126/20–2381–2391
 31. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2012): Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie. Düsseldorf: DEGAM
 32. Dogliotti, A.; Paolasso, E.; Giugliano, R. P. (2014): Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. In: *Heart* 100/5–396–405
 33. Dolan, P. (1997): Modeling valuations for EuroQol health states. In: *Med Care* 35/11–1095–1108

34. Fröschl, Barbara; Bornschein, Bernhard; Brunner-Ziegler, Sophie; Conrads-Frank, Annette; Eisenmann, Alexander; Pertl, Daniela; Gartlehner, Gerald; Grillich, Ludwig; Kaminski, Angela; Mühlberger, Nikolai; Schnell-Inderst, Petra; Sroczynski, Gaby; Siebert, Uwe; Thaler, Kylie; Wild, Claudia; Wurm, Johannes; Zechmeister, Ingrid; Zsifkovits, Johannes (2012): Methodenhandbuch für Health Technology Assessment, Aufl. 1.2012, Wien: Gesundheit Österreich GmbH / BIQG
35. Furie, K. L.; Goldstein, L. B.; Albers, G. W.; Khatri, P.; Neyens, R.; Turakhia, M. P.; Turan, T. N.; Wood, K. A. (2012): Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 43/12-3442-3453
36. Garcia, D. A.; Lopes, R. D.; Hylek, E. M. (2010): New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. In: *Thromb Haemost* 104/6-1099-1105
37. Garcia, D. A.; Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Thomas, L.; Alexander, J. H.; Hylek, E. M.; Ansell, J.; Hanna, M.; Lanas, F.; Flaker, G.; Commerford, P.; Xavier, D.; Vinereanu, D.; Yang, H.; Granger, C. B. (2013): Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. In: *Am Heart J* 166/3-549-558
38. Giugliano, R. P.; Ruff, C. T.; Braunwald, E.; Murphy, S. A.; Wiviott, S. D.; Halperin, J. L.; Waldo, A. L.; Ezekowitz, M. D.; Weitz, J. I.; Pinar, J.; Ruzyllo, W.; Ruda, M.; Koretsune, Y.; Betcher, J.; Shi, M.; Grip, L. T.; Patel, S. P.; Patel, I.; Hanyok, J. J.; Mercuri, M.; Antman, E. M. (2013): Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (*N Engl J Med* 369. 2093-2104
39. Gomez-Outes, A.; Terleira-Fernandez, A. I.; Calvo-Rojas, G.; Suarez-Gea, M. L.; Vargas-Castrillon, E. (2013): Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. In: *Thrombosis* 2013-640723
40. Goodman, S. G.; Wojdyla, D. M.; Piccini, J. P.; White, H. D.; Paolini, J. F.; Nessel, C. C.; Berkowitz, S. D.; Mahaffey, K. W.; Patel, M. R.; Sherwood, M. W.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Hacke, W.; Singer, D. E.; Hankey, G. J.; Breithardt, G.; Fox, K. A.; Califf, R. M. (2014): Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). In: *J Am Coll Cardiol* 63/9-891-900
41. Granger, Christopher B.; Alexander, John H.; McMurray, John J.V.; Lopes, Renato D.; Hylek, Elaine M.; Hanna, Michael; Al-Khalidi, Hussein R.; Ansell, Jack; Atar, Dan; Avezum, Alvaro; Bahit, Cecilia; Diaz, Rafael; Easton, J. Donald; Ezekowitz, Justin A.; Flaker, Greg; Garcia, David; Gerdal, Margarida; Gersh, Bernard J.; Golitsyn, Sergey; Goto, Shinya; Hermosillo, Antonio G.; Hohnloser, Stefan H.; Horowitz, John; Mohan, Puneet; Jansky, Petr; Lewis, Basil S.; Lopez-Sendon, Jose Luis; Pais, Prem; Parkhomenko, Alexander; Verheugt, Freek W.A.; Zhu, Jun; Wallentin, Lars (2011): Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In: *The New England Journal of Medicine*, 365/11, 981-992

42. Han, S. Y.; Palmeri, S. T.; Broderick, S. H.; Hasselblad, V.; Rendall, D.; Stevens, S.; Tenaglia, A.; Velazquez, E.; Whellan, D.; Wagner, G.; Heitner, J. F. (2013): Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. In: *J Electrocardiol* 46/1–45–50
43. Hankey, G. J.; Patel, M. R.; Stevens, S. R.; Becker, R. C.; Breithardt, G.; Carolei, A.; Diener, H. C.; Donnan, G. A.; Halperin, J. L.; Mahaffey, K. W.; Mas, J. L.; Massaro, A.; Norrving, B.; Nessel, C. C.; Paolini, J. F.; Roine, R. O.; Singer, D. E.; Wong, L.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Hacke, W. (2012): Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. In: *Lancet Neurol* 11/4–315–322
44. Harenberg, J.; Marx, S.; Diener, H. C.; Lip, G. Y.; Marder, V. J.; Wehling, M.; Weiss, C. (2012): Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. In: *Int Angiol* 31/4–330–339
45. Heidbuchel, H.; Verhamme, P.; Alings, M.; Antz, M.; Hacke, W.; Oldgren, J.; Sinnaeve, P.; Camm, A. J.; Kirchhof, P. (2013): European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. In: *Europace* 15/5–625–651
46. Hohnloser, S. H.; Hijazi, Z.; Thomas, L.; Alexander, J. H.; Amerena, J.; Hanna, M.; Keltai, M.; Lanas, F.; Lopes, R. D.; Lopez-Sendon, J.; Granger, C. B.; Wallentin, L. (2012): Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. In: *Eur Heart J* 33/22–2821–2830
47. Hohnloser, Stefan H.; Camm, A. John (2013): Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. In: *Europace* 15/10–1407–1411
48. Hollands, J. M.; Gowan, M.; Riney, J. N.; Deal, E. N.; Kates, A. M. (2012): Role of new drugs for management of atrial fibrillation. In: *Ann Pharmacother* 46/12–1656–1670
49. Huber, K.; Connolly, S. J.; Kher, A.; Christory, F.; Dan, G. A.; Hatala, R.; Kiss, R. G.; Meier, B.; Merkely, B.; Pieske, B.; Potpara, T.; Stepinska, J.; Klun, N. V.; Vinereanu, D.; Widimsky, P. (2013): Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. In: *Int J Clin Pract* 67/6–516–526
50. Huisman, M. V.; Lip, G. Y.; Diener, H. C.; Dubner, S. J.; Halperin, J. L.; Ma, C. S.; Rothman, K. J.; Teutsch, C.; Zint, K.; Ackermann, D.; Clemens, A.; Bartels, D. B. (2014): Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. In: *Am Heart J* 167/3–329–334
51. Joppi, R.; Cinconze, E.; Mezzalana, L.; Pase, D.; Poggiani, C.; Rossi, E.; Pengo, V. (2013): Hospitalized patients with atrial fibrillation compared to those included in recent trials on novel oral anticoagulants: a population-based study. In: *Eur J Intern Med* 24/4–318–323
52. José M^a Alegret Colomé, Xavier Viñolas Prat, Antoni Martínez-Rubio, Luis Tercedor Sánchez, M. Luisa Fidalgo Andrés, César Romero Menor, Antonio Asso Abadía; Ángel

Grande Ruiz de la (2013): ¿INFLUYE EL PERFIL DE RIESGO EMBÓLICO O HEMORRÁGICO EN LA SELECCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE? DATOS DEL REGISTRO CARDIOVERSE. In:

53. Kopecky, S. (2012): New anticoagulants for stroke prophylaxis in atrial fibrillation: assessing the impact on medication adherence. In: *Am J Cardiovasc Drugs* 12/5–287–294
54. Lee, S.; Monz, B. U.; Clemens, A.; Brueckmann, M.; Lip, G. Y. (2012): Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. In: *BMJ Open* 2/6
55. Lip, G. Y. (2011): Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. In: *J Thromb Haemost* 9 Suppl 1–344–351
56. Lip, G. Y.; Nieuwlaat, R.; Pisters, R.; Lane, D. A.; Crijns, H. J. (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. In: *Chest* 137/2–263–272
57. Lip, G. Y.; Ramsay, S. G. (2012): Insights from the RCPE UK Consensus Conference on approaching the comprehensive management of atrial fibrillation. In: *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10/6–697–700
58. Mahaffey, K. W.; Stevens, S. R.; White, H. D.; Nessel, C. C.; Goodman, S. G.; Piccini, J. P.; Patel, M. R.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Hacke, W.; Singer, D. E.; Hankey, G. J.; Califf, R. M.; Fox, K. A. A.; Breithardt, G. (2014): Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: Results from the ROCKET AF trial (*Eur Heart J* 35. 233–241)
59. Mahaffey, K. W.; Wojdyla, D.; Hankey, G. J.; White, H. D.; Nessel, C. C.; Piccini, J. P.; Patel, M. R.; Berkowitz, S. D.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Singer, D. E.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Breithardt, G.; Hacke, W. (2013): Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial (*Annals of Internal Medicine* 158. 861–868)
60. Matchar, D. B.; Jacobson, A.; Dolor, R.; Edson, R.; Uyeda, L.; Phibbs, C. S.; Vertrees, J. E.; Shih, M. C.; Holodniy, M.; Lavori, P. (2010): Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. In: *N Engl J Med* 363/17–1608–1620
61. Mattle, Heinrich; Mumenthaler, Marco (2012): *Neurologie*: Georg Thieme Verlag
62. Med, Journal (2014): Zulassungsantrag für Edoxaban zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und zur Behandlung und Prävention rezidivierender venöser Thromboembolien bei EMA eingereicht [Online]. <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=42215> [Zugriff am 10.10.2014].
63. Miller, C. S.; Grandi, S. M.; Shimony, A.; Fillion, K. B.; Eisenberg, M. J. (2012): Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)

versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: American Journal of Cardiology 110/3–453–460

64. Mitchell, S. A.; Simon, T. A.; Raza, S.; Jakouloff, D.; Orme, M. E.; Lockhart, I.; Drost, P. (2013): The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. In: Clin Appl Thromb Hemost 19/6–619–631
65. Monz, B. U.; Connolly, S. J.; Korhonen, M.; Noack, H.; Pooley, J. (2013): Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health-related quality of life: results from an RE-LY sub-study. In: Int J Cardiol 168/3–2540–2547
66. Österreichische Gesellschaft für Neurologie (2014): Schlaganfall [Online]. <http://www.oegn.at/patientenweb/index.php?page=schlaganfall> [Zugriff am 8.1.2014].
67. Österreichischer Apotheker Verlag (2014): Austria Codex. Spezialitäten Informationssystem (SIS), Informationen über alle in Österreich zugelassenen Arzneispezialitäten.
68. Patel, Manesh R.; Mahaffey, Kenneth W.; Garg, Jyotsna; Pan, Guohua; Singer, Daniel E.; Hacke, Werner; Breithardt, Günter; Halperin, Jonathan L.; Hankey, Graeme J.; Piccini, Jonathan P.; Becker, Richard C.; Nessel, Christopher C.; Paolini, John F.; Berkowitz, Scott D.; Fox, Keith A.A.; Califf, Robert M.; and the ROCKET AF Steering Committee (2011): Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. In: The New England Journal of Medicine, 365/10, 883–891
69. Pisters, R.; Lane, D. A.; Nieuwlaat, R.; de Vos, C. B.; Crijns, H. J.; Lip, G. Y. (2010): A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. In: Chest 138/5–1093–1100
70. Providencia, Rui; Albenque, Jean-Paul; Combes, Stephane; Bouzeman, Abdeslam; Casteigt, Benjamin; Combes, Nicolas; Narayanan, Kumar; Marijon, Eloi; Boveda, Serge (2014): Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. In: Heart 100/4–324–335
71. Reilly, P. A.; Lehr, T.; Haertter, S.; Connolly, S. J.; Yusuf, S.; Eikelboom, J. W.; Ezekowitz, M. D.; Nehmiz, G.; Wang, S.; Wallentin, L. (2014): The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). In: J Am Coll Cardiol 63/4–321–328
72. Research Unit „EBM Review Center“ (2013): Selbstmanagement der oralen Antikoagulation – Evidenz und Ist-Analyse in Österreich. 1.1. Aufl.: Research Unit „EBM Review Center“ / Medizinische Universität Graz im Auftrag des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger
73. Ruff, C. T.; Giugliano, R. P.; Braunwald, E.; Hoffman, E. B.; Deenadayalu, N.; Ezekowitz, M. D.; Camm, A. J.; Weitz, J. I.; Lewis, B. S.; Parkhomenko, A.; Yamashita, T.; Antman, E. M. (2014): Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in

patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. In: *Lancet* 383/9921–955–962

74. Sardar, P.; Nairouz, R.; Chatterjee, S.; Wetterslev, J.; Ghosh, J.; Aronow, W. S. (2014): Meta-analysis of risk of stroke or transient ischemic attack with dabigatran for atrial fibrillation ablation. In: *Am J Cardiol* 113/7–1173–1177
75. Sawicki, P. T. (1999): A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. In: *Jama* 281/2–145–150
76. Shurrab, M.; Morillo, C. A.; Schulman, S.; Kansal, N.; Danon, A.; Newman, D.; Lashevsky, I.; Healey, J. S.; Crystal, E. (2013): Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. In: *Can J Cardiol* 29/10–1203–1210
77. Sie, P.; Samama, C. M.; Godier, A.; Rosencher, N.; Steib, A.; Llau, J. V.; Van der Linden, P.; Pernod, G.; Lecompte, T.; Gouin-Thibault, I.; Albaladejo, P. (2011): Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. In: *Arch Cardiovasc Dis* 104/12–669–676
78. Siebenhofer-Kroitzsch, Andrea; Jeitler, Klaus; Horvath, Karl; Habacher, Wolfgang; Schmidt, Louise; Semlitsch, Thomas (2014): Selbstmanagement der oralen Antikoagulation – Evidenz und Ist-Analyse in Österreich. In: *Deutsches Ärzteblatt* 111/6, 83–91
79. Spall, H. G.; Wallentin, L.; Yusuf, S.; Eikelboom, J. W.; Nieuwlaet, R.; Yang, S.; Kabali, C.; Reilly, P. A.; Ezekowitz, M. D.; Connolly, S. J. (2012): Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial (*Circulation* 126. 2309–2316
80. Steinberg, B. A.; Hasselblad, V.; Atwater, B. D.; Bahnson, T. D.; Washam, J. B.; Alexander, J. H.; Daubert, J. P.; Piccini, J. P. (2013): Dabigatran for periprocedural anticoagulation following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. In: *J Interv Card Electrophysiol* 37/3–213–221
81. Stollberger, C.; Finsterer, J. (2013): Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. In: *Drugs Aging* 30/12–949–958
82. Testa, L.; Agnifili, M.; Latini, R. A.; Mattioli, R.; Lanotte, S.; De Marco, F.; Oreglia, J.; Latib, A.; Pizzocri, S.; Laudisa, M. L.; Brambilla, N.; Bedogni, F. (2012): Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. In: *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 105/10–949–957
83. VFA – Die forschenden Pharma-Unternehmen (2014): Schlaganfälle, Thrombosen und Embolien: Besser vorbeugen [Online]. <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/anti-thrombotika.html> [Zugriff am 10.10.2014].

84. Wagner, Hans-Otto; Liesenfeld, Alexander (2013): DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern). DEGAM
85. Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Hanna, M.; Thomas, L.; Hellkamp, A.; Nepal, S.; Hylek, E. M.; Al-Khatib, S. M.; Alexander, J. H.; Alings, M.; Amerena, J.; Ansell, J.; Aylward, P.; Bartunek, J.; Commerford, P.; De Caterina, R.; Erol, C.; Harjola, V. P.; Held, C.; Horowitz, J. D.; Huber, K.; Husted, S.; Keltai, M.; Lanas, F.; Lisheng, L.; McMurray, J. J.; Oh, B. H.; Rosenqvist, M.; Ruzyllo, W.; Steg, P. G.; Vinereanu, D.; Xavier, D.; Granger, C. B. (2013): Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. In: *Circulation* 127/22-2166-2176
86. Wallentin, L.; Yusuf, S.; Ezekowitz, M. D.; Alings, M.; Flather, M.; Franzosi, M. G.; Pais, P.; Dans, A.; Eikelboom, J.; Oldgren, J.; Pogue, J.; Reilly, P. A.; Yang, S.; Connolly, S. J. (2010): Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial (*Lancet* 376. 975-983
87. WHO (2012): ICD-10-GM 2012. International Classification of Diseases 10th Revision. German Modification.
88. Winkle, Roger A.; Mead, Hardwin R.; Engel, Gregory; Kong, Melissa H.; Patrawala, Rob A. (2014): Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. In: *Europace* /16, 1443-1449

9 Anhang

9.1 Suchstrategien für systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines

Tabelle 9.1:

Suchstrategie PubMed: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines

#208 Search (#207), Filters: Humans; English; German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Guideline, Systematic Reviews;502

#207 Search (#206) AND #205 3498

#206 Search (((#204) OR #203) OR #202) OR #176) OR #201 139295

#205Search (((((Vorhofflimmern[tw])) OR (atrial fibrillation[tw])) OR "Atrial Fibrillation"[Mesh])) AND (((((((("Stroke/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism and Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Cerebral Infarction/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism/prevention and control"[Mesh])) OR (((((((((((Hirnfarkt[tw])) OR (zerebrale Thrombose[tw])) OR (zerebrale Embolie[tw])) OR (Schlaganfall[tw])) OR (cerebrovascular embolism[tw])) OR (cerebrovascular thrombosis[tw])) OR (cerebral infarction[tw])) OR (cerebrovascular infarction[tw])) OR (cerebral thrombosis[tw])) OR (cerebral embolism[tw])) OR (stroke[tw]))))

AND (((((((Prophylaxe[tw])) OR (Prävention[tw])) OR (prophylax*[tw])) OR (preventive therap*[tw])) OR (preventive measure*[tw])) OR (prevention[tw])))) 5332

#204Search (((((((((((antithrombot* AND drug*[tw])) OR (antithrombot* AND therap*[tw])) OR (Antithrombot* AND Medikament*[tw])) OR (Antithrombot* AND Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombotische Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombot* AND Therapie[tw])) OR (antikoagulan*[tw])) OR (Antikoagulation[tw])) OR (antithrombot* AND agent*[tw])) OR (anticoagulant agent*[tw])) OR (anticoagulant*[tw])) OR (anticoagulation[tw])) OR ("Anticoagulants"[Mesh]) 96954

#203Search (((((((((((factor iia Inhibitor*[tw])) OR (Faktor Ila Inhibitor*[tw])) OR (Faktor Ila Hemmer[tw])) OR (Thrombininhibitor[tw])) OR (Thrombin Hemmer[tw])) OR (Thrombinhemmer[tw])) OR (thrombin inhibitor[tw])) OR (2a inhibitor[tw])) OR (Ila inhibitor[tw])) OR (Factor 2a inhibitor[tw])) OR (Factor Ila inhibitor[tw])) OR ("Thrombin/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 5208

#202Search (((((((Xa Hemmer[tw])) OR (Faktor Xa Inhibitor*[tw])) OR (Faktor Xa Hemmer[tw])) OR (Xa inhibitor*[tw])) OR (Factor Xa inhibitor*[tw])) OR ("Factor Xa/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 2873

#176Search (((Vitamin K antagonist*[tw])) OR (vitamin K inhibitor*[tw])) OR (Vitamin K[tw])) OR ("Vitamin K/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 16353

#201 Search (((((((Thrombozytenfunktionshemmer[tw])) OR (Thrombozytenaggregationshemmer[tw])) OR (Platelet Aggregation Inhibitor*[tw])) OR (anti-platelet*[tw])) OR (antiplatelet*[tw])) OR ("Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) 36979

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.2:

Suchstrategie Cochrane Library: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines

#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	918
#2	MeSH descriptor: [Intracranial Embolism and Thrombosis] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	89
#3	MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	58
#4	MeSH descriptor: [Intracranial Thrombosis] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	6
#5	MeSH descriptor: [Intracranial Embolism] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	59
#6	prevention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42112
#7	preventive therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1795
#8	preventive measure*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1673
#9	prophylax*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13439
#10	Prävention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#11	#10 or #9 or #8 or #7 or #6	53605
#12	cerebr* embolism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	425
#13	cerebr* thrombos*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	511
#14	cerebr* infarction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2951
#15	zerebrale Thrombose:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	zerebrale Embolie:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	Schlaganfall:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#18	Hirnfarkt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#19	stroke:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22365
#20	#19 or #18 or #17 or #16 or #15 or #14 or #13 or #12	24613
#21	#20 and #11	2548
#22	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	990
#23	#22 or #21	3094
#24	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	2482
#25	atrial fibrillation*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4202
#26	Vorhofflimmern:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#27	#24 or #25 or #26	4202
#28	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3704
#29	anticoagulant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5322

#30	anticoagulation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1954
#31	anticoagulant agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1269
#32	Antikoagulation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#33	antikoagulan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#34	antithrombot* drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	550
#35	antithrombot* therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	632
#36	Antithrombot* Medikament*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#37	Antithrombot* Arzneimittel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#38	#37 or #36 or #35 or #34 or #33 or #32 or #31 or #30 or #29 or #28	6665
#39	MeSH descriptor: [Vitamin K] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	94
#40	"Vitamin K":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	713
#41	"vitamin K" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	98
#42	"Vitamin K" antagonist*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174
#43	#42 or #41 or #40 or #39	713
#44	MeSH descriptor: [Thrombin] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	95
#45	Factor "IIa" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#46	"IIa" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
#47	Factor "2a" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#48	"2a" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#49	thrombin inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	770
#50	Thrombinhemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#51	Thrombininhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#52	Faktor "IIa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#53	Faktor "IIa" Inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#54	#53 or #52 or #51 or #50 or #49 or #48 or #47 or #46 or #45 or #44 or 62	35806
#55	MeSH descriptor: [Factor Xa] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	203
#56	factor "Xa" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	286
#57	"Xa" inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	296
#58	Faktor "Xa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#59	Faktor "Xa" Inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#60	"Xa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

#61	"IIa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#62	#60 or #59 or #58 or #57 or #56 or #55	389
#63	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	2957
#64	Platelet Aggregation Inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3368
#65	Antiplatelet Agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	666
#66	Anti-platelet Agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#67	Thrombozytenaggregationshemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#68	Thrombozytenfunktionshemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#69	#68 or #67 or #66 or #65 or #64 or #63	3751
#70	#69 or #62 or #54 or #43 or #38	44969
#71	#70 and #27 and #23	374
#72	#71, Filter Review, HTA	53

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.3:

Suchstrategie CRD: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Guidelines

1	MeSH DESCRIPTOR Stroke EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	258
2	MeSH DESCRIPTOR Intracranial Embolism and Thrombosis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	10
3	MeSH DESCRIPTOR Cerebral Infarction EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	4
4	MeSH DESCRIPTOR Intracranial Thrombosis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	0
5	MeSH DESCRIPTOR Intracranial Embolism EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	8
6	(stroke):TI	959
7	(cerebr* embolism):TI	0
8	(cerebr* infarction):TI	15
9	(cerebr* thrombos*):TI	0
10	(Schlaganfall):TI	1
11	(zerebrale Embolie):TI	0
12	(zerebrale Thrombose):TI	0
13	(Hirnfarkt):TI	0
14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	974
15	(Prophylax*):TI	737
16	(prevention):TI	2582
17	(preventive measure*):TI	7
18	(preventive therap*):TI	15
19	(Prävention):TI	0
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3316
21	#14 AND #20	141
22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #21	329
23	(atrial fibrillation):TI	436
24	(Vorhofflimmern):TI	0
25	MeSH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES	452
26	#23 OR #24 OR #25	480
27	#22 AND #26	91
28	MeSH DESCRIPTOR Anticoagulants EXPLODE ALL TREES	737
29	(anticoagulation):TI	140
30	(anticoagulant*):TI	148
31	(antithrombot* agent*):TI	3
32	(Antikoagulation):TI	0
33	(antikoagulan*):TI	0
34	(Antithrombot* Therap*):TI	16
35	(Antithrombot* Arzneimittel):TI	0
36	(Antithrombot* Medikament*):TI	0
37	(antithrombot* drug):TI	2
38	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	792
39	MeSH DESCRIPTOR Vitamin K EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER AI	32
40	(Vitamin K antagonist*):TI	22
41	(vitamin K inhibitor*):TI	0
42	(Vitamin K):TI	42
43	#39 OR #40 OR #41 OR #42	62
44	MeSH DESCRIPTOR Thrombin EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER AI	5
45	(Factor IIa inhibitor):TI	0
46	(Factor 2a inhibitor):TI	0
47	(IIa inhibitor):TI	0
48	(2a inhibitor):TI	0
49	(thrombin inhibitor):TI	0
50	(Thrombinhemmer):TI	0
51	(Thrombininhibitor):TI	0
52	(Faktor IIa Hemmer):TI	0

53	(Faktor IIa Inhibitor):TI	0
54	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	5
55	MeSH DESCRIPTOR Factor Xa EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER AI	13
56	(Factor Xa inhibitor*):TI	9
57	(Xa inhibitor*):TI	9
58	(Faktor Xa Hemmer):TI	0
59	(Xa Hemmer):TI	0
60	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	20
61	MeSH DESCRIPTOR Platelet Aggregation Inhibitors EXPLODE ALL TREES	434
62	(Platelet Aggregation Inhibitor*):TI	1
63	(Antiplatelet Agent*):TI	25
64	(Anti-platelet Agent*):TI	1
65	(Thrombozytenfunktionshemmer):TI	0
66	(Thrombozytenaggregationshemmer):TI	0
67	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	444
68	#38 OR #43 OR #54 OR #60 OR #67	1199
69	#27 AND #68	65

Quelle und Darstellung: GÖG

9.2 Suchstrategien für Primärstudien

Tabelle 9.4:

Suchstrategie PubMed: Primärstudien

```
#36 Search (((((((((((((((antithrombot* AND drug*[tw])) OR (antithrombot* AND therap*[tw])) OR (Antithrombot* AND
Medikament*[tw])) OR (Antithrombot* AND Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombotische Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombot*
AND Therapie[tw])) OR (antikoagulan*[tw])) OR (Antikoagulation[tw])) OR (antithrombot* AND agent*[tw])) OR (anticoagulant
agent*[tw])) OR (anticoagulant*[tw])) OR (anticoagulation[tw])) OR ("Anticoagulants"[Mesh])) OR (((((((((((factor iia
Inhibitor*[tw])) OR (Faktor IIa Inhibitor*[tw])) OR (Faktor IIa Hemmer[tw])) OR (Thrombininhibitor[tw])) OR (Thrombin
Hemmer[tw])) OR (Thrombinhemmer[tw])) OR (thrombin inhibitor*[tw])) OR (2a inhibitor*[tw])) OR (IIa inhibitor*[tw])) OR
(Faktor 2a inhibitor*[tw])) OR (Faktor IIa inhibitor*[tw])) OR ("Thrombin/antagonists and inhibitors"[Mesh])) OR (((((((Xa
Hemmer[tw])) OR (Faktor Xa Inhibitor*[tw])) OR (Faktor Xa Hemmer[tw])) OR (Xa inhibitor*[tw])) OR (Factor Xa inhibitor*[tw]))
OR ("Factor Xa/antagonists and inhibitors"[Mesh])) OR (((((((Vitamin K antagonist*[tw])) OR (vitamin K inhibitor*[tw])) OR
(Vitamin K[tw])) OR ("Vitamin K/antagonists and inhibitors"[Mesh])) OR (((((((Thrombozytenfunktionshemmer[tw])) OR
(Thrombozytenaggregationshemmer[tw])) OR (Platelet Aggregation Inhibitor*[tw])) OR (anti-platelet*[tw])) OR (antiplate-
let*[tw])) OR ("Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh])))) AND (((((((((((((((Vorhofflimmern[tw]) OR (atrial fibrillation*[tw]) OR "Atrial
Fibrillation"[Mesh])) AND (((((((("Stroke/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism and Throm-
bosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Cerebral Infarction/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Throm-
bosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism/prevention and control"[Mesh])) OR (((((((((((Hirnin-
farkt[tw])) OR (zerebrale Thrombose[tw])) OR (zerebrale Embolie[tw])) OR (Schlaganfall[tw])) OR (cerebrovascular embo-
lism[tw])) OR (cerebrovascular thrombos*[tw])) OR (cerebral infarction*[tw])) OR (cerebrovascular infarction*[tw])) OR
(cerebral thrombos*[tw])) OR (cerebral embolism[tw])) OR (stroke[tw])) AND (((((((Prophylaxe[tw])) OR (Prävention[tw])) OR
(prophylax*[tw])) OR (preventive therap*[tw])) OR (preventive measure*[tw])) OR (prevention[tw])))) AND
(("2012/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) NOT (((((((((((((((an-
tithrombot* AND drug*[tw])) OR (antithrombot* AND therap*[tw])) OR (Antithrombot* AND Medikament*[tw])) OR
(Antithrombot* AND Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombotische Arzneimittel[tw])) OR (Antithrombot* AND Therapie[tw])) OR
(antikoagulan*[tw])) OR (Antikoagulation[tw])) OR (antithrombot* AND agent*[tw])) OR (anticoagulant agent*[tw])) OR
(anticoagulant*[tw])) OR (anticoagulation[tw])) OR ("Anticoagulants"[Mesh])) OR (((((((((((factor iia Inhibitor*[tw])) OR (Faktor
IIa Inhibitor*[tw])) OR (Faktor IIa Hemmer[tw])) OR (Thrombininhibitor[tw])) OR (Thrombin Hemmer[tw])) OR (Thrombinhem-
mer[tw])) OR (thrombin inhibitor*[tw])) OR (2a inhibitor*[tw])) OR (IIa inhibitor*[tw])) OR (Factor 2a inhibitor*[tw])) OR (Faktor
IIa inhibitor*[tw])) OR ("Thrombin/antagonists and inhibitors"[Mesh])) OR (((((((Xa Hemmer[tw])) OR (Faktor Xa Inhibitor*[tw]))
OR (Faktor Xa Hemmer[tw])) OR (Xa inhibitor*[tw])) OR (Factor Xa inhibitor*[tw])) OR ("Factor Xa/antagonists and inhibi-
tors"[Mesh])) OR (((((((Vitamin K antagonist*[tw])) OR (vitamin K inhibitor*[tw])) OR (Vitamin K[tw])) OR ("Vitamin K/antagonists
and inhibitors"[Mesh])) OR (((((((Thrombozytenfunktionshemmer[tw])) OR (Thrombozytenaggregationshemmer[tw])) OR
(Platelet Aggregation Inhibitor*[tw])) OR (anti-platelet*[tw])) OR (antiplatelet*[tw])) OR ("Platelet Aggregation Inhibi-
```

tors"[Mesh])) AND (((Vorhofflimmern[tw]) OR (atrial fibrillation*[tw]) OR "Atrial Fibrillation"[Mesh])) AND (((((((("Stroke/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism and Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Cerebral Infarction/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism/prevention and control"[Mesh])) OR (((((((((((Hirnfarkt[tw])) OR (zerebrale Thrombose[tw])) OR (zerebrale Embolie[tw])) OR (Schlaganfall[tw])) OR (cerebrovascular embolism[tw])) OR (cerebrovascular thrombos*[tw])) OR (cerebral infarction*[tw])) OR (cerebrovascular infarction*[tw])) OR (cerebral thrombos*[tw])) OR (cerebral embolism[tw])) OR (stroke[tw])) AND (((((((Prophylaxe[tw])) OR (Prävention[tw])) OR (prophylax*[tw])) OR (preventive therap*[tw])) OR (preventive measure*[tw])) OR (prevention[tw])))) AND ((systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Corrected and Republished Article; Evaluation Studies; Multicenter Study; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Published Erratum; Randomized Controlled Trial; Retracted Publication; Retraction of Publication; Validation Studies 181

#31 Search (#28) NOT #29 733

#28 Search (#16) AND #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31; Humans; English; German 852

#29 Search (#16) AND #19 Filters: Systematic Reviews; Practice Guideline; Meta-Analysis; Guideline; Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31; Humans; English; German 119

#27 Search (#16) AND #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31; Humans; English 811

#26 Search (#16) AND #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31; Humans 936

#25 Search (#16) AND #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31 1223

#23 Search (#16) AND #19 Filters: Humans; English; German 2785

#22 Search (#16) AND #19 Filters: Humans; English 2642

#21 Search (#16) AND #19 Filters: Humans 3071

#19 Search (#18) AND #13 4519

#18 Search (Vorhofflimmern[tw]) OR (atrial fibrillation*[tw]) OR "Atrial Fibrillation"[Mesh] 47889

#16 Search (#2 OR #15 OR #5 OR #6 OR #7) 140611

#7 Search (((((((Thrombozytenfunktionshemmer[tw]) OR (Thrombozytenaggregationshemmer[tw]) OR (Platelet Aggregation Inhibitor*[tw]) OR (anti-platelet*[tw]) OR (antiplatelet*[tw]) OR ("Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) 37307

#6 Search (((((((Vitamin K antagonist*[tw]) OR (vitamin K inhibitor*[tw]) OR (Vitamin K[tw]) OR ("Vitamin K/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 16549

#5 Search (((((((Xa Hemmer[tw]) OR (Faktor Xa Inhibitor*[tw]) OR (Faktor Xa Hemmer[tw]) OR (Xa inhibitor*[tw]) OR (Factor Xa inhibitor*[tw]) OR ("Factor Xa/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 2907

#15 Search (((((((((((factor iia Inhibitor*[tw]) OR (Faktor IIa Inhibitor*[tw]) OR (Faktor IIa Hemmer[tw]) OR (Thrombininhibitor[tw]) OR (Thrombin Hemmer[tw]) OR (Thrombinhemmer[tw]) OR (thrombin inhibitor*[tw]) OR (2a inhibitor*[tw]) OR (IIa inhibitor*[tw]) OR (Factor 2a inhibitor*[tw]) OR (Factor IIa inhibitor*[tw]) OR ("Thrombin/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 6195

#2 Search (((((((((((antithrombot* AND drug*[tw]) OR (antithrombot* AND therap*[tw]) OR (Antithrombot* AND Medikament*[tw]) OR (Antithrombot* AND Arzneimittel[tw]) OR (Antithrombotische Arzneimittel[tw]) OR (Antithrombot* AND Therapie[tw]) OR (antikoagulan*[tw]) OR (Antikoagulation[tw]) OR (antithrombot* AND agent*[tw]) OR (anticoagulant agent*[tw]) OR (anticoagulant*[tw]) OR (anticoagulation[tw]) OR ("Anticoagulants"[Mesh]) 97654

#13 Search (((((((("Stroke/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism and Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Cerebral Infarction/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Thrombosis/prevention and control"[Mesh])) OR ("Intracranial Embolism/prevention and control"[Mesh])) OR (((((((((((Hirnfarkt[tw])) OR (zerebrale Thrombose[tw]) OR (zerebrale Embolie[tw]) OR (Schlaganfall[tw])) OR (cerebrovascular embolism[tw]) OR (cerebrovascular thrombos*[tw]) OR (cerebral infarction*[tw]) OR (cerebrovascular infarction*[tw]) OR (cerebral thrombos*[tw]) OR (cerebral embolism[tw]) OR (stroke[tw])) AND (((((((Prophylaxe[tw]) OR (Prävention[tw]) OR (prophylax*[tw]) OR (preventive therap*[tw]) OR (preventive measure*[tw]) OR (prevention[tw])) 29714

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.5:

Suchstrategie Cochrane Library: Primärstudien

#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	968
#2	MeSH descriptor: [Intracranial Embolism and Thrombosis] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	94
#3	MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	58
#4	MeSH descriptor: [Intracranial Thrombosis] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	6
#5	MeSH descriptor: [Intracranial Embolism] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control – PC]	64
#6	prevention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41822
#7	preventive therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1841
#8	preventive measure*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1774
#9	prophylax*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13569
#10	Prävention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#11	#10 or #9 or #8 or #7 or #6	53803
#12	cerebr* embolism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	451
#13	cerebr* thrombos*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	539
#14	cerebr* infarction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3068
#15	zerebrale Thrombose:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	zerebrale Embolie:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	Schlaganfall:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#18	Hirnininfarkt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#19	stroke:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23350
#20	#19 or #18 or #17 or #16 or #15 or #14 or #13 or #12	25669
#21	#20 and #11	2643
#22	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1045
#23	#22 or #21	3221
#24	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	2651
#25	atrial fibrillation*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4490
#26	Vorhofflimmern:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#27	#24 or #25 or #26	4490
#28	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3851
#29	anticoagulant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5472
#30	anticoagulation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2024
#31	anticoagulant agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1230
#32	Antikoagulation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#33	antikoagulan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#34	antithrombot* drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	539
#35	antithrombot* therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	636
#36	Antithrombot* Medikament*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#37	Antithrombot* Arzneimittel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#38	#37 or #36 or #35 or #34 or #33 or #32 or #31 or #30 or #29 or #28	6872
#39	MeSH descriptor: [Vitamin K] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	97
#40	"Vitamin K":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	756
#41	"vitamin K" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	101
#42	"Vitamin K" antagonist*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	192
#43	#42 or #41 or #40 or #39	756
#44	MeSH descriptor: [Thrombin] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	97
#45	Factor "IIa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55
#46	"IIa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	150
#47	Factor "IIa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#48	"IIa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	189
#49	thrombin inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	808
#50	Thrombinhemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#51	Thrombininhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

#52	Faktor "IIa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#53	Faktor "IIa" Inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#54	#53 or #52 or #51 or #50 or #49 or #48 or #47 or #46 or #45 or #44 or 62	37965
#55	MeSH descriptor: [Factor Xa] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors – AI]	214
#56	factor "Xa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	310
#57	"Xa" inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	323
#58	Faktor "Xa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#59	Faktor "Xa" Inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#60	"Xa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#61	"IIa" Hemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#62	#60 or #59 or #58 or #57 or #56 or #55	417
#63	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	3038
#64	Platelet Aggregation Inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3446
#65	Antiplatelet Agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	691
#66	Anti-platelet Agent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	98
#67	Thrombozytenaggregationshemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#68	Thrombozytenfunktionshemmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#69	#68 or #67 or #66 or #65 or #64 or #63	3849
#70	#69 or #62 or #54 or #43 or #38	47378
#71	#70 and #27 and #23	401
#72	#71, Filter Trials, Methods Studies from 2012 to 2014	112

Quelle und Darstellung: GÖG

9.3 Nicht beschaffbare Volltexte

Tabelle 9.6:
Nicht beschaffbare Volltexte

Referenz	Zuordnung
Adam, S. S.; McDuffie, J. R.; Ortel, T. L.; Nagi, A.; Williams, J. W. (2012): VA Evidence-based Synthesis Program Reports. In: Comparative Effectiveness of Warfarin and Newer Oral Anticoagulants for the Long-Term Prevention and Treatment of Arterial and Venous Thromboembolism. Washington (DC): Department of Veterans Affairs	Systematische Übersichtsarbeit
Boussier, M. G.; Bouthier, J.; Büller, H. R.; Cohen, A. T.; Crijns, H.; Davidson, B. L.; Halperin, J.; Hankey, G.; Levy, S.; Pengo, V.; Prandoni, P.; Prins, M. H.; Tomkowski, W.; Torp-Pedersen, C.; Thorp-Pedersen, C.; Wyse, D. G. (2008): Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial (Lancet 371. 315–321	Primärstudie
Cullen, M. W.; Kim, S.; Piccini, J. P., Sr.; Ansell, J. E.; Fonarow, G. C.; Hylek, E. M.; Singer, D. E.; Mahaffey, K. W.; Kowey, P. R.; Thomas, L.; Go, A. S.; Lopes, R. D.; Chang, P.; Peterson, E. D.; Gersh, B. J. (2013): Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. In: Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6/4–461–469	Hintergrund
Deshmukh, A.; Hilleman, D. E.; Del Core, M.; Nair, C. K. (2013): Antithrombotic regimens in patients with indication for long-term anticoagulation undergoing coronary interventions–systematic analysis, review of literature, and implications on management. In: Am J Ther 20/6–654–663	Systematische Übersichtsarbeit
Diepen, S.; Hellkamp, A. S.; Patel, M. R.; Becker, R. C.; Breithardt, G.; Hacke, W.; Halperin, J. L.; Hankey, G. J.; Nessel, C. C.; Singer, D. E.; Berkowitz, S. D.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Mahaffey, K. W. (2013): Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF (Circ Heart Fail 6. 740–747	Primärstudie
Fay, M. R.; Montana, C. (2012): What are the differences between physician and patient expectation with regard to the management of atrial fibrillation? In: J R Coll Physicians Edinb 42 Suppl 18–45–54	Hintergrund
Hijazi, Z.; Hohnloser, S. H.; Oldgren, J.; Andersson, U.; Connolly, S. J.; Eikelboom, J. W.; Ezekowitz, M. D.; Reilly, P. A.; Siegbahn, A.; Yusuf, S.; Wallentin, L. (2014): Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis (Circulation 129. 961–970	Primärstudie/ Hintergrund
Hijazi, Z.; Siegbahn, A.; Andersson, U.; Granger, C. B.; Alexander, J. H.; Atar, D.; Gersh, B. J.; Mohan, P.; Harjola, V. P.; Horowitz, J.; Husted, S.; Hylek, E. M.; Lopes, R. D.; McMurray, J. J.; Wallentin, L. (2014): High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. In: Circulation 129/6–625–634	Primärstudie/ Hintergrund
Lee, P. Y.; Han, S. Y.; Miyahara, R. K. (2013): Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care. In: Am J Health Syst Pharm 70/13–1154–1161	Hintergrund
Lip, G. Y.; Kalra, L. (2008): Stroke prevention. In: Clin Evid (Online) 2008	Systematische Übersichtsarbeit
Lip, G. Y. H.; Lane, D. A.; Buller, H.; Apostolakis, S. (2014): Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study (Chest 144. 1839–1847	Hintergrund
Lopes, R. D.; Al-Khatib, S. M.; Wallentin, L.; Yang, H.; Ansell, J.; Bahit, M. C.; Caterina, R.; Dorian, P.; Easton, J. D.; Erol, C.; Ezekowitz, J. A.; Gersh, B. J.; Granger, C. B.; Hohnloser, S. H.; Horowitz, J.; Hylek, E. M.; McMurray, J. J.; Mohan, P.; Vinereanu, D.; Alexander, J. H. (2012): Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial (Lancet 380, 1749–1758	Primärstudie

Referenz	Zuordnung
Mahaffey, K. W.; Hellkamp, A. S.; Patel, M. R.; Hannan, K. L.; Schwabe, K.; Nessel, C. C.; Berkowitz, S. D.; Halperin, J. L.; Hankey, G. J.; Becker, R. C.; Piccini, J. P.; Breithardt, G.; Hacke, W.; Singer, D. E.; Califf, R. M.; Fox, K. A. (2013): End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. In: Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6/4-470-478	Primärstudie/ Hintergrund
Matsushima, N.; Lee, F.; Sato, T.; Weiss, D.; Mendell, J. (2013): Bioavailability and safety of the factor xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects (Clinical Pharmacology in Drug Development 2. 358-366	Hintergrund
Nascimento, T.; Birnie, D. H.; Healey, J. S.; Verma, A.; Joza, J.; Bernier, M. L.; Essebag, V. (2014): Managing novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing device surgery: Canadian survey. In: Can J Cardiol 30/2-231-236	Hintergrund
National Horizon Scanning, Centre (2010): Apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC)	Systematische Übersichtsarbeit
Rasmussen, L. (2012): Long-term Treatment With the Oral Direct Thrombin Inhibitor AZD0837, Compared to Vitamin-K Antagonists, as Stroke Prevention in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and One or More Risk Factors for Stroke and Systemic Embolic Events. A 5-year Follow-up Study (Clinicaltrials.gov.	Primärstudie
Stiefelhagen, P. (2013): [Your patient needs antithrombotic drugs, 7. Averting the risk of stroke: with whom and how?]. In: MMW Fortschr Med 155/13-24	Hintergrund
van Diepen, S.; Hellkamp, A. S.; Patel, M. R.; Becker, R. C.; Breithardt, G.; Hacke, W.; Halperin, J. L.; Hankey, G. J.; Nessel, C. C.; Singer, D. E.; Berkowitz, S. D.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Mahaffey, K. W. (2013): Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. In: Circ Heart Fail 6/4-740-747	Primärstudie
Zalesak, M.; Siu, K.; Francis, K.; Yu, C.; Alvrtsyan, H.; Rao, Y.; Walker, D.; Sander, S.; Miyasato, G.; Matchar, D.; Sanchez, H. (2013): Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. In: Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6/5-567-574	Hintergrund

Quelle und Darstellung: GÖG

9.4 Ökonomische Studien

Tabelle 9.7:

Identifizierte ökonomische Studien

Referenz
Adcock, A. K.; Lee-Iannotti, J. K.; Aguilar, M. I.; Hoffman-Snyder, C. R.; Wingerchuk, D. M.; Wellik, K. E.; Demaerschalk, B. M. (2012a): Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation? A critically appraised topic. In: <i>Neurologist</i> 18/2:102–107
Adcock, A. K.; Lee-Iannotti, J. K.; Aguilar, M. I.; Hoffman-Snyder, C. R.; Wingerchuk, D. M.; Wellik, K. E.; Demaerschalk, B. M. (2012b): Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation? A critically appraised topic (Provisional abstract). <i>Neurologist</i> , 18, 102–107
Aleman, A.; Ioli, P. (2013): Comparative efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (Provisional abstract). <i>Neurologia Argentina</i> , 5, 228–232
Ali, A.; Bailey, C.; Abdelhafiz, A. H. (2012): Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation–cost analysis. In: <i>Age Ageing</i> 41/5:681–684
Amin, A.; Stokes, M.; Wu, N.; Gatt, E.; Makenbaeva, D.; Wiederkehr, D.; Boulanger, L. (2013): Estimated medical cost reductions associated with apixaban in real-world patients with non-valvular atrial fibrillation. In: <i>J Med Econ</i> 16/10:1193–1202
Atay, J. K.; Fiumara, K.; Piazza, G.; Fanikos, J.; Goldhaber, S. Z. (2012): Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. In: <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 18/2:181–184
Bergh, M.; Marais, C. A.; Miller-Janson, H.; Salie, F.; Stander, M. P. (2013): Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation (Provisional abstract). <i>South African Medical Journal</i> , 103, 241–245
Casciano, J. P.; Dotiwala, Z. J.; Martin, B. C.; Kwong, W. J. (2013): The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective (Provisional abstract). <i>Journal of Managed Care Pharmacy</i> , 19, 302–316
Chang, A. M.; Ho, J. C.; Yan, B. P.; Yu, C. M.; Lam, Y. Y.; Lee, V. W. (2013): Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a real patient data analysis in a Hong Kong teaching hospital (Provisional abstract). <i>Clin Cardiol</i> , 36, 280–285
Coyle, D.; Coyle, K.; Cameron, C.; Lee, K.; Kelly, S.; Steiner, S.; Wells, G. A. (2013a): Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. In: <i>Value Health</i> 16/4:498–506
Coyle, D.; Coyle, K.; Cameron, C.; Lee, K.; Kelly, S.; Steiner, S.; Wells, G. A. (2013b): Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation (Provisional abstract). <i>Value in Health</i> , 16, 498–506
Davidson, T.; Husberg, M.; Janzon, M.; Oldgren, J.; Levin, LÅ (2013): Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. <i>Eur Heart J</i> , 34, 177–183
Deitelzweig, S.; Amin, A.; Jing, Y.; Makenbaeva, D.; Wiederkehr, D.; Lin, J.; Graham, J. (2012): Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials (Provisional abstract). <i>J Med Econ</i> , 15, 776–785
Deitelzweig, S.; Amin, A.; Jing, Y.; Makenbaeva, D.; Wiederkehr, D.; Lin, J.; Graham, J. (2013): Medical costs in the US of clinical events associated with oral anticoagulant (OAC) use compared to warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients ≥ 75 and < 75 years of age, based on the ARISTOTLE, RE-LY, and ROCKET-AF trials. In: <i>J Med Econ</i> 16/9:1163–1168
Dorian, P.; Kongnakorn, T.; Phatak, H.; Rublee, D. A.; Kuznik, A.; Lanitis, T.; Liu, L. Z.; Illoeje, U.; Hernandez, L.; Lip, G. Y. (2014): Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (Provisional abstract). <i>Eur Heart J</i> , epub
Gonzalez-Juanatey, J. R.; Alvarez-Sabin, J.; Lobos, J. M.; Martinez-Rubio, A.; Reverter, J. C.; Oyaguez, I.; Gonzalez-Rojas, N.; Becerra, V. (2012a): Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. In: <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed)</i> 65/10:901–910
Gonzalez-Juanatey, J. R.; Alvarez-Sabin, J.; Lobos, J. M.; Martinez-Rubio, A.; Reverter, J. C.; Oyaguez, I.; Gonzalez-Rojas, N.; Becerra, V. (2012b): Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain (Structured abstract). <i>Rev Esp Cardiol</i> , 65, 901–910

Referenz

- Harrington, A. R.; Armstrong, E. P.; Nolan, P. E., Jr.; Malone, D. C. (2013): Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. In: *Stroke* 44/6:1676–1681
- Hesselbjerg, L. J.; Pedersen, H. S.; Asmussen, M. B.; Petersen, K. D. (2013): Is dabigatran considered a cost-effective alternative to warfarin treatment: a review of current economic evaluations worldwide. In: *J Med Econ* 16/7:845–858
- Johnson, S. G. (2009): Improving cost-effectiveness of and outcomes from drug therapy in patients with atrial fibrillation in managed care: role of the pharmacist. In: *J Manag Care Pharm* 15/6 Suppl B:S19–25
- Kamel, H.; Easton, J. D.; Johnston, S. C.; Kim, A. S. (2012a): Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. In: *Neurology* 79/14:1428–1434
- Kamel, H.; Easton, J. D.; Johnston, S. C.; Kim, A. S. (2012b): Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation (Provisional abstract). *Neurology*, 79, 1428–1434
- Kamel, H.; Johnston, S. C.; Easton, J. D.; Kim, A. S. (2012c): Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. In: *Stroke* 43/3:881–883
- Kansal, A. R.; Sharma, M.; Bradley-Kennedy, C.; Clemens, A.; Monz, B. U.; Peng, S.; Roskell, N.; Sorensen, S. V. (2012a): Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. In: *Thromb Haemost* 108/4:672–682
- Kansal, A. R.; Sorensen, S. V.; Gani, R.; Robinson, P.; Pan, F.; Plumb, J. M.; Cowie, M. R. (2012b): Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. In: *Heart* 98/7:573–578
- Kansal, A. R.; Zheng, Y.; Pokora, T.; Sorensen, S. V. (2013): Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. In: *Best Pract Res Clin Haematol* 26/2:225–237
- Kleintjens, J.; Li, X.; Simoens, S.; Thijs, V.; Goethals, M.; Rietzschel, E. R.; Asukai, Y.; Saka, O.; Evers, T.; Faes, P.; Vansieleghem, S.; De Ruyc, M. (2013): Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. In: *Pharmacoeconomics* 31/10:909–918
- Kourlaba, G.; Maniadakis, N.; Andrikopoulos, G.; Vardas, P. (2014): Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention for patients with atrial fibrillation in Greece (Provisional abstract). *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 12, 5
- Krejczyk, M.; Harenberg, J.; Marx, S.; Obermann, K.; Frolich, L.; Wehling, M. (2014): Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. In: *J Thromb Thrombolysis* 37/4:507–523
- Lamy, A.; Tong, W.; Gao, P.; Chrolavicius, S.; Gafni, A.; Yusuf, S.; Connolly, S. J. (2012): The cost of clopidogrel use in atrial fibrillation in the ACTIVE-A trial. In: *Can J Cardiol* 28/1:95–101
- Langkilde, L. K.; Bergholdt Asmussen, M.; Overgaard, M. (2012): Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: applying RE-LY to clinical practice in Denmark (Provisional abstract). *J Med Econ*, 15, 695–703
- Lee, S.; Anglade, M. W.; Meng, J.; Hagstrom, K.; Kluger, J.; Coleman, C. I. (2012a): Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. In: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5/4:472–479
- Lee, S.; Anglade, M. W.; Pham, D.; Pisacane, R.; Kluger, J.; Coleman, C. I. (2012b): Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. In: *Am J Cardiol* 110/6:845–851
- Lee, S.; Mullin, R.; Blazawski, J.; Coleman, C. I. (2012c): Cost-Effectiveness of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *PLoS One*, 7,
- Limone, B. L.; Baker, W. L.; Kluger, J.; Coleman, C. I. (2013a): Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. In: *PLoS One* 8/4:e62183
- Limone, B. L.; Baker, W. L.; Kluger, J.; Coleman, C. I. (2013b): Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models. *PLoS One*, 8,
- Lip, G. Y.; Kongnakorn, T.; Phatak, H.; Kuznik, A.; Lanitis, T.; Liu, L. Z.; Iloeje, U.; Hernandez, L.; Dorian, P. (2014): Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation (Provisional abstract). *Clinical Therapeutics*, 36, 192–210
- Messori, A.; Fadda, V.; Maratea, D.; Trippoli, S. (2013): Dabigatran in atrial fibrillation: incremental benefit over a time horizon of 5 or 10 years. In: *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 14/9:683–685
- Nshimyumukiza, L.; Duplantie, J.; Gagnon, M.; Douville, X.; Fournier, D.; Lindsay, C.; Parent, M.; Milot, A.; Ciguere, Y.; Gagne, C.; Rousseau, F.; Reinharz, D. (2013): Dabigatran versus warfarin under standard or pharmacogenetic-guided management for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a cost/utility analysis using an analytic decision model (Provisional abstract). *Thromb J*, 11,

Referenz

- Pletscher, M.; Plessow, R.; Eichler, K.; Wieser, S. (2013): Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. In: *Swiss Med Wkly* 143/w13732
- Rognoni, C.; Marchetti, M.; Quaglini, S.; Liberato, N. L. (2014a): Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. In: *Clin Drug Investig* 34/1:9–17
- Rognoni, C.; Marchetti, M.; Quaglini, S.; Liberato, N. L. (2014b): Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis (Provisional abstract). *Clin Drug Investig*, 34, 9–17
- Rognoni, C.; Marchetti, M.; Quaglini, S.; Liberato, N. L. (2014c): Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. In: *J Thromb Thrombolysis*
- Singh, S. M.; Micieli, A.; Wijesundera, H. C. (2013): Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. In: *Circulation* 127/24:2414–2423
- von Scheele, B.; Fernandez, M.; Hogue, S. L.; Kwong, W. J. (2013): Review of economics and cost-effectiveness analyses of anticoagulant therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in the US. In: *Ann Pharmacother* 47/5:671–685
- Wu, B.; Kun, L.; Liu, X.; He, B. (2014): Cost-effectiveness of different strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in a health resource-limited setting (Provisional abstract). *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 28, 87–98
- You, J. H.; Tsui, K. K.; Wong, R. S.; Cheng, G. (2012a): Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. In: *PLoS One* 7/6:e39640
- You, J. H.; Tsui, K. K.; Wong, R. S.; Cheng, G. (2012b): Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (Provisional abstract). *PLoS One*, 7,
-

Quelle und Darstellung: GÖG

9.5 Tabellenvorlagen zur Beurteilung des Bias-Risikos

Tabelle 9.8:

Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja		Nein		Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?						
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?						
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?						
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?						
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?						
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?						
METAANALYSEN						
Wurde Publikationsbias beurteilt?						
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?						
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?						
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?						
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel		Hoch		Unklar*
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.9:

Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von RCTs

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?						
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)						
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?						
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?						
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?						
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?						
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?						
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?						
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?						
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?						
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?						
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?						
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?						
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?						
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?						
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering		Mittel		Hoch	
Unklar*						
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.10:

Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von Interventionsstudien

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja		Nein		Unklar			
SELEKTION								
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?								
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?								
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?								
VERGLEICHBARKEIT								
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?								
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?								
ENDPUNKTE								
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art beurteilt?								
Wurden Endpunkte verblindet beurteilt?								
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?								
Wurden Nebenwirkungen der Intervention adäquat erhoben?								
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?								
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?								
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?								
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?								
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?								
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Poweranalyse) durchgeführt?								
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering		Mittel		Hoch		Unklar*	
Kommentare								

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.11:

Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von Beobachtungsstudien

Kriterien zur Beurteilung von Beobachtungsstudien	Ja		Nein		Unklar	
Wurde die Kohorte randomisiert ausgewählt?						
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?						
Wurden alle relevanten prognostischen Faktoren erhoben?						
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?						
War die Studiengröße für die Fragestellung adäquat?						
War der Beobachtungszeitraum adäquat?						
War die Drop-out-Rate (bzw. Nicht-Teilnahmerate) geringer als 20 % ?						
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?						
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch		Unklar*	
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

9.6 Tabellenvorlagen für die Datenextraktion

Tabelle 9.12:

Evidenztabellenvorlage für systematische Übersichtsarbeiten, HTAs und Metaanalysen

Titel	
Journal	
Autor/Autoren	
Fragestellung	
Land	
Studiendesign	
Literatursuche	Datenbanken: Suchzeitraum: Auswertungszeitraum:
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: Ausschlusskriterien:
Interventionen/Maßnahmen	
Endpunkte	
Ergebnisse	
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	
Limitationen	
Sponsoren	
Interessenkonflikt der Studienautoren	
Schlussfolgerungen	
Kommentare	

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.13:
Evidenztabellenvorlage für Primärstudien

Titel	
Journal	
Autor/Autoren	
Fragestellung	
Land	
Studiendesign	
Studiendauer, Follow-up	Studiendauer: Follow-up:
Studiengröße	IG: n = KG: n =
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: Ausschlusskriterien:
Charakteristika der Studienpopulation	
Intervention/Maßnahme	IG: KG:
Endpunkte	
Ergebnisse	
Bias-Risiko unter Berücksichti- gung des Studiendesigns	
Limitationen	
Sponsoren	
Interessenkonflikt der Studienautoren	
Schlussfolgerungen der Studienautoren	
Kommentare	

IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. n = number / Anzahl

Quelle und Darstellung: GÖG

9.7 Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

9.7.1 Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Tabelle 9.14:

Mitchell et al. (2013)⁶⁴ – Evidenz

Titel	The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis
Journal	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis
Autorinnen/Autoren	Mitchell, S. A.; Simon, T. A.; Raza, S.; Jakouloff, D.; Orme, M. E.; Lockhart, I.; Drost, P.
Fragestellung	Untersuchung der relativen Effektivität und Sicherheit der NOAK
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse
Literatursuche	Datenbanken: » Medline in process, Medline, EMBASE, CINAHL, BIOSIS, The Cochrane Library (Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database) » Handsuche: Literaturliste der inkludierten Studien, Studien, die in früheren systematischen Übersichtsarbeiten /Metaanalysen inkludiert waren » Konferenzberichte (European Congress of Cardiology, Joint Working Groups of the European Society of Cardiology, American Heart Association, Heart Rhythm Society, American College of Cardiology) Suchzeitraum: bis Februar 2012; Konferenzen: 2007–2012
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » Studiendesign: prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien, doppel-blind oder open-label, Phase II oder III » Population: ≥ 18 Jahre mit Risiko für Schlaganfall, mit Diagnose leichtes bis mittleres nicht-valvuläres VHF und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall » Interventionen (u. a.): Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Warfarin/VKA, Aspirin, Clopidogrel plus Aspirin, Edoxaban, Ximelagatran » Studien wurden eingeschlossen, wenn sie ≥ 1 der folgenden Endpunkte untersuchten: ischämischen Schlaganfall, Schlaganfall, Schlaganfall und systemische Embolie, hämorrhagischen Schlaganfall, MI, schwere Blutung, leichte Blutung, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Tod, Therapieabbrüche. » Sprache: Englisch Ausschlusskriterien: Pat. mit valvulärem VHF, kürzlichem Schlaganfall, Zustand mit erhöhtem Blutungsrisiko
Endpunkte	Schlaganfall und systemische Embolie, Schlaganfall, systemische Embolie, hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, MI, Mortalität, fataler Schlaganfall, invalidisierender Schlaganfall, nicht-invalidisierender Schlaganfall, Studienabbruch, Intrakranielle Blutung, Schwere Blutung, gastrointestinale Blutung, klinisch relevante nicht-schwere Blutung, Blutung.
Ergebnisse: Studienpool	Primärsuche: 4.596 (4.370 ausgeschlossen) Sekundärsuche: 226 (184 ausgeschlossen) 46 RCTs eingeschlossen; aufgrund von großer Heterogenität Netzwerk-Metaanalyse der 3 Phase-III-Studien, die NOAK mit Warfarin verglichen: ARISTOTLE, ROCKET-AF; RE-LY (Charakteristika der Studien und der Studienpopulationen siehe Tabelle 9.41–Tabelle 9.43)

Ergebnisse: Netzwerk-Metaanalyse – NOAK versus Warfarin (HR (95 % credible intervals); mit * gekennzeichnete Ergebnisse sind signifikant)		Apixaban vs Warfarin		Rivaroxaban vs Warfarin		Dabigatran 150mg vs Warfarin		Dabigatran 110 mg vs Warfarin	
	SAF + SE	0,80* (0,66; 0,95)		0,87 (0,74; 1,03)		0,65* (0,52; 0,81)		0,90 (0,74; 1,11)	
	SAF	0,79* (0,66; 0,95)		0,89 (0,76; 1,07)		0,64* (0,51; 0,81)		0,91 (0,74; 1,12)	
	SE	0,90 (0,44; 1,83)		0,75 0,43; 1,33)		0,65 (0,31; 1,31)		0,71 (0,35; 1,39)	
	Häm. SAF	0,51* (0,35; 0,75)		0,58* (0,38; 0,89)		0,26* (0,13; 0,48)		0,31* (0,16; 0,56)	
	Ischäm. SAF	0,96 (0,77; 1,21)		0,99 0,82; 1,19)		0,76* (0,58; 0,98)		1,12 (0,90; 1,42)	
	MI	0,87 (0,65; 1,17)		0,92 (0,73; 1,16)		1,27 (0,94; 1,73)		1,28 (0,96; 1,74)	
	Mortalität	0,89 (0,80; 1,00)		0,92 (0,82; 1,03)		0,89 (0,78; 01)		0,91 (0,80; 1,04)	
	Fat SAF	0,63* (0,43; 0,93)		0,71 (0,49; 1,03)		0,51* (0,30; 84)		0,68 (0,42; 1,06)	
	Invalid. SAF	0,84 (0,55; 1,26)		0,77 (0,52; 1,16)		0,77 (0,54; 1,09)		1,12 (0,81; 1,53)	
	Nicht-Invalid. SAF	0,87 (0,67; 1,11)		1,02 (0,77; 1,38)		0,64* (0,44; 0,95)		0,87 (0,61; 1,23)	
	ICH	0,41* (0,29; 0,57)		0,71 (0,51; 1,01)		0,42* (0,28; 0,61)		0,30* (0,19; 0,46)	
	Schwere B.	0,69* (0,60; 0,79)		1,04 0,91; 1,20)		0,93 (0,81; 1,07)		0,81* (0,70; 0,93)	
	GI B.	0,89 (0,68; 1,16)		1,45* (1,19; 1,79)		1,46* (1,17; 1,85)		1,08 (0,85; 1,38)	
	Krns B.	0,68* (0,59; 0,79)		1,03 (0,95; 1,12)		–		–	
	Blutung	0,70* (0,67; 0,74)		1,03 (0,96; 1,10)		0,91* (0,85; 0,96)		0,81* (0,76; 0,86)	
	„andere“ schwere B.	0,79* (0,67; 0,92)		1,13 (0,97; 1,33)		1,09 (0,94; 1,27)		0,95 (0,82; 1,11)	
	Therapieabbruch	0,91* (0,86; 0,96)		1,08* (1,01; 1,15)		1,37* (1,26; 1,50)		1,32* (1,21; 1,45)	
Ergebnisse: Netzwerk-Metaanalyse – NOAK versus NOAK (HR (95 % credible intervals); mit * gekennzeichnete Ergebnisse sind signifikant)		A vs D 150	A vs D 110	A vs R	R vs D 150	R vs D 110	D150 vs D110		
	SAF + SE	1,22 (0,92; 1,63)	0,88 (0,67; 1,15)	0,91 (0,71; 1,16)	1,34* (1,02; 1,78)	0,97 (0,75; 1,26)	0,72* (0,58; 0,90)		
	SAF	1,23 (0,91; 1,67)	0,86 (0,66; 1,15)	0,88 (0,68; 1,14)	1,40* (1,05; 1,87)	0,98 (0,75; 1,29)	0,70* (0,55; 0,89)		
	SE	1,39 (0,51; 3,86)	1,27 (0,48; 3,44)	1,19 (0,48; 2,91)	1,16 (0,48; 2,98)	1,06 (0,43; 2,64)	0,92 (0,43; 1,95)		
	Häm. SAF	1,98 (0,94; 4,41)	1,63 (0,82; 3,45)	0,87 (0,49; 1,55)	2,27* (1,07; 5,15)	1,88 (0,92; 4,03)	0,82 (0,38; 1,81)		
	Ischäm. SAF	1,27 (0,91; 1,81)	0,85 (0,62; 1,18)	0,98 (0,73; 1,31)	1,31 (0,95; 1,80)	0,88 (0,65; 1,17)	0,67* (0,53; 0,86)		
	MI	0,69 (0,45; 1,05)	0,68 (0,45; 1,03)	0,95 (0,66; 1,38)	0,72 (0,49; 1,06)	0,72 (0,48; 1, 04)	1,03 (0,77; 1,39)		
	Mortalität	1,01 (0,86; 1,20)	0,98 (0,83; 1,17)	0,97 (0,83; 1,14)	1,04 (0,88; 1,24)	1,01 (0,85; 1,20)	0,97 (0,85; 1,11)		
	Fataler SAF	1,23 (0,65; 2,42)	0,93 (0,52; 1,73)	0,89 (0,52; 1,51)	1, 38 (0,75; 2,64)	1,05 (0,57; 1,95)	0,76 (0,44; 1,31)		
	Invalid. SAF	1,09 (0,64; 1,87)	0,75 (0,45; 1,26)	1,08 (0,61; 1,92)	1, 01 (0,60; 1,73)	0,69 (0,42; 1,16)	0,69* (0,49; 0,97)		

	Nicht-Invalid. SAF	1,34 (0,85; 2,16)	0,99 (0,65; 1,55)	0,85 (0,57; 1,25)	1,59 (0,99; 2,61)	1,18 (0,75; 1,87)	0,74 (0,50; 1,09)
	Intrakranielle Blutung	0,98 (0,60; 1,64)	1,37 (0,81; 2,39)	0,58* (0,36; 0,93)	1,69* (1,02; 2,85)	2,37* (1,38; 4,19)	1,40 (0,86; 2,30)
	Schwere B.	0,74*(0,61; 0,90)	0,86 (0,70; 1,05)	0,66* (0,54; 0,81)	1,12 (0,92; 1,37)	1,29* (1,06; 1,9)	1,16* (1,00; 1,34)
	GI B.	0,60*(0,43; 0,86)	0,82 (0,58; 1,18)	0,61* (0,43; 0,85)	0,99 (0,74; 1,35)	1,35 (0,98; 1,84)	1,36* (1,10; 1,70)
	Krns B.	–	–	0,66* (0,56; 0,78)	–	–	–
	Blutung	0,78*(0,72; 0,84)	0,87* (0,80; 0,95)	0,67* (0,62; 0,73)	1,13* (1,03; 1,25)	1,28* (1,16; 1,40)	1,12* (1,06; 1,20)
	„andere“ schwere B.	0,73*(0,58; 0,91)	0,83 (0,67; 1,03)	0,70* (0,56; 0,87)	1,04 (0,84; 1,29)	1,18 (0,95; 1,48)	1,14 (0,98; 1,33)
	Therapieabbrüche	0,66*(0,60; 0,74)	0,69* (0,62; 0,76)	0,85* (0,78; 0,92)	0,79* (0,70; 0,88)	0,81* (0,73; 0,91)	1,04(0,96; 1,12)
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	mittel						
In der Studie genannte Limitationen	k. A.						
Sponsoren	Bristol Myers Squibb						
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	IL: Angestellter von Pfizer SM, SR, MO: Berater für Bristol Myers Squibb Pd, DJ, TS: Angestellte von Bristol Myers Squibb						
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Im Vergleich zu Warfarin zeigten nur Apixaban und Dabigatran 150 mg signifikant bessere Ergebnisse in der Prävention von Schlaganfall / systemischer Embolie; Apixaban und Dabigatran 110 mg waren die Behandlungen mit der niedrigsten Inzidenz von schweren Blutungen. Therapieabbruchsraten waren ebenfalls mit Apixaban signifikant niedriger als mit Warfarin oder den anderen NOAK. Unter den drei NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban scheint Apixaban das vielversprechendste zu sein. Es werden Langzeit-Follow-up Daten von Real-world-Studien und weitere Beobachtung benötigt, um die derzeit publizierte Evidenz zu bestätigen und den Platz zu bestimmen, den die NOAK in der klinischen Praxis einnehmen können.						
Kommentare							

A=Apixaban; B.=Blutung; D=Dabigatran, Fat=fatal, GI=Gastrointestinal; Häm = hämorrhagischer; ICH=Intrakranielle Blutung. Invalid. = invalidisierend. Ischäm= ischämischer; Krns=klinisch relevante nicht-schwere; MI=Myokardinfarkt, Pat.=Patienten/Patientinnen; R=Rivaroxaban; SAF=Schlaganfall; SE=systemische Embolie; vs= versus

Quelle: Mitchell et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.15:
Mitchell et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X		
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?		X*	
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?			x
METAANALYSEN			
Wurde Publikationsbias beurteilt?		x	
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?		x	
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			x
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare Um Heterogenität zu vermeiden, wurden nur 3 RCTs für die Metaanalyse herangezogen. Die Heterogenität zwischen diesen drei Studien wurde jedoch nicht genauer analysiert.			
* Unklarheiten wurden durch Diskussionen mit einem zweiten Reviewer geklärt.			

Quelle: Mitchell et al. (2013); Darstellung:GÖG

Tabelle 9.16:

Mitchell et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Mitchell et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.17:

Gomez-Outes et al. (2013)³⁹ – Evidenz

Titel	Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups						
Journal	Thrombosis						
Autoren/Autorinnen	Gomez-Outes, A.; Terleira-Fernandez, A. I.; Calvo-Rojas, G.; Suarez-Gea, M. L.; Vargas-Castrillon, E.						
Fragestellung	Untersuchung des potentiellen Einflusses von Unterschieden in klinischen, demographischen und geographischen Faktoren in Studien, die NOAK und Warfarin verglichen, auf die relative Effektivität und Sicherheit von NOAK und die klinische Relevanz dieser Unterschiede.						
Studiendesign	systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Modell mit zufälligen Effekten, Mantel-Haenszel)						
Literatursuche	Datenbanken: » MEDLINE, CENTRAL, Register für klinische Studien. » Konferenzberichte, Websites von Regulatorischen Behörden Suchzeitraum: bis 31. Dezember 2012						
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » Phase-III-RCTs mit Subgruppenanalysen » Vergleich von zugelassenen NOAK (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) mit Warfarin für die Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie » Pat. mit non-valvulärem Vorhofflimmern » Mindestens eine getestete Dosis musste der zugelassenen Dosierung für das NOAK entsprechen: Dabigatran 150 oder 110 mg 2x täglich; Rivaroxaban 20 mg 1x täglich; Apixaban 5 mg 2x täglich » Mindestens eine der Kontrollmedikationen musste Warfarin sein, Dosis angepasst, um INR 2-3 zu erreichen. » Alle Sprachen Ausschlusskriterien: k. A.						
Endpunkte	» Nicht-hämorrhagischer (ischämischer/nicht-spezifizierter) Schlaganfall und systemische embolische Ereignisse » Intrakranielle Blutung (Kombination hämorrhagischer Schlaganfall, subdurale, subarachnoidale oder epidurale Blutung) » Klinischer Nutzen: alle Schlaganfälle und systemisch embolische Ereignisse » Alle SAF und SE nach temporären Unterbrechungen oder permanentem Therapieabbruch » Mortalität » schwere Blutung » schwere gastrointestinale Blutung						
Ergebnisse: Studienpool	Primärsuche: n = 1.561 (1.534 ausgeschlossen) Sekundärsuche: n = 27 (9 ausgeschlossen) eingeschlossen: 3 RCTs (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) und deren Studienprotokolle; 11 Subgruppenanalysen der RCTs; 1 Update zu RCT Charakteristika der Studien(population): siehe Tabelle 9.41-Tabelle 9.43						
Ergebnisse: Metaanalyse							
Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall und systemische embolische Ereignisse		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle Pat.	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	294	12.091	159	6.022	12,4	0,92 (0,76; 1,11)
	ROCKET-AF	238	7.131	251	7.133	14,8	0,95 (0;80; 1,13)
	ARISTOTLE	175	9.120	190	9.081	10,9	0,92 (0,75; 1,12)

	GESAMT	707	28.342	600	22.236	38,2	0,93 (0,83; 1,04)
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,08$, $df = 2$ ($p = 0,96$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1.30$ ($P = 0,19$)							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%–KI)	
Vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	101	2.428	47	1.195	3,9	1,06 (0,75; 1,48)	
ROCKET-AF	159	3.754	161	3.714	9,8	0,98 (0,79; 1,21)	
ARISTOTLE	63	1.694	70	1.742	4,0	0,93 (0,66; 1,29)	
GESAMT	323	7.876	278	6.651	17,8	0,98 (0,84; 1,15)	
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,32$; $df = 2$ ($P = 0,86$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,22$ ($P = 0,82$) Test für Subgruppen-Differenz (Vg SAF/TIA vs kein SAF/TIA): $P = 0,34$; $I^2 = 0\%$							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%–KI)	
Kein vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	193	9.662	112	4.827	8,5	0,86 (0,68; 1,08)	
ROCKET-AF	79	3.377	92	3.419	5,1	0,87 (0,65; 1,17)	
ARISTOTLE	112	7.426	120	7.339	6,9	0,92 (0,71; 1,19)	
GESAMT	384	20,465	324	15.585	20,5	0,88 (0,76; 1,02)	
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,17$, $df = 2$ ($P = 0,92$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1.64$ ($P = 0,10$)							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%–KI)	
TTR > 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	136	5.954	62	2.996	5,1	1,10 (0,82; 1,49)	
ARISTOTLE	70	4.517	83	4.539	4,5	0,85 (0,62; 1,16)	
GESAMT	206	10,471	145	7.535	9,6	0,97 (0,75; 1,26)	
Heterogenität: $r^2 = 0,01$; $\chi^2 = 1,43$; $df = 1$ ($P = 0,23$); $I^2 = 30\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,21$ ($P = 0,83$) Test für Subgruppen-Differenz (TTR > 65 % vs TTR < 65 %): $P = 0,19$; $I^2 = 40,5\%$							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%–KI)	
TTR < 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	153	6.056	95	3.018	7,1	0,80 (0,62; 1,03)	
ARISTOTLE	101	4.522	130	4.518	6,8	0,78 (0,60; 1,00)	
GESAMT	254	10,578	225	7.536	13,9	0,79 (0,66; 0,95)	
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,03$; $df = 1$ ($P = 0,86$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,57$ ($P = 0,01$)							
Intrakranielle Blutung		NOAK		Warfarin		Gewicht	RR

Alle Pat.	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.	%	(95%-KI)
RE-LY	66	12.091	90	6.022	10,5	0,37 (0,27; 0,50)
ROCKET-AF	55	7.131	84	7.133	9,9	0,65 (0,47; 0,92)
ARISTOTLE	52	9.120	122	9.081	10,3	0,42 (0,31; 0,59)
GESAMT	173	28.342	296	22.236	30,6	0,46 (0,33; 0,65)
Heterogenität: $r^2 = 0,06$; $\chi^2 = 6,47$; $df = 2$ ($P = 0,04$); $I^2 = 69\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 4,44$ ($P < 0,00001$)						
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
Vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
RE-LY	19	2.428	30	1.195	5,5	0,31 (0,18; 0,55)
ROCKET-AF	34	3.754	46	3.714	7,6	0,73 (0,47; 1,14)
ARISTOTLE	15	1.694	41	1.742	5,3	0,38 (0,21; 0,68)
GESAMT	68	7.876	117	6.651	18,3	0,45 (0,26; 0,78)
Heterogenität: $r^2 = 0,16$; $\chi^2 = 6,36$; $df = 2$ ($P = 0,04$); $I^2 = 69\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,84$ ($P = 0,004$) Test für Subgruppen-Differenz (Vg SAF/TIA vs kein SAF/TIA): $P = 0,96$; $I^2 = 0\%$						
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
Kein vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
RE-LY	47	9.662	60	4.827	8,9	0,39 (0,27; 0,57)
ROCKET-AF	21	3.377	38	3.419	6,0	0,56 (0,33; 0,95)
ARISTOTLE	37	7.426	81	7.339	8,7	0,45 (0,31; 0,67)
GESAMT	105	20.465	179	15.585	23,6	0,45 (0,35; 0,57)
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,16$; $df = 2$ ($P = 0,56$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 6,56$ ($P < 0,0001$)						
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
TTR > 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
RE-LY	26	5.954	43	2.996	6,8	0,30 (0,19; 0,49)
ROCKET-AF	11	1.689	24	1.839	4,0	0,50 (0,25; 1,02)
GESAMT	37	7.643	67	4.835	10,8	0,36 (0,23; 0,58)
Heterogenität: $r^2 = 0,03$; $\chi^2 = 1,27$; $df = 1$ ($P = 0,26$); $I^2 = 22\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 4,27$ ($P < 0,0001$) Test für Subgruppen-Differenz (TTR > 65 % vs TTR < 65 %): $P = 0,21$; $I^2 = 36,9\%$						
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
TTR < 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
RE-LY	40	6.056	46	3.018	8,0	0,43 (0,28; 0,66)

Alle Schlaganfälle und systemisch embolische Ereignisse	ROCKET-AF	43	5.252	60	5.284	8,7	0,72 (0,49; 1,06)
	GESAMT	83	11.308	106	8.302	16,6	0,56 (0,34; 0,93)
	Heterogenität: $r^2 = 0,09$; $\chi^2 = 3,03$; $df = 1$ ($P = 0,08$); $I^2 = 67\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,26$ ($P = 0,02$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle Pat.	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	317	12.091	202	6.022	8.2	0,78 (0,66; 0,93)
	ROCKET-AF	269	7.131	306	7.133	9.6	0,88 (0,75; 1,03)
	ARISTOTLE	212	9.120	265	9.081	7.8	0,80 (0,67; 0,95)
	GESAMT	798	28.342	773	22.236	25.7	0,82 (0,74; 0,91)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,12$; $df = 2$ ($P = 0,57$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 3,92$ ($P < 0,0001$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Europa	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	109	4.512	57	2.258	2,5	0,96 (0,70; 1,31)
	ROCKET-AF	140	3.747	157	3.756	5,0	0,89 (0,71; 1,12)
	ARISTOTLE	75	3.672	77	3.671	2,5	0,97 (0,71; 1,33)
	GESAMT	324	11.931	291	9.685	10,0	0,93 (0,79; 1,09)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,23$; $df = 2$ ($P = 0,89$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,92$ ($P = 0,36$) Test für Subgruppen-Differenz (Europa vs außerhalb Europas): $P = 0,05$; $I^2 = 74,0\%$						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR 95%-KI)
	außerhalb Europas	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	208	7.579	145	3.764	5.7	0,71 (0,58; 0,88)
	ROCKET-AF	129	3.334	149	3.334	4.7	0,87 (0,69; 1,09)
	ARISTOTLE	137	5.448	188	5.410	5.3	0,72 (0,58; 0,90)
	GESAMT	474	16.361	482	12.508	15.6	0,76 (0,67; 0,86)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,79$; $df = 2$ ($P = 0,41$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 4,29$ ($P < 0,0001$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	106	2.428	65	1.195	2.7	0,80 (0,59; 1,08)
	ROCKET-AF	179	3.754	187	3.714	6.2	0,95 (0,78; 1,16)
	ARISTOTLE	37	1.694	98	1.742	2.8	0,77 (0,57; 1,03)

	GESAMT	358	7.876	350	6.651	11,8	0,87 (0,75; 1,00)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,68$; $df = 2$ ($P = 0,43$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,95$ ($P = 0,05$) Test für Subgruppen-Differenz (Vg SAF/TIA vs kein SAF/TIA): $P = 0,34$; $I^2 = 0\%$						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Kein vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	211	9.662	137	4.827	5,5	0,77 (0,62; 0,95)
	ROCKET-AF	90	3.377	119	3.419	3,4	0,77 (0,58; 1,00)
	ARISTOTLE	139	7.426	167	7.339	5,0	0,82 (0,66; 1,03)
	GESAMT	440	20.465	423	15.585	13,9	0,79 (0,69; 0,90)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,23$; $df = 2$ ($P = 0,89$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 3,51$ ($P = 0,0004$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	TTR > 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	145	5.954	85	2.996	3,6	0,86 (0,66; 1,12)
	ROCKET-AF	37	1.676	55	1.826	1,5	0,73 (0,49; 1,11)
	ARISTOTLE	87	4.517	109	4.529	3,2	0,80 (0,61; 1,06)
	GESAMT	269	12.147	249	9.351	8,2	0,81 (0,68; 0,97)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,42$; $df = 2$ ($P = 0,81$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,35$ ($P = 0,02$) Test für Subgruppen-Differenz (TTR > 65 % vs TTR < 65 %): $P = 0,74$; $I^2 = 0\%$						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	TTR < 65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	170	6.056	116	3.018	4,6	0,73 (0,58; 0,92)
	ROCKET-AF	152	5.215	187	5.254	5,6	0,82 (0,66; 1,01)
	ARISTOTLE	124	4.522	156	4.518	4,6	0,79 (0,63; 1,00)
	GESAMT	446	15.793	459	12.790	14,8	0,78 (0,69; 0,89)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,53$; $df = 2$ ($P = 0,77$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 3,71$ ($P = 0,0002$)						
Alle Schlaganfälle und systemisch embolische Ereignisse nach Absetzen der Studienmedikation (ROCKET-AF und ARISTOTLE)		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle SAF, SE nach U, ThA, StE	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	ROCKET-AF	73	7.131	50	7.133	17,6	1,46 (1,02; 2,09)
	ARISTOTLE	87	9.120	84	9.081	19,1	1,03 (0,77; 1,39)
	GESAMT	160	16.251	134	16.214	36,7	1,21 (0,86; 1,70)
	Heterogenität: $r^2 = 0,03$; $\chi^2 = 2,14$; $df = 1$ ($P = 0,14$); $I^2 = 53\%$						

	Test für Gesamteffekt: $Z = 1.01$ ($P = 0,27$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle SAF, SE nach temp U	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	ROCKET-AF	9	2.307	8	2.669	6,9	1,30 (0,50; 3,37)
	ARISTOTLE	14	3.008	12	3.446	9,1	1,34 (0,62; 2,89)
	GESAMT	23	5.315	20	6.225	16,0	1,32 (0,73; 2,41)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,00$; $df = 1$ ($P = 0,97$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,92$ ($P = 0,36$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle SAF, SE nach perm ThA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	ROCKET-AF	42	2.256	36	2.155	15,5	1,11 (0,72; 1,73)
	ARISTOTLE	52	1.841	67	2.028	17,6	0,85 (0,60; 1,22)
	GESAMT	94	4.097	103	4.183	33,2	0,95 (0,72; 1,25)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,84$; $df = 1$ ($P = 0,36$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,37$ ($P = 0,71$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle SAF, SE nach StE	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	ROCKET-AF	22	4.587	6	4.652	7,4	3,72 (1,51; 9,16)
	ARISTOTLE	21	6.791	5	6.569	6,7	4,06 (1,53; 10,77)
	GESAMT	43	11.378	11	11.221	14,1	3,87 (2,00; 7,51)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,02$; $df = 1$ ($P = 0,90$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 4,01$ ($P < 0,0001$)						
Schwere Blutungen		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle Pat.	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	741	12.091	421	6.022	5,8	0,88 (0,78; 0,98)
	ROCKET-AF	395	7.131	386	7.133	5,5	1,02 (0,89; 1,17)
	ARISTOTLE	327	9.120	462	9.081	5,4	0,70 (0,61; 0,81)
	GESAMT	1.463	28.342	1.269	22.236	16,7	0,86 (0,70; 1,05)
	Heterogenität: $r^2 = 0,03$; $\chi^2 = 14,29$; $df = 2$ ($P = 0,0008$); $I^2 = 86\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,49$ ($P = 0,14$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Europa	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	180	4.512	104	2.258	4,0	0,87 (0,68; 1,10)
	ROCKET-AF	137	3.786	153	3.796	4,2	0,90

							(0,72; 1,13)
ARISTOTLE	110	3.672	135	3.671	3,9	0,81 (0,64; 1,04)	
GESAMT	427	11.970	392	9.725	12,1	0,86 (0,75; 0,99)	
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,33$; $df = 2$ ($P = 0,85$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,15$ ($P = 0,03$) Test für Subgruppen-Differenz (Europa vs außerhalb Europas): $P = 0,99$; $I^2 = 0\%$							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)	
außerhalb Europas	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	561	7.579	317	3.764	5,5	0,88 (0,77; 1,00)	
ROCKET-AF	258	3.325	233	3.329	5,0	1,11 (0,93; 1,31)	
ARISTOTLE	217	5.448	327	5.410	5,0	0,66 (0,56; 0,78)	
GESAMT	1.036	16.352	877	12.503	15,5	0,86 (0,66; 1,13)	
Heterogenität: $r^2 = 0,05$; $\chi^2 = 18,34$; $df = 2$ ($P = 0,0001$); $I^2 = 89\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,06$ ($P = 0,29$)							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)	
Vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	167	2.428	97	1.195	4,0	0,85 (0,67; 1,08)	
ROCKET-AF	178	3.754	183	3.714	4,5	0,96 (0,79; 1,18)	
ARISTOTLE	77	1.694	106	1.742	3,4	0,75 (0,56; 0,99)	
GESAMT	422	7.876	386	6.651	11,9	0,87 (0,76; 1,00)	
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 2,10$; $df = 2$ ($P = 0,35$); $I^2 = 5\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,93$ ($P = 0,05$) Test für Subgruppen-Differenz (Vg SAF/TIA vs kein SAF/TIA): $P = 0,99$; $I^2 = 0\%$							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)	
Kein vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	574	9.662	324	4.827	5,5	0,89 (0,78; 1,01)	
ROCKET-AF	217	3.377	203	3.419	4,8	1,08 (0,90; 1,30)	
ARISTOTLE	250	7.426	356	7.339	5,2	0,69 (0,59; 0,81)	
GESAMT	1.041	20.465	883	15.585	15,5	0,87 (0,69; 1,10)	
Heterogenität: $r^2 = 0,04$; $\chi^2 = 13,13$; $df = 2$ ($P = 0,001$); $I^2 = 85\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,18$ ($P = 0,24$)							
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)	
TTR >65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.			
RE-LY	387	5.954	194	2.996	5,0	1,00 (0,85; 1,19)	
ROCKET-AF	135	1.689	115	1.839	4,0	1,28 (1,01; 1,62)	

Schwere gastrointestinale Blutungen	ARISTOTLE	201	4.517	245	4.529	4,8	0,82 (0,69; 0,99)
	GESAMT	723	12.160	554	9.364	13,8	1,01 (0,80; 1,27)
	Heterogenität: $r^2 = 0,03$; $\chi^2 = 8,35$; $df = 2$ ($P = 0,02$); $I^2 = 76\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,06$ ($P = 0,95$) Test für Subgruppen-Differenz (TTR > 65 % vs TTR < 65 %): $P = 0,09$; $I^2 = 66,0\%$						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR 95%-KI
	TTR <65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	347	6.056	225	3.018	5,1	0,77 (0,65; 0,90)
	ROCKET-AF	249	5.252	271	5.284	5,0	0,92 (0,78; 1,09)
	ARISTOTLE	125	4.522	217	4.518	4,3	0,58 (0,46; 0,71)
	GESAMT	721	15.830	713	12.820	14,4	0,75 (0,58; 0,96)
	Heterogenität: $r^2 = 0,04$; $\chi^2 = 11,53$; $df = 2$ ($P = 0,003$); $I^2 = 83\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,27$ ($P = 0,02$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle schweren GI B	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	385	12.091	149	6.022	14,0	1,29 (1,07; 1,55)
	ROCKET-AF	224	7.131	154	7.133	13,7	1,45 (1,19; 1,78)
	ARISTOTLE	105	9.120	119	9.081	12,5	0,88 (0,68; 1,14)
	GESAMT	714	28.342	422	22.236	40,2	1,20 (0,92; 1,56)
	Heterogenität: $r^2 = 0,04$; $\chi^2 = 9,25$; $df = 2$ ($P = 0,0010$); $I^2 = 78\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,31$ ($P = 0,19$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Obere GI B	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	103	12.091	54	6.022	11,0	0,95 (0,68; 1,32)
	ROCKET-AF	151	7.131	104	7.133	12,8	1,45 (1,13; 1,86)
	ARISTOTLE	66	9.120	85	9.081	11,2	0,77 (0,56; 1,06)
	GESAMT	320	28.342	234	22.236	34,9	1,03 (0,70; 1,52)
	Heterogenität: $r^2 = 0,09$; $\chi^2 = 10,26$; $df = 2$ ($P = 0,006$); $I^2 = 80\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,17$ ($P = 0,87$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Untere GI B	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	91	12.091	18	6.022	7,6	2,52 (1,52; 4,17)
	ROCKET-AF	49	7.131	32	7.133	8,7	1,53 (0,98; 2,39)
	ARISTOTLE	39	9.120	36	9.081	8,5	1,08 (0,69; 1,70)

	GESAMT	179	28.342	86	22.236	24,8 %	1,59 (0,99; 2,54)
	Heterogenität: $r^2 = 0,12$; $\chi^2 = 6,08$; $df = 2$ ($P = 0,05$); $I^2 = 67\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,94$ ($P = 0,05$)						
Mortalität		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Alle Pat.	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	884	12.091	487	6.022	12,6	0,90 (0,81; 1,01)
	ROCKET-AF	582	7.131	632	7.133	12,2	0,92 (0,83; 1,03)
	ARISTOTLE	603	9.120	669	9.081	12,6	0,90 (0,81; 1,00)
	GESAMT	2.069	28.342	1.788	22.236	37,5	0,91 (0,85; 0,97)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,12$; $df = 2$ ($P = 0,94$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 3,09$ ($P = 0,002$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	185	2.428	107	1.195	2,7	0,85 (0,68; 1,07)
	ROCKET-AF	288	3.754	294	3.714	5,8	0,97 (0,83; 1,13)
	ARISTOTLE	129	1.694	150	1.742	2,8	0,88 (0,71; 1,11)
	GESAMT	602	7.876	551	6.651	11,4 %	0,92 (0,82; 1,03)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,00$; $df = 2$ ($P = 0,61$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 1,49$ ($P = 0,14$) Test für Subgruppen Unterschiede (Vg SAF/TIA vs kein SAF/TIA): $P = 0,81$,); $I^2 = 0\%$						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Kein vg SAF/TIA	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	699	9.662	380	4.827	9,9	0,92 (0,82; 1,04)
	ROCKET-AF	294	3.377	338	3.419	6,4	0,88 (0,76; 1,02)
	ARISTOTLE	474	7.426	519	7.339	9,8	0,90 (0,80; 1,02)
	GESAMT	1.467	20.465	1.237	15.585	26,1	0,90 (0,84; 0,97)
	Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,19$; $df = 2$ ($P = 0,91$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 2,70$ ($P = 0,007$)						
		NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
	TTR >65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
	RE-LY	407	5.954	201	2.996	5,3	1,02 (0,87; 1,20)
	ROCKET-AF	0	0	0	0		Nicht schätzbar
	ARISTOTLE	280	4.517	301	4.529	5,7	0,93 (0,80; 1,09)
	GESAMT	687	10.471	502	7.525	11,1	0,97 (0,87; 1,09)

Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,58$; $df = 1$ ($P = 0,44$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,47$ ($P = 0,64$) Test für Subgruppen-Unterschiede ($TTR > 65\%$ vs $TTR < 65\%$): $P = 0,07$; $I^2 = 69,9\%$						
	NOAK		Warfarin		Gewicht %	RR (95%-KI)
TTR <65 %	Ereignisse	N Pat.	Ereignisse	N Pat.		
RE-LY	468	6.056	284	3.018	7,2	1,82 (0,71; 0,95)
ROCKET-AF	0	0	0	0		Nicht schätzbar
ARISTOTLE	321	4.522	368	4.518	6,9	0,87 (0,75; 1,01)
GESAMT	789	10.578	652	7.536	14,0	0,85 (0,76; 0,93)
Heterogenität: $r^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,33$; $df = 1$ ($P = 0,56$); $I^2 = 0\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 3,27$ ($P = 0,001$)						
Ergebnisse: Risiko- differenz-Metaanalyse		Absolute Risikodifferenz* (95%-KI)	NNT** (95%-KI)		absolute Risikodifferenz* (95%-KI)	NNT** (95%-KI)
	Nicht-Häm SAF & SE			Intrakranielle Blutung		
Alle Pat.	NOAK vs. W	-1 (-2,4 bis 0,5)	1.012 (NNT 418 bis ∞ bis NNH*** 2.137)		-3,7 (-5,3 bis -3,1)	271 (190 bis 469)
	D vs. W	-1,1 (-3,6 bis 1,4)	934 (NNT 280 bis ∞ bis NNH 700)		-4,9 (-6,5 bis -3,2)	206 (153 bis 316)
	R vs. W	-0,9 (-4,1 bis 2,2)	1.068 (NNT 247 bis ∞ bis NNH 458)		-2,1 (-3,8 bis -0,4)	469 (263 bis 2.404)
	A vs. W	-1,1 (-2,6 bis 0,5)	940 (NNT 388 bis ∞ bis NNH 1.984)		-4,3 (-5,9 bis -2,7)	232 (168 bis 364)
Vg. SAF oder TIA	NOAK vs. W	-0,4 (-3,8 bis 3)	2.402 (NNT 263 bis ∞ bis NNH 332)		-5,8 (-10,9 bis -2,3)	173 (92 bis 437)
	D vs. W	1,2 (-5,8 bis 4,3)	853 (NNT 174 bis ∞ bis NNH 123)		-8,8 (-13,7 bis -3,9)	113 (73 bis 255)
	R vs. W	-0,5 (-5,3 bis 4,3)	1.923 (NNT 189 bis ∞ bis NNH 235)		-1,7 (-4,2 bis 0,7)	583 (NNT 240 bis ∞ bis NNH 1.479)
	A vs. W	-1,7 (-8,9 bis 5,5)	595 (NNT 112 bis ∞ bis NNH 180)		-8,2 (-12,9 bis -3,5)	121 (77 bis 283)
Kein SAF oder TIA	NOAK vs. W	-1,1 (-2,7 bis 0,4)	874 (NNT 377 bis ∞ bis NNH 2747)		-3,3 (-4,3 bis -2,3)	305 (232 bis 437)
	D vs. W	-1,6 (-4,2 bis 1)	613 (NNT 236 bis ∞ bis NNH 1032)		-3,9 (-5,6 bis -2,1)	258 (178 bis 478)
	R vs. W	-1,8 (-5,7 bis 2)	940 (NNT 388 bis ∞ bis NNH 1.984)		-2,6 (-4,8 bis -0,3)	392 (207 bis 3.846)
	A vs. W	-0,7 (-3 bis 1,5)	1.374 (NNT 337 bis ∞ bis NNH 661)		-3,4 (-5 bis -1,8)	293 (201 bis 558)
TTR $\geq 65\%$	NOAK vs. W	-0,3 (-3,0 bis 2,3)	3.086 (NNT 337 bis ∞ bis NNH 441)		-4,5 (-6,4 bis -2,6)	223 (156 bis 384)
	D vs. W	1,1 (-2,1 bis 4,3)	NNH 934 (NNT 467 bis ∞ bis NNH 231)		-5,1 (-7,5 bis -2,8)	196 (134 bis 363)
	R vs. W	k. A.	k. A.		-3,4 (-6,8 bis -0,1)	296 (148 bis 19.231)
	A vs. W	-1,6 (-4,5 bis 1,4)	638 (NNT 220 bis ∞ bis NNH 714)		k. A.	k. A.

TTR <65 %	NOAK vs. W	-3,5 (-6,3 bis -0,8)	283 (159 bis 1190)	-2,9 (-5,7 bis -0,2)	344 (177 bis 6.536)
	D vs. W	-3,2 (-6,9 bis 0,6)	316 (NNT 144 bis ∞ bis NNH 1.751)	-4,4 (-6,9 bis -1,9)	228 (145 bis 516)
	R vs. W	k. A.	k. A.	-1,7 (-3,6 bis 0,3)	601 (NNT 279 bis ∞ bis NNH 3.205)
	A vs. W	-3,6 (-7,2 bis 0,1)	279 (NNT 138 bis ∞ bis NNH 17.857)	k. A.	k. A.
Alle SAF und SE				Schwere Blutungen	
Alle Pat.	NOAK vs. W	-3,2 (-4,8 bis -1,6)	310 (207 bis 620)	-4 (-9 bis 1)	253 (NNT 111 bis ∞ bis NNH 962)
	D vs. W	-3,7 (-6,5 bis -1)	269 (154 bis 980)	-4,4 (-8,4 bis -0,5)	228 (120 bis 2.179)
	R vs. W	-2,7 (-6 bis 0,7)	370 (NNT 166 bis ∞ bis NNH 1.479)	0,7 (-3,2 bis 4,5)	NNH 1479 (NNT 310 bis ∞ bis NNH 221)
	A vs. W	-3,3 (-5,9 bis -0,7)	303 (168 bis 1374)	-8,4 (-11,7 bis -5,1)	119 (85 bis 196)
Europa	NOAK vs. W	-0,9 (-3,1 bis 1,4)	1.131 (NNT 321 bis ∞ bis NNH 712)	-3,0 (-5,7 bis -0,3)	337 (176 bis 3.846)
	D vs. W	-0,6 (-4,6 bis 3,5)	1.783 (NNT 218 bis ∞ bis NNH 288)	-3,2 (-8,4 bis 2,1)	316 (NNT 119 bis ∞ bis NNH 467)
	R vs. W	-2,3 (-7 bis 2,3)	437 (NNT 145 bis ∞ bis NNH 437)	-2,1 (-6,7 bis 2,3)	469 (NNT 150 bis ∞ bis NNH 427)
	A vs. W	-0,3 (-4 bis 3,4)	2.976 (NNT 252 bis ∞ bis NNH 298)	-3,8 (-8,4 bis 0,9)	263 (NNT 119 bis ∞ bis NNH 1.276)
außerhalb Europas	NOAK vs. W	-4,9 (-7,1 bis -2,7)	205 (140 bis 377)	-4,3 (-12,5 bis 3,9)	232 (NNT 80 bis ∞ bis NNH 256)
	D vs. W	-5,7 (-9,3 bis -2)	177 (108 bis 503)	-5,2 (-10,7 bis 0,3)	192 (NNT 94 bis ∞ bis NNH 3.922)
	R vs. W	-3,1 (-8,1 bis 1,9)	321 (NNT 123 bis ∞ bis NNH 534)	4 (-2,6 bis 10,5)	NNH 253 (NNT 385 bis ∞ bis NNH 95)
	A vs. W	-5,4 (-9 bis -1,8)	186 (112 bis 558)	-11,5 (-16,1 bis -6,9)	87 (62 bis 144)
Vg SAF oder TIA	NOAK vs. W	-3,6 (-7,4 bis 0,1)	275 (NNT 135 bis ∞ bis NNH 19.231)	-4,1 (-8,7 bis 0,6)	247 (NNT 114 bis ∞ bis NNH 1.603)
	D vs. W	-5,5 (-13,2 bis 2,3)	183 (NNT 76 bis ∞ bis NNH 436)	-6,3 (-15,8 bis 3,1)	158 (NNT 63 bis ∞ bis NNH 321)
	R vs. W	-1,4 (-6,5 bis 3,7)	712 (NNT 154 bis ∞ bis NNH 271)	-1 (-6 bis 4,1)	1.012 (NNT 166 bis ∞ bis NNH 243)
	A vs. W	-7,4 (-15,5 bis 0,7)	135 (NNT 64 bis ∞ bis NNH 1.374)	-8,6 (-17 bis -0,2)	116 (59 bis 4.464)
Kein vg. SAF oder TIA	NOAK vs. W	-2,9	350	-3,5	283 (NNT 111)

		(-4,6 bis -1,2)	(219 bis 836)	(-9,1 bis 2)	bis ∞ bis NNH 506)
	D vs. W	-3,3 (-6,2 bis -0,5)	302 (162 bis 1.961)	-3,9 (-3,2 bis 0,4)	255 (NNT 316 bis ∞ bis NNH 2.451)
	R vs. W	-4,3 (-8,5 bis 0)	235 (117 bis ∞)	2,6 (-3,4 bis 8,5)	NNH 392 (NNT 291 bis ∞ bis NNH 118)
	A vs. W	-2,2 (-4,8 bis 3,0)	446 (NNT 208 bis ∞ bis NNH 2.976)	-8,3 (-11,9 bis -0,5)	121 (84 bis 213)
TTR $\geq$ 65 %	NOAK vs. W	-2,6 (-4,8 bis -0,4)	385 (207 bis 2.404)	-0,6 (-6,6 bis 7,7)	NNH 1.748 (NNT 153 bis ∞ bis NNH 130)
	D vs. W	-2 (-5,7 bis 1,6)	490 (NNT 177 bis ∞ bis NNH 633)	0,1 (-5,4 bis 5,7)	NNT 9.804 (NNT 185 bis ∞ bis NNH 177)
	R vs. W	-4,2 (-9,7 bis 1,3)	240 (NNT 103 bis ∞ bis NNH 769)	9,1 (0,2 bis 17,9)	NNH 111 (56 bis 4.808)
	A vs. W	-2,7 (-6,1 bis 0,7)	372 (NNT 165 bis ∞ bis NNH 1.488)	-5,4 (-10,4 bis -0,4)	186 (97 bis 2.551)
TTR < 65 %	NOAK vs. W	-4 (-6,2 bis -1,9)	250 (162 bis 534)	-7,1 (-12,7 bis -1,6)	140 (78 bis 64)
	D vs. W	-5,3 (-9,4 bis -1,2)	189 (107 bis 853)	-8,8 (-14,4 bis -3,2)	113 (69 bis 316)
	R vs. W	-3,3 (-6,9 bis 0,2)	300 (NNT 146 bis ∞ bis NNH 6.410)	-2 (-6,3 bis 2,3)	493 (NNT 159 bis ∞ bis NNH 437)
	A vs. W	-4 (-8 bis 0)	252 (126 bis ∞)	-11,4 (-15,8 bis -7)	88 (63 bis 143)
Bias-Risiko der eingeschlossenen Studien nach Bewertung der Studienautoren/-autorinnen			RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
	Jadad-Score		3, moderates Risiko	5, niedriges Risiko	5, niedriges Risiko
	Cochrane Recommendations		unklares Risiko	niedriges Risiko	niedriges Risiko
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering				
In der Studie genannte Limitationen	» Der Hauptendpunkt für Effektivität (nicht-hämorrhagischer Schlaganfall und systemisch embolische Ereignisse) war Teil des Hauptendpunktes klinischer Nutzen (alle Schlaganfälle und systemisch embolische Ereignisse) in individuellen Studien. Zusätzlich war der Endpunkt für Sicherheit (Intrakranielle Blutung) ein sekundärer Endpunkt in individuellen Studien. » Subgruppenanalysen zeigen grundsätzlich Limitationen; die Untersuchung multipler Subgruppen kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen.				
Sponsoren	Keine				
Interessenkonflikt(e) der Studienautoren/-autorinnen	Keine				
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	» NOAK scheinen in der Prävention von nicht-hämorrhagischem Schlaganfall und systemischer Embolie bei Pat. mit non-valvulärem Vorhofflimmern nicht effektiver zu sein als Warfarin. » NOAK zeigen jedoch generell ein niedrigeres Risiko intrakranieller Blutungen als Warfarin. » In Situationen, in denen die Qualität der oralen Antikoagulationstherapie niedrig ist, scheint der klinische Nutzen („net benefit“) der NOAK besser zu sein als der von Warfarin, da thromboembolische Komplikationen, schwere Blutungen und Mortalität reduziert sein				

	können. Auch für Pat., die bereits einen Schlaganfall oder einen vorübergehenden ischämischen Anfall erlitten haben, mag die absolute Risikoreduktion für intrakranielle Blutungen mit NOAK speziell signifikant sein. » Der absolute Nutzen der NOAK tendiert dazu, in Europa geringer zu sein als in anderen Regionen. Dies mag an regionalen Unterschieden in der Qualität der oralen Antikoagulation und im Management von assoziierten Risikofaktoren für Thrombose liegen. Diese Ergebnisse bedürfen weiterer Forschung.
--	--

Kommentare: qualitativ hochwertige Studie, sehr klare und transparente Darstellung

* absolute Differenz in Ereignissen pro 1000 behandelter Pat.pro Jahr
 ** Anzahl der Pat., die behandelt werden müssen, damit ein zusätzlicher Patient einen Nutzen davon trägt
 *** Anzahl der Pat. die behandelt werden müssen, damit ein zusätzlicher Patient Schaden davon trägt
 A = Apixaban, B = Blutung, D= Dabigatran, GI = gastrointestinal. häm = hämorrhagisch. NNT = number needed to treat to benefit. NNH = number needed to treat to be harmed. perm=permanent, Pat. = Patienten/Patientinnen, R= Rivaroxaban, SAF=Schlaganfall, SE=systemisch embolisches Ereignis, StE=Studienende, temp = temporär, ThA=Therapieabbruch. TIA = transitorische ischämische Attacke, TTR = time in therapeutic range/Zeit im therapeutischen Zielbereich. U=Unterbrechung, W = Warfarin. KI = Konfidenzintervall; Vg = vorangegangene(r)

Quelle: Gomez-Outes et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.18:
Gómez-Outes et al. (2013) – interne Validität (Bias–Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
METAANALYSEN				
Wurde Publikationsbias beurteilt?	X			
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?	X			
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
Kommentare				

Quelle: Gomez-Outes et al. (2013); Darstellung: GÖG 2014

Tabelle 9.19:

Gómez-Outes et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Gomez-Outes et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.20:

Baker et al. (2012)¹⁴ – Evidenz

Titel	Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation
Journal	Circ Cardiovasc Qual Outcomes
Autoren/Autorinnen	Baker, W. L.; Phung, O. J.
Fragestellung	Vergleich der NOAK in der Behandlung von Vorhofflimmern mit Hilfe einer Metaanalyse mit adjustierten indirekten Vergleichen
Studiendesign	systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse mit adjustierten indirekten Vergleichen
Literatursuche	Datenbanken: » MEDLINE, Cochrane Central, clinicaltrials.gov » Handsuche der Referenzliste relevanter Studien Suchzeitraum: 1950 bis 2012
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » RCTs in Menschen » Pat. mit non-valvulärem Vorhofflimmern

	» Untersuchung von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin oder untereinander » Ergebnisse zu Schlaganfall, systemischer Embolie, schwerer Blutung Ausschlusskriterien: k. A.						
Endpunkte	» Kombination Schlaganfall oder systemische Embolie » Schlaganfall » ischämischer Schlaganfall » systemische Embolie » Mortalität » Schwere Blutung » hämorrhagischer Schlaganfall » gastrointestinale Blutung						
Ergebnisse: Studienpool							
	Primärsuche: 237 (211 ausgeschlossen) Sekundärsuche: 26 (11 ausgeschlossen) 15 Studien eingeschlossen: ARISTOTLE, ROCKET-AF; RE-LY und PETRO* sowie Subgruppenanalysen dieser Studien Charakteristika der Studienpopulation: (nur PETRO, Daten für ARISTOTLE, ROCKET-AF und RE-LY siehe Tabelle 9.41–Tabelle 9.43)						
	Intervention	Alter MW	Vg VKA %	TTR %	CHADS2 Score	CHADS2 Komponenten	StQu
	D 150mg 2x (n = 166)	70	k. A.	–	k. A.	CH: 31,3 % BHD: 71 % Alter ≥ 75: 30,7 % DM: 27 % Vg SAF/TIA: 17,5 %	Gering
	W (n = 70)	69	k. A.	57,2 %	k. A.	CH: 34,3 % BHD: 70 % Alter ≥ 75: 27 % DM: 21.4 % Vg SAF/TIA: 18,6 %	
Ergebnisse: Metaanalyse							
	Studie	Ereignisse/N NOAK	Ereignisse/N Warfarin	RR (99%–KI)			
	Kombination SAF oder SE						
	PETRO	0/100	0/70	1.0 (0,020; 50,895)			
	RE-LY	134/6076	199/6022	0,667 (0,502; 0,887)			
	ROCKET-AF	269/7081	306/7090	0,880 (0,713; 1,087)			
	ARISTOTLE	212/9120	265/9081	0,797 (0,630; 1,007)			
	GESAMT	615/22377	770/22263	0,797 (0,695; 0,914)			
	P < 0,001 I ² = 26.2 % Egger** p = 0,76						
	Ischämischer SAF						
	RE-LY	111/6.076	142/6022	0,775 (0,561; 1,070)			
	ROCKET-AF	149/7.061	1.617.982	0,928 (0,695; 1,240)			
	ARISTOTLE	1.629.120	1.759.081	0,922 (0,698; 1,217)			
	GESAMT	422/22257	47.822.185	0,880 (0,742; 1,044)			
	P < 0.054						

$I^2 = 0 \%$ Egger** p = k. A.			
Systemische Embolie			
ROCKET-AF	5/7.061	22/7.082	0,228 (0,064; 0,816)
ARISTOTLE	15/9.120	17/9.081	0,879 (0,353; 2,186)
GESAMT	20/16.181	39/16.163	0,557 (0,265; 1,169)
P = 0,26 $I^2 =$ k. A. Egger** p = k. A.			
Schlaganfall			
RE-LY	122/6.076	185/6.022	0,654 (0,486; 0,879)
ROCKET-AF	184/7.061	221/7.082	0,835 (0,648; 1,076)
ARISTOTLE	199/9.120	250/9.081	0,793 (0,622; 1,009)
GESAMT	505/22.257	656/22.185	0,765 (0,640; 0,915)
P = 0,0001 $I^2 = 28,5 \%$ Egger** p = k. A.			
Mortalität			
RE-LY	438/6.079	487/6.022	0,891 (0,757; 1,049)
ROCKET-AF	208/7.111	250/7.125	0,834 (0,657; 1,057)
ARISTOTLE	603/9.120	669/9.081	0,897 (0,781; 1,032)
GESAMT	1.249/22.307	1.406/22.228	0,874 (0,803; 0,974)
P = 0,001 $I^2 = 0 \%$ Egger** p = k. A.			
Schwere Blutung			
PETRO	0/100	0/70	1,000 (0,020; 50,896)
RE-LY	375/6.076	397/6.022	0,936 (0,782; 1,120)
ROCKET-AF	395/7.111	386/7.125	1,025 (0,857; 1,227)
ARISTOTLE	327/9.088	462/9.052	0,705 (0,588; 0,846)
GESAMT	1.097/22.375	1.245/22.269	0,878 (0,664; 1,160)
P = 0,23 $I^2 = 80,6 \%$ Egger** p = 0,98			
Hämorrhagischer SAF			
RE-LY	12/6.076	45/6.022	0,264 (0,115; 0,609)
ROCKET-AF	29/7.061	50/7.082	0,582 (0,319; 1,060)
ARISTOTLE	40/9.120	78/9.081	0,511 (0,310; 0,841)
GESAMT	81/22.257	179/22.185	0,455 (0,269; 0,768)
P = 0,0001 $I^2 = 52,1 \%$ Egger** p = k. A.			
Gastrointestinale Blutung			
RE-LY	182/6.076	120/6.022	1,503 (1,114; 2,028)
ROCKET-AF	224/7.111	154/7.125	1,457 (1,117; 1,902)
ARISTOTLE	105/9.088	119/9.052	0,879 (0,624; 1,238)
GESAMT	511/22.275	393/22.199	1,254 (0,827; 1,901)
P = 0,16 $I^2 = 82,5 \%$ Egger** p = k. A.			

Ergebnisse: Indirekter Vergleich					
	RR (95 % KI)	A vs D	D vs R		A vs. R
	SAF od SE	1.193 (0,902; 1,579)	0,758 (0,580; 0,992)		0,905 (0,712; 1,150)
	Isch SAF	1.190 (0,860; 1,645)	0,676 (0,490; 0,933)		0,804 (0,598; 1,082)
	SE	k. A.	k. A.		3.854 (1,202; 12,356)
	SAF	1.213 (0,907; 1,622)	0,783 (0,582; 1,053)		0,949 (0,727; 1,238)
	Mortalität	1.007 (0,855; 1,185)	1.069 (0,859; 1,331)		1.077 (0,873; 1,328)
	Schwere B	0,753 (0,619; 0,916)	0,913 (0,753; 1,107)		0,688 (0,566; 0,835)
	Häm SAF	1,933 (0,929; 4,017)	0,454 (0,210; 0,983)		0,878 (0,487; 1,583)
	GI B	0,603 (0,434; 0,838)	0,970 (0,715; 1,314)		0,585 (0,414; 0,826)
	Absolute Risikodifferenz*** (95-%-KI)	NOAK vs W	A vs D	D vs R	A vs R
	SAF od SE	-7 (-11 bis -3)	-5 (-12 bis 3)	-6 (-14 bis 3)	-1 (-9 bis 7)
	Isch SAF	-3 (-6 bis 1)	4 (-3 bis 10)	-9 (-16 bis -1)	-5 (-11 bis 2)
	SE	0 (-2 bis 1)	k. A.	k. A.	2 (0 bis 4)
	SAF	-7 (-11 bis -3)	5 (-2 bis 12)	-5 (-13 bis 2)	-1 (-8 bis 7)
	Tod	-7 (-12 bis -2)	1 (-11 bis 13)	-3 (-14 bis 8)	-2 (-11 bis 8)
	Schwere B	-6 (-18 bis 6)	-11 (-21 bis 0)	-6 (-14 bis 3)	-16 (-26 bis -7)
	Häm SAF	-4 (-6 bis -2)	1 (-2 bis 5)	-3 (-6 bis 1)	-1 (-5 bis 2)
	GI B	6 (-5 bis 17)	-12 (-18 bis -5)	0 (-8 bis 8)	-11 (-18 bis -5)
Ergebnisse: Meta-Regression	Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen CHADS2-Score und TTR und den Endpunkten gezeigt.				
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering				
In der Studie genannte Limitationen	» Heterogenität der Studienpopulationen könnte den indirekten Vergleich beeinflussen. » Die Ergebnisse der Meta-Regression hinsichtlich des Einflusses von TTR und CHADS2-Score sind aufgrund der geringen Anzahl von eingeschlossenen Studien vermutlich unter-powered und müssen dementsprechend interpretiert werden. » Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse sollten zur Generierung einer Hypothese dienen und durch direkte Vergleiche bestätigt werden. » Es besteht das Potential für statistische, klinische und methodische Heterogenität zwischen den Studien.				
Sponsoren	Keine				

Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	Keine
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Die Effektivitäts- und Sicherheitsparameter oraler Antikoagulantien bei Pat. mit nicht-valvulärem VHF scheinen signifikante Unterschiede aufzuweisen. Im Vergleich zu Dabigatran und Rivaroxaban senkt Apixaban das Risiko für schwere und gastrointestinale Blutungen. Dabigatran senkt im Vergleich zu Rivaroxaban den Kombinationsendpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie und ischämischen Schlaganfall. Klinische Studien, die einen direkten Vergleich zwischen den NOAK anstellen, wären vonnöten, um die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse zu bestätigen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass solche RCTs durchgeführt werden. Daten von Patientenregistern der alltäglichen Praxis könnten Unterschiede der NOAK beleuchten.

Kommentare

* PETRO = The Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. Ezekowitz et al. 2007
 ** Test für Publikationsbias
 *** absolute Differenz in Ereignissen pro 1.000 behandelten Pat. pro Jahr
 A = Apixaban, B = Blutung, BHD = Bluthochdruck, D = Dabigatran, DM = Diabetes mellitus, GI = gastrointestinal, Häm = Hämorrhagisch, Isch = Ischämisch, MW = Mittelwert, p = p-Wert, Pat. = Patienten/Patientinnen, R = Rivaroxaban, RCT = randomisierte klinische Studie, RR = relatives Risiko, SAF = Schlaganfall, SE = systemische Embolie, StQu = Studienqualität, TTR = time in therapeutic range/Zeit im therapeutischen Zielbereich, TIA = vorübergehender ischämischer Anfall, vg. = vorausgegangener, VKA = Vitamin-K-Antagonist, W = Warfarin

Quelle: Baker et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.21:

Baker et al. (2012) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X		
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X		
METAANALYSEN			
Wurde Publikationsbias beurteilt?	X*		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X		
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			X
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
	x		

Kommentare

* Publikationsbias wurde mit Egger-Tests berechnet, die geringe Studienanzahl limitiert allerdings die Möglichkeit, durch diesen Test Publikationsbias zu erkennen.

Quelle Baker et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.22:

Baker et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Baker et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.23:
Miller et al. (2012)⁶³ – Evidenz

Titel	Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation				
Journal	The American Journal of Cardiology				
Autor/Autoren	Miller, C. S.; Grandi, S. M.; Shimony, A.; Filion, K. B.; Eisenberg, M. J.				
Fragestellung	Untersuchung der Langzeit-Effektivität und Sicherheit der NOAK zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patientinnen/Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin				
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse				
Literatursuche	Datenbanken: » The Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Science Citation Index Expanded, ProQuest's Dissertations and Theses databases. » Handsuche: Database für Klinische Studien, relevante Übersichtsarbeiten, Referenzlisten der gefundenen Studien. Suchzeitraum: bis Juli 2011				
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » RCTs » Pat. wurden zu Warfarin oder nicht-VKA oralen Antikoagulantien randomisiert » Studien, die in Pat. mit VHF durchgeführt wurden » Publiziert in peer-reviewten Publikationen » Open-label und verblindete Studien » Follow-up > 1 Jahr Ausschlusskriterien: » Studien, die Ximelagatran untersuchten » Konferenz-Zusammenfassungen, Präsentationen				
Interventionen/Maßnahmen	Effektivität von NOAKs im Vergleich zu Warfarin in der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie Sicherheit von NOAKs im Vergleich zu Warfarin				
Endpunkte	» Kombination SAF und SE » Ischämischer und unspezifizierter Schlaganfall » Hämorrhagischer Schlaganfall, » Mortalität, vaskuläre Mortalität » Myokardinfarkt » Schwere Blutung, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung				
Ergebnisse: Studienpool	Primärsuche: 2.438 Studien (2.394 ausgeschlossen) Sekundärsuche: 44 Studien (40 ausgeschlossen) 3 RCTs + ein Follow-up mit zusätzlichen Daten eingeschlossen (ARISTOTLE, RE_LY, ROCKET-AF) Charakteristika der Studien(population): siehe Tabelle 9.41–Tabelle 9.43				
Ergebnisse: Metaanalyse					
	Studie	RR (95%-KI)	n/N NOAK	n/N Warfarin	% Gewicht
SAF und SE	RE-LY	0,66 (0,53; 0,82)	134/6.076	202/6.022	28,57
	ROCKET-AF	0,88 (0,75; 1,03)	269/7.081	306/7.090	37,22
	ARISTOTLE	0,80 (0,67; 0,95)	212/9.120	265/9.081	34,20
	Gesamt	0,78 (0,67; 0,92)	615/22.277	773/22.193	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 55,9\%$, $p = 0,104$				
Ischämischer und unspezifizierter SAF	RE-LY	0,77 (0,61; 0,99)	111/6.076	142/6.022	27,29

	ROCKET-AF	0,91 (0,73; 1.13)	156/7.061	172/7.082	35,93
	ARISTOTLE	0,92 (0,75; 1.14)	162/9.120	175/9.081	36,78
	Gesamt	0,87 (0,77; 0,99)	429/22.257	489/22.185	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,522$				
Hämorrhagischer SAF					
	RE-LY	0,26 (0,14; 0,50)	12/6.076	45/6.022	24,45
	ROCKET-AF	0,58 (0,37; 0,92)	29/7.061	50/7.082	34,94
	ARISTOTLE	0,51 (0,35; 0,75)	40/9.120	78/9.081	40,60
	Gesamt	0,45 (0,31; 0,68)	81/22.257	173/22.185	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 52,2 \%$, $p = 0,124$				
Schwere Blutung					
	RE-LY	0,94 (0,82; 1,07)	399/6.076	421/6.022	33,55
	ROCKET-AF	1,03 (0,89; 1,18)	395/7.111	386/7.125	33,29
	ARISTOTLE	0,70 (0,61; 0,81)	327/9.088	462/9.052	33,15
	Gesamt	0,88 (0,71; 1,09)	1.121/22.275	1269/22.199	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 87,2 \%$, $p = 0,000$				
Intrakranielle Blutung					
	RE-LY	0,41 (0,28; 0,60)	36/6.076	87/6.022	30,19
	ROCKET-AF	0,66 (0,47; 0,92)	55/7.111	84/7.125	34,23
	ARISTOTLE	0,42 (0,31; 0,59)	52/9.088	122/9.052	35,59
	Gesamt	0,49 (0,36; 0,66)	143/22.275	293/22.199	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 54,9 \%$, $p = 0,109$				
Gastrointestinale Blutung					
	RE-LY	1,50 (1,20; 1,89)	182/6.076	120/6.022	33,49
	ROCKET-AF	1,46 (1,19; 1,78)	224/7.111	154/7.125	34,74
	ARISTOTLE	0,88 (0,68; 1,14)	105/9.088	119/9.052	31,77
	Gesamt	1,25 (0,91; 1,72)	511/22.275	393/22.199	100,00
	Heterogenität*: $I^2 = 82,5 \%$, $p = 0,003$				
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Unklar				
In der Studie genannte Limitationen	» Heterogenität in den inkludierten Studien. » Pat. in klinischen Studien haben oft ein niedrigeres Risiko für unerwünschte Ereignisse als Pat. in der täglichen Praxis, dies könnte die Generalisierbarkeit				

	der Ergebnisse beeinflussen. » TTR für Warfarin in den Studien war besser als in der klinischen Praxis üblich.
Sponsoren	k. A.
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	k. A.
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Die vorliegende Metaanalyse zeigte, dass NOAK im Vergleich zu Warfarin das Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie reduzieren. NOAK sind außerdem mit einem niedrigeren Risiko für ischämischen und unspezifisierten Schlaganfall, hämorrhagischen Schlaganfall, Mortalität und vaskuläre Mortalität assoziiert. Hinsichtlich der Endpunkte schwere Blutung und gastrointestinale Blutung war die Analyse nicht beweiskräftig, aber es zeigte sich eine substantielle Reduktion des Risikos für intrakranielle Blutung. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Verwendung der NOAK als Alternative zu Warfarin für die Langzeit-Antikoagulationstherapie in Pat. mit VHF.

Kommentare

* Heterogenität aufgrund von Variabilität zwischen den Studien wird mit dem I²-Index geschätzt. Variabilität zwischen den Studien wird mit der Q-Statistik gemessen, $p < 0,10$ gilt als signifikant.

ICH = intrakranielle Blutung, k. A. = keine Angaben, NOAK = TTR = time in therapeutic range/Zeit im therapeutischen Zielbereich, Pat. = Patienten/Patientinnen, VHF = Vorhofflimmern, RR = Relatives Risiko

Quelle: Miller et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.24:
Miller et al. (2012) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X		
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			x
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			x
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	x		
METAANALYSEN			
Wurde Publikationsbias beurteilt?	X		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X		
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			x
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?			x
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
			Unklar*
			x

Kommentare Statistik ist kaum beschrieben.

Quelle: Miller et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.25:

Miller et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Miller et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.26:
Dogliotti et al. (2014)³² – Evidenz

Titel	Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79.808 patients					
Journal	Heart					
Autor/Autoren	Dogliotti, A.; Paolasso, E.; Giugliano, R. P.					
Fragestellung	Wie ist die relative Effektivität verschiedener Klassen antithrombotischer Medikamente in der Reduktion der Häufigkeit von Schlaganfall, ischämischem Schlaganfall oder systemischer Embolie, Tod und schwerer Blutung bei Pat. mit Vorhofflimmern?					
Studiendesign	Netzwerk-Metaanalyse					
Literatursuche	Datenbanken: » Medline, Embase, Cochrane database of systematic reviews » Handsuche: Referenzliste publizierter Metaanalysen zu Antikoagulantien und plättchenhemmenden Therapien, um Schlaganfall und embolische Ereignisse bei Pat. mit VHF zu verhindern. Suchzeitraum: bis Mai 2013					
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » RCTs Phase II oder III zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA), Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und NOAKs in Pat. mit non-valvulärem Vorhofflimmern » Randomisierte Zuteilung zur Therapie » ITT-Analyse » Follow-up > 1 Jahr. Ausschlusskriterien: » VKA-Dosis, die nicht dem Standard entspricht » Antiplatelet-Medikamente, die nicht ASS oder Clopidogrel waren					
Endpunkte	» Schlaganfall » Kombination ischämischer Schlaganfall / systemische Embolie » Tod » schwere Blutung					
Ergebnisse: Studienpool	Primärsuche: 312 (264 ausgeschlossen) Sekundärsuche: 48 (28 ausgeschlossen) 20 RCTs eingeschlossen, davon 3 (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF), die NOAKs mit Warfarin vergleichen, sowie Studien, die Aspirin, Copidogrel, Coumarin im Vergleich zu Warfarin, Aspirin, Apixaban, oder Placebo untersuchten Charakteristika der Studien(population): siehe Tabelle 9.41 bis Tabelle 9.43 für ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF					
Ergebnisse: Netzwerk-Metaanalyse*						
Schlaganfall (OR (95 %-KI))**		A	D 150	D 110	R	VKA***
	A	1	0,77 (0,43; 1,39)	1,11 (0,64; 2,00)	0,94 (0,54; 1,66)	1,22 (0,85; 1,72)
	D 150	1,30 (0,72; 2,33)	1	1,44 (0,91; 2,28)	1,22 (0,64; 2,33)	1,58 (0,99; 2,47)
	D 110	0,90 (0,50; 1,57)	0,70 (0,44; 1,10)	1	0,84 (0,45; 1,59)	1,10 (0,69; 1,68)
	R	1,07 (0,60; 1,87)	0,82 (0,43; 1,57)	1,18 (0,63; 2,21)	1	1,29 (0,82; 2,01)

	VKAs	0,82 (0,58; 1,17)	0,63 (0,40; 1,01)	0,91 (0,59; 1,44)	0,77 (0,50; 1,22)	1
Ischämischer Schlaganfall oder systemische Embolie (OR (95 %-KI))**	A	1	D 150	D 110	R	VKA***
	A	1	0,90 (0,41; 2,00)	1,28 (0,59; 2,87)	1,05 (0,50; 2,46)	1,16 (0,73; 1,92)
	D 150	1,11 (0,50; 2,44)	1	1,42 (0,74; 2,71)	1,17 (0,48; 3,03)	1,28 (0,68; 2,55)
	D 110	0,78 (0,35; 1,71)	0,70 (0,37; 1,35)	1	0,82 (0,34; 2,08)	0,90 (0,48; 1,74)
	R	0,95 (0,41; 2,02)	0,85 (0,33; 2,10)	1,21 (0,48; 2,97)	1	1,10 (0,58; 2,06)
	VKA	0,86 (0,52; 1,37)	0,78 (0,39; 1,46)	1,11 (0,58; 2,08)	0,91 (0,49; 1,73)	1
Mortalität (OR (95 %-KI))**	A	1	D 150	D 110	R	VKA***
	A	1	0,95 (0,48; 1,66)	0,98 (0,50; 1,70)	0,99 (0,51; 1,72)	1,08 (0,71; 1,49)
	D 150	1,05 (0,60; 2,07)	1	1,04 (0,64; 1,66)	1,04 (0,53; 2,07)	1,14 (0,70; 1,87)
	D 110	1,02 (0,59; 2,00)	0,97 (0,60; 1,56)	1	1,00 (0,50; 1,98)	1,10 (0,68; 1,80)
	R	1,01 (0,58; 1,96)	0,96 (0,48; 1,89)	1,00 (0,50; 1,98)	1	1,10 (0,68; 1,80)
	VKAs	0,92 (0,67; 1,41)	0,88 (0,53; 1,43)	0,91 (0,56; 1,46)	0,91 (0,55; 1,46)	1
Schwere Blutung (OR (95 %-KI))**	A	1	D 150	D 110	R	VKA***
	A	1	1,36 (0,29; 7,14)	1,16 (0,25; 6,04)	1,50 (0,31; 7,96)	1,47 (0,58; 4,01)
	D 150	0,74 (0,14; 3,40)	1	0,85 (0,22; 3,12)	1,10 (0,18; 7,11)	1,08 (0,30; 3,90)
	D 110	0,86 (0,17; 4,03)	1,17 (0,32; 4,55)	1	1,28 (0,22; 8,09)	1,26 (0,35; 4,72)
	R	0,67 (0,13; 3,19)	0,91 (0,14; 5,53)	0,78 (0,12; 4,63)	1	0,98 (0,27; 3,60)
	VKAs	0,68 (0,25; 1,72)	0,93 (0,26; 3,35)	0,80 (0,21; 2,83)	1,02 (0,28; 3,77)	1
Effektschätzung	Der Vergleich der auf direkter versus indirekter Evidenz basierenden Effektschätzungen zeigte keine Inkonsistenzen oder qualitative Unterschiede.					
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	gering					
In der Studie genannte Limitationen	» Heterogenität der eingeschlossenen Studien » Ergebnisse klinischer Studien sind nicht eins zu eins umlegbar auf die klinische Praxis, in der Pat. meist älter sind und mehr Komorbidität aufweisen. » Die Anzahl mancher Ereignisse und Pat. mit einem bestimmten Medikament war niedrig, was die Präzision der Ergebnisse beeinflussen könnte. » Es wurde nicht für multiple Vergleiche angepasst, daher müssen Unterschiede im Grenzbereich statistischer Signifikanz mit Vorsicht interpretiert werden.					
Sponsoren	Keine					
Interessenkonflikt der Studienautorinnen/-autoren	Robert Giugliano hat Honorare von Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo und Johnson & Johnson erhalten.					
Schlussfolgerungen der Studienautorinnen/-autoren	In dieser Metaanalyse direkter und indirekter Vergleiche antithrombotischer Medikamente bei Pat. mit VHF senkten NOAK im Vergleich mit plättchenhemmenden Medikationen die Raten von Schlaganfall und die Raten für die Kombination ischämischer Schlaganfall / systemische Embolie sowie für Mortalität. In dieser Studie durchgeführte Rankings von Modellsimulationen zeigten, dass Antikoagulantien besser wirkten als plättchenhemmenden Medikationen, und dass NOAK mindestens so gut, wenn nicht besser als VKA abschnitten.					

Kommentare

* Es werden nur die Daten für NOAK und VKA dargestellt.

** OR in der Spalte im Vergleich mit OR in der Reihe, d. h. OR < 1 favorisieren die Säule.

*** In allen der dargestellten Studien Warfarin

A = Apixaban; D = Dabigatran; ITT = intention to treat; P = Patientinnen/Patienten; NOAK = neue orale Antikoagulantien; SAF = Schlaganfall; SE = systemische Embolie; VKA = Vitamin-K-Antagonist; W = Warfarin

Quelle: Dogliotti et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.27:

Dogliotti et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			x	
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?			x	
METAANALYSEN				
Wurde Publikationsbias beurteilt?		x		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	x			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?	x			
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
Kommentare				

Quelle: Dogliotti et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.28:

Dogliotti et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Dogliotti et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.29:
Dentali et al. (2012)³⁰ – Evidenz

Titel	Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature																																						
Journal	Circulation																																						
Autorinnen/Autoren	Dentali, F.; Riva, N.; Crowther, M.; Turpie, A. G.; Lip, G. Y.; Ageno, W.																																						
Fragestellung	Eine bessere Einschätzung des klinischen Vorteils von NOAK im Vergleich zu VKA für die Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie bei Patientinnen/Patienten mit VHF																																						
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Modell mit fixen Effekten, verglichen mit Ergebnissen eines Modells mit zufälligen Effekten, Mantel-Haenszel)																																						
Literatursuche	Datenbanken: » MEDLINE; EMBASE » Handsuche: Zusammenfassungen der Kongresse der International Society on Thrombosis and Haemostasis (2003–2011), European Society of Cardiology (2005–2011), American Society of Hematology (2004–2011), American College of Cardiology (2008–2011); Referenzlisten der gefundenen Arbeiten; clinicaltrials.gov. Suchzeitraum: MEDLINE: 1966 bis Juli 2012, Woche 1; EMBASE: 1980 bis Juli 2012, Woche 1																																						
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » Phase-III-RCTs oder Phase-II-RCTs, die zumindest eine Dosierung inkludierten, die später in einem Phase-III-RCT evaluiert wurde. » NOAKs im Vergleich zu therapeutischer Dosierung von VKA in Pat. mit VHF » Blutungs- und thromboembolische Ereignisse wurden in beiden Gruppen objektiv bewertet. Ausschlusskriterien: k. A. (im Protokoll)																																						
Endpunkte	» Anzahl Schlaganfälle (gesamt und ischämisch) » Systemische Embolie » Mortalität (gesamt und vaskulär) » Blutung (schwer und intrakraniell) » Myokardinfarkt																																						
Ergebnisse: Studienpool	Von Studien, die in mehr als einer Publikation veröffentlicht wurden, wurden Daten von der ausführlichsten Publikation extrahiert; andere Publikationen wurden verwendet, um Datenunklarheiten zu bereinigen. Primärselektion: 1.454 (317 Duplikate, 1.106 ausgeschlossen) Sekundärselektion: 31 (24 ausgeschlossen) Handsuche: 5 12 Studien eingeschlossen (8 Phase II, 4 Phase III) <table><tr><th colspan="5">Charakteristika der Studien</th></tr><tr><th>Studie</th><th>Design</th><th>Population</th><th>Random. Pat. n</th><th>StQual</th></tr><tr><td>NCT01136408 (2007)</td><td>RCT Ph II, nvb D, W</td><td>NVVHF, ≥ 1 RF, Japan. Pat.</td><td>174 (D 53 + 59; W 62)</td><td>Gering*</td></tr><tr><td>PETRO (2007)</td><td>RCT Ph II, vb D, nvb W, ASS</td><td>NVVHF, ≥ 1 RF</td><td>502 (D 105 + 166 + 161; W 70)</td><td>Gering*</td></tr><tr><td>RE-LY (2009)</td><td>RCT Ph III, vb D, nvb W</td><td>NVVHF, ≥ 1 RF</td><td>18.113 (D 6.015 + 6.076; W 6.022)</td><td>Hoch*</td></tr><tr><td>Weitz et al. (2010)</td><td>RCT Ph II, vb E, nvb W</td><td>NVVHF, CHADS2 ≥ 2</td><td>1146 (E 235 + 245 + 235 + 180; W 251)</td><td>Hoch*</td></tr><tr><td>Chung et al. (2011)</td><td>RCT Ph II vb E, nvb W</td><td>NVVHF, CHADS2 ≥ 1, Asiat. Pat</td><td>235 (E 79 + 80; W 76)</td><td>Hoch*</td></tr></table>				Charakteristika der Studien					Studie	Design	Population	Random. Pat. n	StQual	NCT01136408 (2007)	RCT Ph II, nvb D, W	NVVHF, ≥ 1 RF, Japan. Pat.	174 (D 53 + 59; W 62)	Gering*	PETRO (2007)	RCT Ph II, vb D, nvb W, ASS	NVVHF, ≥ 1 RF	502 (D 105 + 166 + 161; W 70)	Gering*	RE-LY (2009)	RCT Ph III, vb D, nvb W	NVVHF, ≥ 1 RF	18.113 (D 6.015 + 6.076; W 6.022)	Hoch*	Weitz et al. (2010)	RCT Ph II, vb E, nvb W	NVVHF, CHADS2 ≥ 2	1146 (E 235 + 245 + 235 + 180; W 251)	Hoch*	Chung et al. (2011)	RCT Ph II vb E, nvb W	NVVHF, CHADS2 ≥ 1 , Asiat. Pat	235 (E 79 + 80; W 76)	Hoch*
Charakteristika der Studien																																							
Studie	Design	Population	Random. Pat. n	StQual																																			
NCT01136408 (2007)	RCT Ph II, nvb D, W	NVVHF, ≥ 1 RF, Japan. Pat.	174 (D 53 + 59; W 62)	Gering*																																			
PETRO (2007)	RCT Ph II, vb D, nvb W, ASS	NVVHF, ≥ 1 RF	502 (D 105 + 166 + 161; W 70)	Gering*																																			
RE-LY (2009)	RCT Ph III, vb D, nvb W	NVVHF, ≥ 1 RF	18.113 (D 6.015 + 6.076; W 6.022)	Hoch*																																			
Weitz et al. (2010)	RCT Ph II, vb E, nvb W	NVVHF, CHADS2 ≥ 2	1146 (E 235 + 245 + 235 + 180; W 251)	Hoch*																																			
Chung et al. (2011)	RCT Ph II vb E, nvb W	NVVHF, CHADS2 ≥ 1 , Asiat. Pat	235 (E 79 + 80; W 76)	Hoch*																																			

Ergebnisse: Studienpool	Yamashita et al. (2012)	RCT Ph II, vb E, nvb W	NVVHF, CHADS ≥1, Japan. Pat.	536 (E 135 + 135 + 132; W 134)	Gering*
	ARISTOTLE-J (2011)	RCT Ph II, vb A, nvb W	NVVHF, ≥1 RF, Japan. Pat.	222 (E 74 + 74; W 74)	Hoch*
	ARISTOTLE (2011)	RCT Ph III, vb A, W	NVVHF od. Herzflattern, ≥1 RF	18201 (A 9.120; W 9.081)	Hoch*
	NCT00973245 (2008)	RCT Ph II, nvb R, W	NVVHF, Alter ≥60 od ≥1 RF, Japan. Pat.	102 (R 26 + 25 + 24; W 27)	Gering*
	NCT00973323 (2008)	RCT Ph II, nvb R, W	NVVHF, Alter ≥60 od ≥1 RF, Japan.Pat	100 (R 24 + 26 + 24; W 26)	Gering*
	ROCKET-AF (2011)	RCT Ph III, vb R, W	NVVHF, CHADS2 ≥2	14.264 (R 7.131; W 7.133)	Hoch*
	J-ROCKET-AF (2012)	RCT Ph III vb R, W	NVVHF, vg. SAF, TIA od SE od. ≥2 RF, Japan. Pat.	1.280 (R 640; W 640)	Hoch*
*Studienqualität: gering = Jadad-Score ≤ 2; hoch = Jadad-Score > 2					
Charakteristika der Studienpopulation					
Studie	Alter (Jahre)	Männer %	CHADS2- Score	VKA zu StB	ASS whd Studie, %
NCT01136408 (2007)	68,4 ± 8,6 (MW ± SD)	88,0	k. A.	k. A.	k. A.
PETRO (2007)	70 ± 8,3 (MW ± SD)	81,9	3 (median)	100	36,2
RE-LY (2009)	71 (MW)	63,6	2,1 (MW)	61,8	20,5
Weitz et al. (2010)	65 ± 8,7 (MW ± SD)	62,1	2 (63,3 % Pat)	35,6	k. A.
Chung et al. (2011)	64 ± 9,1, 65,9 ± 7,7, 64,5 ± 9,5 (MW ± SD /Grp)	65,4	2,0 ± 1,1, 1,9 ± 1,03, 1,8 ± 1,10 (MW ± SD/Grp)	51,7	39,7
Yamashita et al. (2012)	69,4; 69,5; 68,4; 68,8 (MW /Grp)	82,5	1,9; 2,1; 2,1; 2,2 (MW/Grp)	84,8	25,1
ARISTOTLE-J (2011)	69,3; 70,7; 71,7 (MW /Grp)	82,9	1,8; 2,1; 1,9 (MW/Grp)	85,3	24,8
ARISTOTLE (2011)	70 (median)	64,7	2,1 (MW)	57,1	k. A.
NCT00973245 (2008)	65,9 ± 8,8, 65,7 ± 8,2, 67,4 ± 7,2, 68,7 ± 8,4 (MW ± SD/Grp)	78,4	k. A.	k. A.	k. A.
NCT00973323 (2008)	67,7 ± 9,3, 70,5 ± 9,5, 66,3 ± 11-2,67- 6 ± 10,4	80,0	k. A.	k. A.	k. A.

		(MW±SD)				
	J-ROCKET-AF (2012)	73 (median)	60,3	3,5 (MW)	62,4	35,6
	ROCKET-AF (2011)	71,1 ± 8,1 (MW ± SD)	80,6	3,25	90,0	k. A.
Ergebnisse: Metaanalyse*	Schlaganfall oder systemische Embolie					
	Studie	NOAK		VKA		RR
		Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt	(95-%-KI)
	NCT01136408 (2007)	0	104	1	62	0,20 (0,01; 4,84)
	PETRO (2007)	0	166	0	70	nsb
	RE-LY (2009)	317	12.091	202	6.022	0,78 (0,66; 0,93)
	Weitz et al. (2010)	5	713	3	250	0,58 (0,14; 2,43)
	Chung et al. (2011)	0	159	0	75	nsb
	Yamashita et al. (2012)	0	260	0	125	nsb
	ARISTOTLE-J (2011)	0	148	3	74	0,07 (0,00; 1,37)
	ARISTOTLE (2011)	212	9.120	265	9.081	0,80 (0,67; 0,95)
	NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	nsb
	NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	nsb
	J-ROCKET-AF (2012)	11	637	22	637	0,50 (0,24; 1,02)
	ROCKET-AF (2011)	188	7.081	240	7.090	0,78 (0,65; 0,95)
	GESAMT	733	30.604	736	23.539	0,77 (0,70; 0,86)
Heterogenität: Chi² = 4,90; df = 6 (P = 0,56); I² = 0 %						
Test für Gesamteffekt: Z = 4,94 (p < 0,00001)						
Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten veränderte die Ergebnisse nicht.						
Ischämischer SAF						
	Studie	NOAK		VKA		RR
		Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt	(95-%-KI)
	NCT01136408 (2007)	0	104	1	62	0,20 (0,01; 4,84)
	PETRO (2007)	0	166	0	70	Nsb
	RE-LY (2009)	255	12.091	134	6.022	0,95 (0,77; 1,71)
	Chung et al. (2011)	0	159	0	75	Nsb
	Yamashita et al. (2012)	0	260	0	125	Nsb
	ARISTOTLE-J (2011)	0	148	2	74	0,10 (0,00; 2,07)
	ARISTOTLE (2011)	149	9.120	155	9.081	0,96 (0,77; 1,20)

NCT00973245 (2008)	0	75	0	27		Nsb
NCT00973323 (2008)	0	50	0	26		Nsb
J-ROCKET-AF (2012)	7	637	17	637	3.3	0,41 (0,17; 0,99)
ROCKET-AF (2011)	149	7.061	161	7.082	31.1	0,93 (0,74; 1,16)
GESAMT	560	29.871	470	23.281	100	0,92 (0,81; 1,04)

Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 6,40$; $\text{df} = 5$ ($P = 0,27$); $I^2 = 22\%$

Test für Gesamteffekt: $Z = 1,35$ ($p = 0,18$)

Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten veränderte die Ergebnisse nicht.

Mortalität

Studie	NOAK		VKA		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt		
NCT01136408 (2007)	0	104	0	62	–	Nsb
PETRO (2007)	0	166	0	70	–	Nsb
RE-LY (2009)	884	12.091	487	6.022	41.1	0,90 (0,81; 1,01)
Weitz et al. (2010)	11	713	3	250	0,3	1,29 (0,36; 4,57)
Chung et al (2011)	1	159	1	75	0,1	0,47 (0,03; 7,44)
Yamashita et al (2012)	1	260	1	125	0,1	0,48 (0,03; 7,62)
ARISTOTLE-J (2011)	0	148	0	74	–	Nsb
ARISTOTLE (2011)	603	9.120	669	9.081	42.4	0,90 (0,81; 1,00)
NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	–	Nsb
NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	–	Nsb
J-ROCKET-AF (2012)	7	637	5	637	0,3	1,40 (0,45; 4,39)
ROCKET-AF (2011)	208	7.061	250	7082	15,8	0,83 (0,70; 1,00)
GESAMT	1.715	30.584	1.416	23.531	100	0,89 (0,83; 0,96)

Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 1,91$; $\text{df} = 6$ ($P = 0,93$); $I^2 = 0\%$

Test für Gesamteffekt: $Z = 3,24$ ($p = 0,001$)

Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten veränderte die Ergebnisse nicht.

Kardiovaskuläre Mortalität

Studie	NOAK		VKA		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt		
NCT01136408 (2007)	0	104	0	62	–	Nsb
PETRO (2007)	0	166	0	70	–	Nsb
RE-LY (2009)	563	12.091	317	6.022	43,8	0,88 (0,77; 1,01)

Weitz et al. (2010)	6	713	2	250	0,3	1,05 (0,21; 5,18)
Chung et al (2011)	1	159	0	75	0,1	1,43 (0,06; 34,57)
Yamashita et al (2012)	0	260	0	125	–	Nsb
ARISTOTLE-J (2011)	0	148	0	74	–	Nsb
ARISTOTLE (2011)	308	9.120	344	9.081	35,7	0,89 (0,77; 1,04)
NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	–	Nsb
NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	–	Nsb
J-ROCKET-AF (2012)	6	637	2	637	0,2	3,00 (0,61; 14,81)
ROCKET-AF (2011)	170	7.061	193	7.082	19,9	0,88 (0,72; 1,08)
GESAMT	1.054	30.584	858	23.531	100	0,88 (0,82; 0,98)

Heterogenität: $\chi^2 = 2,36$; $df = 5$ ($P = 0,80$); $I^2 = 0\%$

Test für Gesamteffekt: $Z = 2,50$ ($p = 0,01$)

Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten veränderte die Ergebnisse nicht.

Schwere Blutung

Studie	NOAK		VKA		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt		
NCT01136408 (2007)	1	104	1	62	0,1	0,60 (0,04; 9,36)
PETRO (2007)	0	166	0	70	–	Nsb
RE-LY (2009)	741	12.091	421	6.022	38,8	0,88 (0,78; 0,98)
Weitz et al. (2010)	6	713	1	250	0,1	2,10 (0,25; 17,39)
Chung et al. (2011)	0	159	2	75	0,2	0,10 (0,00; 1,95)
Yamashita et al (2012)	2	260	0	125	0,0	2,41 (0,12; 49,90)
ARISTOTLE-J (2011)	0	143	1	75	0,1	0,18 (0,01; 4,27)
ARISTOTLE (2011)	327	9.088	462	9.052	31,9	0,70 (0,61; 0,81)
NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	–	Nsb
NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	–	Nsb
J-ROCKET-AF (2012)	26	639	30	639	2,1	0,87 (0,52; 1,45)
ROCKET-AF (2011)	395	7.111	386	7.125	26,6	1,03 (0,89; 1,18)

GESAMT	1.498	30.599	1.304	23.548	100	0,86 (0,80; 0,93)
--------	-------	--------	-------	--------	-----	----------------------

Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 18,58$; $\text{df} = 8$ ($P = 0,02$); $I^2 = 57\%$

Test für Gesamteffekt: $Z = 4,03$ ($p < 0,0001$)

Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten zeigte einen Trend zur Reduktion von SB.

Intrakranielle Blutung

Studie	NOAK		VKA		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt		
NCT01136408 (2007)	0	104	0	62	–	Nsb
PETRO (2007)	0	166	0	70	–	Nsb
RE-LY (2009)	64	12.091	90	6.022	35,4	0,35 (0,26; 0,49)
Weitz et al. (2010)	3	713	0	250	0,2	2,46 (0,13; 47,47)
Chung et al (2011)	0	159	0	75	–	Nsb
Yamashita et al (2012)	1	260	0	125	0,2	1,45 (0,06; 35,30)
ARISTOTLE-J (2011)	0	143	1	75	0,6	0,18 (0,01; 4,27)
ARISTOTLE (2011)	52	9.088	122	9.052	36,0	0,42 (0,31; 0,59)
NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	–	Nsb
NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	–	Nsb
J-ROCKET-AF (2012)	5	639	10	639	2,9	0,50 (0,17; 1,45)
ROCKET-AF (2011)	55	7.111	84	7.125	24,7	0,66 (0,47; 0,92)
GESAMT	180	30.599	307	23.548	100	0,46 (0,39; 0,56)

Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 9,15$; $\text{df} = 6$ ($P = 0,17$); $I^2 = 34\%$

Test für Gesamteffekt: $Z = 8,22$ ($p < 0,00001$)

Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten veränderte die Ergebnisse nicht.

Myokardinfarkt

Studie	NOAK		VKA		Gewicht %	RR (95%-KI)
	Ereignis	Gesamt	Ereignis	Gesamt		
NCT01136408 (2007)	0	104	0	62		Nsb
PETRO (2007)	0	166	0	70		Nsb
RE-LY (2009)	195	12.091	75	6.022	30,4	1,29 (0,99; 1,69)
Weitz et al. (2010)	5	713	0	250	0,2	3,87 (0,21; 69,68)
Chung et al. (2011)	0	159	0	75		Nsb
Yamashita et al (2012)	0	260	0	125		Nsb
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Nsb

	(2011)					
	ARISTOTLE (2011)	90	9.120	102	9.081	31,0 0,88 (0,66; 1,16)
	NCT00973245 (2008)	0	75	0	27	Nsb
	NCT00973323 (2008)	0	50	0	26	Nsb
	J-ROCKET-AF (2012)	3	637	1	637	0,3 3,00 (0,31; 28,76)
	ROCKET-AF (2011)	101	7.061	126	7.082	38,1 0,80 (0,62; 1,04)
	GESAMT	394	30.584	304	23.531	100 0,99 (0,85; 1,15)
	Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 8,89$; $\text{df} = 4$ ($p = 0,06$); $I^2 = 55\%$ Test für Gesamteffekt: $Z = 0,13$ ($p = 0,89$) Re-Analyse mit Modell mit zufälligen Effekten zeigte keine signifikante Änderung der Ergebnisse (RR:1,00; 95%-KI 0,75–1,33).					
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering					
In der Studie genannte Limitationen	» Die Ergebnisse konnten hinsichtlich des Schlaganfall- oder Blutungsrisikos der Pat. nicht in spezifischen Untergruppen bestätigt werden. » Die Charakteristika der Studienpopulationen waren in den verschiedenen Studien unterschiedlich. » Patientinnen/Patienten, die NOAK erhielten, konnten hinsichtlich der unterschiedlichen Zeiten im therapeutischen Bereich nicht mit solchen, die Warfarin erhielten, verglichen werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Größe des Vorteils der NOAK gegenüber Warfarin von der Qualität der Kontrolle von Warfarin abhing. » Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse beruhen hauptsächlich auf drei großen RCTs (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE); es gibt noch wenige Daten zu Edoxaban. » Die Asymmetrie des Trichterdiagramms deutet darauf hin, dass unpublizierte Studien, die ein erhöhtes Risiko für SAF oder SE mit NOAK bzw. solche, die ein reduziertes Risiko für Myokardinfarkt mit NOAK zeigten, nicht in der vorliegenden Metaanalyse inkludiert waren. Allerdings macht die intensive Literatursuche die Existenz solcher Studien unwahrscheinlich.					
Sponsoren	Keine					
Interessenkonflikt der Studienautorinnen/-autoren	Von den 6 Autorinnen/Autoren der Studie erhalten 4 entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Alexion, Artisan Pharma, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Biotronic, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Leo Pharma, Merck, Octapharm, Pfizer, Portola, Sanofi, Sanofi-Aventis, Takeda.					
Schlussfolgerungen der Studienautorinnen/-autoren	NOAK reduzierten im Vergleich zu Warfarin die Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall und die systemische Embolie sowie schwere und intrakranielle Blutung. Diese vorteilhaften Effektivitäts- und Sicherheitsprofile der NOAKs müssen nun in Post-Marketing-Studien bestätigt werden.					
Kommentare	* hier Ergebnisse des Modells mit fixen Effekten A = Apixaban, ASS = Aspirin, Asiat = Asiatische, CHADS2 = CHADS2-Score, D = Dabigatran, E = Edoxaban, Grp = Gruppe; Japan. = Japanische, KI = Konfidenzintervall, nsb = nicht schätzbar, nvb = nicht verblindet, NVVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern, Pat. = Patienten/Patientinnen, Ph = Phase, R = Rivaroxaban, RCT = randomisierte klinische Studie, RF = Risikofaktor, RR = relatives Risiko. SAF = Schlaganfall, SE = systemische Embolie, StB = Studienbeginn, StQual = Studienqualität, TIA = transitorischer ischämischer Anfall, vb = verblindet, W = Warfarin, whd = während					

Quelle: Dentali et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.30:

Dentali et al. (2012) – interne Validität (Bias–Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
METAANALYSEN				
Wurde Publikationsbias beurteilt?	X			
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			x	
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
Kommentare				

Quelle: Dentali et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.31:

Dentali et al. (2012) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Dentali et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.32:
Ruff et al. (2014)⁷³ – Evidenz

Titel	Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials				
Journal	The Lancet				
Autorinnen/Autoren	Ruff, C. T.; Giugliano, R. P.; Braunwald, E.; Hoffman, E. B.; Deenadayalu, N.; Ezekowitz, M. D.; Camm, A. J.; Weitz, J. I.; Lewis, B. S.; Parkhomenko, A.; Yamashita, T.; Antman, E. M.				
Fragestellung	Ziel war es, die Bewertung des relativen Vorteils der NOAK in wichtigen Untergruppen, als auch die Wirkung dieser Medikamente auf wichtige sekundäre Endpunkte zu präzisieren.				
Studiendesign	Systematische Literatursuche und Metaanalyse				
Literatursuche	Datenbanken: Medline, ClinicalTrials.gov Suchzeitraum: 1. Jänner 2009 bis 19. November 2013				
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » Phase III RCTs » Pat. mit VHF » Randomisiert zu NOAKs oder Warfarin » Erfassung von Effektivitäts- und Sicherheits-Endpunkten Ausschlusskriterien: k. A.				
Endpunkte	» Schlaganfall und systemisch embolische Ereignisse » Ischämischer Schlaganfall » Hämorrhagischer Schlaganfall » Mortalität » MI » Schwere Blutung » Intrakranielle Blutung (inkl. hämorrhagischer Schlaganfall, epidurale, subdurale und subarachnoidale Blutung) » Gastrointestinale Blutung				
Ergebnisse: Studienpool	3 RCTs, Keine weiteren Angaben				
	Charakteristika der Studienpopulation (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE siehe Tabelle 9.41 – Tabelle 9.43)				
		ENGAGE AF-TIMI 48			Alle Studien
		Edoxaban 60 mg (n = 7.035)	Edoxaban 30 mg (n = 7.034)	Warfarin (n = 7.036)	NOAKs (n = 42.411) Warfarin (n = 29.272)
	Alter (Jahre)	72 (64–76)	72 (64–78)	72 (64–78)	71,6 71,5
	≥ 75 Jahre	41 %	40 %	40 %	38 % 38 %
	Frauen	39 %	39 %	38 %	38 % 37 %
	Persist/perm VHF	75 %	74 %	75 %	76 % 77 %
	parox. VHF	25 %	26 %	25 %	24 % 22 %
	CHADS2	2,8	2,8	2,8	2,6 2,6
	0–1	< 1 %	< 1 %	< 1 %	17 % 17 %
	2	46 %	47 %	47 %	35 % 33 %
	3–6	54 %	53 %	53 %	48 % 50 %
	Vg SAF od TIA	28 %	29 %	28 %	29 % 30 %
	Herzinsuffizienz	58 %	57 %	58 %	46 % 47 %
	Diabetes	36 %	36 %	36 %	31 % 31 %
	Bluthochdruck	94 %	94 %	94 %	88 % 88 %
	Vg MI	11 %	12 %	12 %	15 % 15 %
	CrCl < 50 mL/min	20 %	19 %	19 %	19 % 19 %

	CrCl 50–80mL/min	43 %	44 %	44 %	45 %	45 %
	CrCl > 80 mL/min	38 %	38 %	37 %	36 %	36 %
	Vg VKA	59 %	59 %	59 %	57 %	57 %
	ASS zu StB	29 %	29 %	30 %	34 %	34 %
	Follow-up (Median, Jahre)	2,8	2,8	2,8	2,2	2,2
	Individ. Median TTR	–	–	68 (57–77)	–	65 (51–76)
Ergebnisse: Metaanalyse	Schlaganfall oder Systemische Embolie					
		NOAK* (Ereignisse)	Warfarin (Ereignisse)	RR (95 %–KI)	p-Wert	
	RE-LY	134/6.076	199/6.022	0,66 (0,53–0,82)	0,0001	
	ROCKET-AF	269/7081	306/7.090	0,88 (0,75–1,03)	0,12	
	ARISTOTLE	212/9.120	265/9.081	0,80 (0,67–0,95)	0,012	
	ENGAGE AF TIMI 48	296/7.035	337/7.036	0,88 (0,75–1,02)	0,10	
	GESAMT	911/29.312	1.107/29.229	0,81 (0,73–0,91)	< 0,0001	
	Heterogenität: I ² = 47 %; p = 0,13					
	Schwere Blutung					
		NOAK* (Ereignisse)	Warfarin (Ereignisse)	RR (95 %–KI)	p	
	RE-LY	375/6.076	397/6.022	0,94 (0,82–1,07)	0,34	
	ROCKET-AF	395/7.111	386/7.125	1,03 (0,90–1.18)	0,72	
	ARISTOTLE	327/9.088	462/9.052	0,71 (0,61–0,81)	< 0,0001	
	ENGAGE AF TIMI 48	444/7.012	557/7.012	0,80 (0,71–0,90)	0,0002	
	GESAMT	1541/29.287	1.802/29.211	0,86 (0,73–1,00)	0,06	
	Heterogenität: I ² = 83 %; p = 0,001					
weitere Endpunkte, nur gepoolte Ergebnisse		NOAK* gepoolt (Ereignisse)	Warfarin gepoolt (Ereignisse)	RR (95 %–KI)	p-Wert	
	Ischäm SAF	665/29.292	724/29.221	0,92 (0,83–1,02)	0,10	
	Heterogenität: I ² = 32 %; p = 0,22					
	Häm SAF	130/29.292	263/29.221	0,49 (0,38–0,64)	< 0,0001	
	Heterogenität: I ² = 34 %; p = 0,21					
	MI	413/29.292	432/29.221	0,97 (0,78–1,20)	0,77	
	Heterogenität: I ² = 48 %; p = 0,13					
	Mortalität	2.022/29.292	2.245/29.221	0,90	0,0003	

				(0,85–0,95)		
	Heterogenität: I ² = 0 %; p = 0,81					
	ICH	204/29.287	425/29.211	0,48 (0,39–0,59)	< 0,0001	
	Heterogenität: I ² = 32 %; p = 0,22					
	GI B	751/29.287	591/29.211	1.25 (1.01–1.55)	0,043	
	Heterogenität: I ² = 74 %; p = 0,009					
Subgruppenanalyse	Schlaganfall und systemisch embolische Ereignisse					
		NOAK gepoolt (Ereignisse)	Warfarin gepoolt (Ereignisse)	RR (95–%–KI)	p (Interaktion)	
	< 75 Jahre	496/18.073	578/18.004	0,85 (0,73–0,99)	0,38	
	≥ 75 Jahre	415/11.188	532/11.095	0,78 (0,68–0,88)		
	Frauen	382/10.941	478/10.839	0,78 (0,65–0,94)	0,52	
	Männer	531/18.371	634/18.390	0,84 (0,75–0,94)		
	Diabetes nein	622/20.216	755/20.238	0,83 (0,74–0,93)	0,73	
	Diabetes ja	287/9.096	356/8.990	0,80 (0,69–0,93)		
	Vg SAF, TIA nein	483/20.699	615/20.637	0,78 (0,66–0,91)	0,30	
	Vg SAF, TIA ja	428/8.663	495/8.635	0,86 (0,76–0,98)		
	CrCl (mL/min) < 50	249/5.539	311/5.503	0,79 (0,65–0,96)	0,12	
	CrCl(mL/min) 50 – 80	405/13.055	546/13.155	0,75 (0,66–0,85)		
	CrCl (mL/min) > 80	256/10.626	255/10.533	0,98 (0,79–1,22)		
	CHADS ₂ 0–1	69/5.058	90/4.942	0,75 (0,54–1,04)	0,76	
	CHADS ₂ 2	247/9.563	290/9.757	0,86 (0,70–1,05)		
	CHADS ₂ 3–6	596/14.690	733/14.528	0,80 (0,72–0,89)		
	VKA naiv	386/13.789	513/13.834	0,75 (0,66–0,86)	0,31	
	VKA erfahren	522/15.514	597/15.395	0,85 (0,70–1,03)		
	TTRc < 66 %	509/16.219	653/16.297	0,77 (0,65–0,92)	0,60	
	TTRc ≥ 66 %	313/12.642	392/12.904	0,82 (0,71–0,95)		
		Schwere Blutung [§]				
		NOAK gepoolt (Ereignisse)	Warfarin gepoolt (Ereignisse)	RR (95–%–KI)	p (Interaktion)	

	< 75 Jahre	1.317/18.460	1.543/18.396	0,79 (0,67–0,94)	0,28
	≥ 75 Jahre	1.328/10.771	1.346/10.686	0,93 (0,74–1,17)	
	Frauen*	751/8.682	920/8.645	0,75 (0,58–0,97)	0,29
	Männer*	1.495/14.530	1.548/14.544	0,90 (0,7–1,12)	
	Diabetes nein*+	481/11.278	678/11.294	0,71 (0,54–0,93)	0,12
	Diabetes ja*+	872/7.691	937/7.583	0,90 (0,78–1,04)	
	Vg SAF, TIA nein	1.070/20.638	1280/20.619	0,85 (0,72–1,01)	0,70
	Vg SAF, TIA ja	495/8.669	553/8.600	0,89 (0,77–1,02)	
	CrCl (mL/min) < 50*	514/4376	620/4.346	0,74 (0,52–1,05)	0,57
	CrCl(mL/min) 50 – 80*	1.104/10.139	1174/10.228	0,91 (0,76–1,08)	
	CrCl (mL/min) > 80*	625/8.681	672/8.595	0,85 (0,66–1,10)	
	CHADS ₂ 0–1*	76/3.090	126/3.78	0,60 (0,45–0,80)	0,09
	CHADS ₂ 2*	530/7.403	597/7.498	0,88 (0,65–1,20)	
	CHADS ₂ 3–6*	1640/12.716	1745/12.611	0,86 (0,71–1,04)	
	VKA naiv	656/12.776	786/12.820	0,84 (0,76–0,93)	0,78
	VKA erfahren	909/16.446	1040/16.265	0,87 (0,70–1,08)	
	TTRc < 66 % +	484/10.972	702/11.021	0,69 (0,59–0,81)	0,022
	TTRc ≥ 66 % +	668/10.944	736/11.049	0,93 (0,76–1,13)	
	§ Für Rivaroxaban (ROCKET-AF) wurden schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen kombiniert für die Subgruppen Alter, Geschlecht, CHADS ₂ -Score und Kreatinin Clearance. * Keine Daten vorhanden für Dabigatran (RE-LY) + Keine Daten vorhanden für Rivaroxaban (ROCKET-AF)				
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	mittel				
In der Studie genannte Limitationen	» Eine Berechnung direkt auf Basis der Patientendaten war mangels Verfügbarkeit nicht möglich. » Die Daten für die Factor-Xa-Inhibitoren und den Thrombin-Inhibitor wurden gepoolt. » Unterschiede in den NOAK, Demographien der Pat. und Charakteristika der Studien könnten Endpunkte beeinflussen, die in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt wurden. » Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse könnte eingeschränkt sein, da ausschließlich Daten aus RCTs verwendet wurden und Pat. in RCTs oft weniger gefährdet für unerwünschte Ereignisse sind als Pat. in der alltäglichen klinischen Praxis.				
Sponsoren	Keine				

Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	10 von 12 erhalten entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Aegerion, Amortye, AstraZeneca, Bayer, Beckman Coulter, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cardio Rentis, CVRx, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Johnson & Johnson, Medicines Co, Medscape, Medtronic, Menarini International, Merck, Merck & Co, Pfizer, Portola, Pozen, Roche Diagnostics, Sanofi, Sanofi-Aventis.
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	NOAK zeigen im Vergleich zu Warfarin eine günstige Balance zwischen Effektivität und Sicherheit. Dies zeigt sich über eine große Bandbreite von Pat. mit VHF, die ein hohes Risiko sowohl für ischämische Ereignisse als auch Blutungsereignisse hatten.

Kommentare

* Dabigatran 150 mg 2x/Tag, Rivaroxaban 20 mg 1x/Tag, Apixaban 5 mg 2x/Tag, Edoxaban 60 mg 1x/Tag
 ASS = Aspirin, Kreati. CrCl = Kreatinin Clearance, GI B = gastrointestinale Blutung, ICH = intrakranielle Blutung,
 MI = Myokardinfarkt, paroxysmal, Pat. = Patienten/Patientinnen,
 persist/perm/perman = persistierend/permanent, SAF = Schlaganfall, StB = Studienbeginn, TIA = transitorische ischämische Attacke, TTR = time in therapeutic range/Zeit im therapeutischen Zielbereich, vg = vorangegangen,
 VHF = Vorhofflimmern, VKA = Vitamin-K-Antagonist

Quelle: Ruff et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.33:
 Ruff et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?		X	
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			X
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			X
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?			X
METAANALYSEN			
Wurde Publikationsbias beurteilt?		X	
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	x		
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			X
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?			X
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare Statistik ist nicht genau beschrieben. Studienqualität ist nicht sehr hoch, aber die Analyse stammt aus 2014 und ist die einzige, die die Studie ENGAGE inkludiert.			

Quelle: Ruff et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.34:

Ruff et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x
* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.			

Quelle: Ruff et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.35:
Assiri et al. (2013)¹² – Evidenz

Titel	Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Aspirin, Warfarin, and New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation					
Journal	Clinical Therapeutics					
Autorinnen/Autoren	Assiri, A.; Al-Majzoub, O.; Kanaan, A. O.; Donovan, J. L.; Silva, M.					
Fragestellung	Eine Netzwerk-Metaanalyse, um direkte und indirekte Behandlungsdaten für Aspirin, Warfarin, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, und Rivaroxaban hinsichtlich der Prävention von primärem und sekundärem Schlaganfall bei Pat. mit Vorhofflimmern zu evaluieren.					
Studiendesign	Systematische Literatursuche, Netzwerk-Metaanalyse					
Literatursuche	Datenbanken: Medline, Embase, Cochrane Collaboration Suchzeitraum: 1. Jänner 1991 – 31. August 2012					
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: » Randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Studien auf Englisch » Open-label mit Warfarin, Dosis-angepasst, um INR 2–3 zu erreichen Ausschlusskriterien: k. A.					
Endpunkte	» Schlaganfall, » ischämischer Schlaganfall, » vaskulärer Mortalität, » Mortalität, » schwere Blutung, » nicht-schwere Blutung, » intrakranielle Blutung					
Ergebnisse: Studienpool	Primärsuche: 1.431 (1.401 ausgeschlossen) Sekundärsuche: 30 (9 ausgeschlossen) 21 Studien inkludiert (davon 9 Studien die NOAKs und Warfarin untersuchten, 8 davon sind auch in Dentali et al. analysiert worden).					
Ergebnisse: Metaanalyse						
Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) (Rate Ratio (95%-Kreditibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1				
	D	0,92 (0,53–1,50)	1			
	E	0,52 (0,12–2,84)	0,57 (0,13–3,15)	1		
	R	0,97 (0,55–1,59)	1,07 (0,58–1,89)	1,83 (0,33–8,09)	1	
	W	1,17 (0,82–1,59)	1,29 (0,84–1,89)	2,20 (0,41–9,12)	1,20 (0,80–1,84)	1
Fataler oder nicht-fataler ischämischer Schlaganfall (Rate Ratio (95%-Kreditibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1		–		
	D	0,97 (0,49–2,03)	1	–		
	E	–	–	–	–	–
	R	0,95 (0,47–1,97)	0,97 (0,43–2,14)	–	1	
	W	1,04 (0,67–1,62)	1,06 (0,60–1,86)	–	1,09 (0,62–1,95)	1
Vaskuläre Mortalität (Rate Ratio (95%-Kreditibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1				
	D	0,74 (0,28–1,92)	1			
	E	1,06	1,39	1		

		(0,15–9,16)	(0,22–10,89)			
	R	0,93 (0,36–2,39)	1,24 (0,53–2,98)	0,89 (0,11–5,70)	1	
	W	1,06 (0,50–2,18)	1,41 (0,77–2,56)	1,00 (0,14–5,82)	1,14 (0,60–2,10)	1
Mortalität (Rate Ratio (95%–Kredibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1		–		
	D	1,02 (0,68–1,47)	1	–		
	E	–	–	–	–	–
	R	0,94 (0,61–1,38)	0,92 (0,59–1,41)	–	1	
	W	1,12 (0,87–1,41)	1,11 (0,83–1,50)	–	1,20 (0,87–1,68)	1
Schwere Blutung (Rate Ratio (95%–Kredibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1				
	D	1,40 (0,45–18,76)	1			
	E	2,90 (0,46–18,59)	1,85 (0,13–10,24)	1		
	R	1,46 (0,27–12,17)	1,05 (0,07–1,68)	0,53 (0,07–4,68)	1	
	W	1,47 (0,58–5,50)	1,06 (0,14–2,59)	0,53 (0,12–2,50)	1,00 (0,23–4,54)	1
Nicht–schwere Blutung (Rate Ratio (95%–Kredibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1				
	D	1,47 (0,52–5,09)	1			
	E	1,95 (0,84–5,84)	1,31 (0,42–4,13)	1		
	R	1,89 (0,69–6,64)	1,28 (0,33–4,97)	0,98 (0,31–3,10)	1	
	W	1,83 (1,05–4,03)	1,23 (0,47–3,37)	0,94 (0,50–1,74)	0,97 (0,37–2,53)	1
Intrakranielle Blutung (Rate Ratio (95%–Kredibilitätsintervall))		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
	A	1		–	–	
	D	0,86 (0,15–4,72)	1	–	–	
	E	–	–	–	–	
	R	–	–	–	–	
	W	2,39 (0,79–7,84)	2,78 (0,83–9,91)	–	–	1
Bias–Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering					
In der Studie genannte Limitationen	» Eine Metaanalyse übernimmt die Limitationen der inkludierten Studien, die Annahme einer gleichen und normal verteilten Heterogenität in den inkludierten Studien entspricht möglicherweise nicht der Realität. Studien zu den NOAK testeten auf Nicht–Überlegenheit und fanden damit – nicht überraschend – Ähnlichkeiten zwischen Warfarin und NOAK hinsichtlich der klinischen Endpunkte. » Das Baseline–Risiko für Schlaganfall der Pat. wurde in den verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben.					

	» Open-label-Designs mit Warfarin waren inkludiert. Es waren ältere Studien inkludiert, deren Qualität z. T. gering ist und in denen die untersuchten Behandlungen nicht mehr zeitgemäß sind. Der Einfluss dieser Variationen in der Behandlungspraxis kann in älteren Studien nicht zuverlässig gemessen werden, es ist jedoch zu erwarten, dass er sich auf die Präzision von Schätzungen der Effektivität auswirkt, insbesondere da die absoluten Schlaganfall- und Todesraten in den letzten 2 Jahrzehnten gesunken sind.
Sponsoren	Keine
Interessenkonflikt der Studienautorinnen/-autoren	Keine
Schlussfolgerungen der Studienautorinnen/-autoren	Warfarin und NOAK sind ähnlich in der Prävention von Schlaganfall bei Pat. mit non-valvulärem Vorhofflimmern. Warfarin und NOAK waren besser geeignet als Aspirin, um Pat. vor Schlaganfall zu schützen, und sie zeigten keinen Unterschied hinsichtlich schwerer und nicht-schwerer Blutung oder intrakranieller Blutung. Frühere Ergebnisse, wo nicht-schwere Blutungen mit Warfarin häufiger auftraten als mit Aspirin, wurden bestätigt. Warfarin zeigte mehr nicht-schwere Blutungen als Apixaban. Bei der Entscheidung für ein Pflegemanagement sollte das Risiko für Schlaganfall und Blutungen sorgfältig abgewogen werden.

Kommentare

A = Apixaban, D = Dabigatran, E = Edoxaban, Pat. = Patienten/Patientinnen, R = Rivaroxaban, VHF = Vorhofflimmern, W = Warfarin

Quelle: Assiri et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.36:

Assiri et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	x			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?			x	
METAANALYSEN				
Wurde Publikationsbias beurteilt?		X		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			X	
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			

Kommentare: Sprachlich zum Teil unklar

Quelle: Assiri et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.37:

Assiri et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)*			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

* Da die Bedingungen in klinischen Studien nur sehr eingeschränkt auf die klinische Alltagspraxis übertragbar sind, wird die externe Validität der Ergebnisse als mittel eingestuft. Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen (einige RCTs wurden in mehr als 40 Ländern durchgeführt). Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Assiri et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.38:
Sardar et al. (2014)⁷⁴ – Evidenz

Titel	Meta-Analysis of Risk of Stroke or Transient Ischemic Attack With Dabigatran for Atrial Fibrillation Ablation			
Journal	American Journal of Cardiology			
Autorinnen/Autoren	Sardar P., Nairooz R., Chatterjee S., Wetterslev J., Ghosh J., Aronow W.S.			
Fragestellung	Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativem Dabigatran versus Warfarin bei Patientinnen/Patienten mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen			
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse			
Literatursuche	Datenbanken: PubMed, Cochrane, EMBASE, Web of Science, CINAHL Suchzeitraum: 1. 1. 2001 bis 30. 7. 2013			
Selektionskriterien	Einschlusskriterien: Dabigatran vs. Warfarin perioperativ, Katheterablation, Patientinnen/Patienten mit VHF Ausschlusskriterien: nicht-englische Publikation, nicht „humans“, keine Kontrollgruppe, keine klinischen Endpunkte berichtet und oder (über persönliche Kontaktaufnahme) eruierbar, „Review articles“			
Interventionen/Maßnahmen	Perioperatives Dabigatran vs. Warfarin (mit oder ohne Bridging bzw. Unterbrechung) bei Pat. mit VHF, die sich einer Katheterablation unterziehen			
Endpunkte	» Primäre Endpunkte: Schlaganfälle oder TIA (Wirksamkeit), schwere Blutungen (Sicherheit) » Sekundäre Endpunkte: alle thromboembolischen Komplikationen, leichte Blutungen, Herzbeutel-Tamponade, Leistenhämatom			
Ergebnisse: Studienpool	» Primärsuche: 198 (davon 152 ausgeschlossen) » Sekundärsuche: 46 (davon 28 ausgeschlossen) » Einschluss: 18 Studien anhand der Selektionskriterien in die qualitative und quantitative Synthese eingeschlossen, davon 11 Volltexte und 7 Konferenz-Abstracts » Insgesamt 5.513 Patientinnen/Patienten, davon Dabigatran 2.137, Warfarin 3.376 » Anzahl prospektive Studien*: 5 » Anzahl retrospektive Studien*: 10 » Anzahl Beobachtungsstudien*: 14 » Anzahl randomisierte Studien*: 2 » Anzahl Studien mit unterbrochener Antikoagulation mit Dabigatran: 16 » Anzahl Studien mit kontinuierlicher Antikoagulation mit Dabigatran: 1 (1 Studie ohne Angabe) » Anzahl Studien mit unterbrochener Antikoagulation mit Warfarin: 6 » Anzahl Studien mit kontinuierlicher Antikoagulation mit Warfarin: 12 » Charakteristika der Studienpopulation: keine genauere Angabe			
Ergebnisse: Endpunkte	Schlaganfälle oder TIA			
	Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	POR (95%-KI)	p-Wert
	14	4	3,94 (1,54–10,08)	0,004
	Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,71; I ² = 0 %			
	Alle thromboembolischen Komplikationen			
	Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	POR (95%-KI)	p-Wert
	16	7	2,81 (1,23–6,45)	0,01
	Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,69; I ² = 0 %			

	Schwere Blutungen		
Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	OR (95-%-KI)	p-Wert
33	53	0,99 (0,55–1,78)	0,98
Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,19; I² = 24 %			
Leichte Blutungen			
Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	OR (95 %-KI)	p-Wert
66	164	0,60 (0,41–0,87)	0,008
Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,18; I² = 25 %			
Herzbeutel–Tamponade			
Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	OR (95-%-KI)	p-Wert
25	33	1,33 (0,65–2,73)	0,44
Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,20; I² = 26 %			
Leistenhämatom			
Anzahl Ereignisse Dabigatran	Anzahl Ereignisse Warfarin	OR (95-%-KI)	p-Wert
24	57	0,65 (0,39–1,06)	0,08
Test auf Heterogenität: Cochran's Q: p = 0,95; I² = 0 %			
Ergebnisse: Sensitivitätsanalyse**	Schlaganfälle oder TIA: Konsistent hohes Risiko bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin in den meisten Subgruppen zu beobachten (Volltext–Publikationen, Studien mit geringem bis mittlerem Bias–Risiko, Beobachtungsstudien, Studien mit mind. 30 Tagen Follow–up, Studien mit Unterbrechung der Dabigatran–Therapie, Studien mit Heparin–Bridging; Daten nicht ganz vollständig angegeben) Schwere Blutungen: vergleichbares Risiko in allen Subgruppen (keine genaueren Daten angegeben) Sequenzielles Weglassen jeder einzelnen Studie und Ergebnis–Neuberechnung ergab keinen Hinweis auf signifikanten Einfluss einer einzelnen Studie und keine abweichenden Gesamtergebnisse.		
Bias–Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel		
In der Studie genannte Limitationen	» Die inkludierten Studien zeigen Unterschiede im Studienprotokoll, der Definition von Outcomes zu Wirksamkeit und Sicherheit und Charakteristika der Studienpopulationen. » Die meisten Daten stammten von Beobachtungsstudien ohne Randomisierung oder Propensity Matching. » Die Ereignisraten mancher Outcomes sind sehr niedrig und die Ergebnisse zeigen teils hohe KI. » Die höhere Zahl an Schlaganfällen oder TIA könnte trotz der statistischen Signifikanz ein Zufallsergebnis sein, wie auch eine sequentielle Studienanalyse („Trial Sequential Analysis“) zeigt.		
Sponsoren	Keine angegeben		
Interessenkonflikt der Studienautoren/–autorinnen	Keine Interessenskonflikte		
Schlussfolgerungen der Studienautoren/–autorinnen	Ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle oder TIA sowie für alle thromboembolischen Komplikationen bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin		

	wird sichtbar. Es ist keine statistische Heterogenität zu beobachten. Das höhere Risiko für Schlaganfälle oder TIA bestätigt sich in den meisten Sensitivitätsanalysen. Dabigatran zeigt sich nicht als wirksame Alternative zu Warfarin für Katheterablation bei VHF.
--	--

Kommentare: Die errechneten Ergebnisse stehen, wie die Autoren selbst anführen, im Gegensatz zu den Ergebnissen von drei anderen rezenten, vergleichsweise kleinen Metaanalysen, die keinen Anstieg thromboembolischer Komplikationen bei Dabigatran im Vergleich zu Warfarin festgestellt haben^{17,47,70}. Die Autoren begründen dies damit, dass sie die höchste Zahl an Pat. eingeschlossen haben, sowie mit der Verwendung geeigneter statistischer Methoden (POR für Ereignisraten kleiner 1 %).

* laut Angabe

** durchgeführt nur für die primären Endpunkte

KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, p = p-Wert, Pat = Patientinnen/Patienten, POR = Peto Odds Ratio, TIA = transitorische ischämische Attacke

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 9.39:
Sardar et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X		
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			X
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X		
METAANALYSEN			
Wurde Publikationsbias beurteilt?	X		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X		
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?	–		
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		X	

Kommentare

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Sardar et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.40:

Sardar et al. (2014), externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	X		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	X		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	X		
Übertragbarkeit auf Österreich			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	X		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	X		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	X		

Quelle: Sardar et al. (2014); Darstellung: GÖG

9.7.2 Primärstudien

9.7.2.1 Charakteristika der Studien im Vergleich: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF

Tabelle 9.41:
Studiendesigns von ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Hauptendpunkt Effektivität	SAF und SE		
Hauptanalyse	Nicht-Unterlegenheit		
Nicht-Unterlegenheits-Grenze	Relatives Risiko < 1,46	Relatives Risiko < 1,46	Relatives Risiko < 1,38
Hauptpopulation für Analyse	ITT	PP	ITT
Hauptperiode für Analyse	bis Bekanntgabe des Studienendes	Behandlung plus 2 Tage	bis Bekanntgabe des Studienendes
Hauptendpunkt Sicherheit	Schwere Blutung	Klinisch relevante Blutung	Schwere Blutung
Hauptpopulation für Analyse	Sicherheitspopulation		
Hauptperiode für Analyse	Behandlung plus 6 Tage	Behandlung plus 2 Tage	Behandlung plus 2 Tage

ITT=Intention-to-treat, PP = per Protokoll, SAF=Schlaganfall, SE=systemische Embolie

Quelle: Gomez-Outes et al. 2013³⁹, Darstellung: GÖG

Tabelle 9.42:

Charakteristika der Studienpopulationen von ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF

	RE-LY Dabigatran	ROCKET-AF Rivaroxaban	ARISTOTLE Apixaban	p*
Anzahl gescreent	k. A.	17 232	20 998	
Anzahl randomisiert	18.113	14.264	18.201	
Anteil Abbrüche (Follow-up- Zeitpunkt siehe Tabelle 9.43)	D110: 20,7 % D150: 21,2 % W: 16,6 %	Rivaroxaban. 23,7 % W: 22,2 %	Apixaban: 25,3 % W: 27,5 %	
Alter (Jahre)	72 (MW)	73 (Median)	70 (Median)	–
Männer	11.514 (64 %)	8.604 (60 %)	5.660 (65 %)	< 0,0001
CHADS2 (MW±SA)	2.1 ± 1,1	3.46 ± 0,95	2,1 ± 1,1	< 0,0001
CHADS2 ≥2	12.337 (68 %)	14.261 (≈100 %)	12.018 (66 %)	< 0,0001
CHADS2 =1	5.775 (32 %)	3 (≈ 0 %)	6.183 (34 %)	< 0,0001
Vg. SAF/TIA	3.623 (20 %)	7.468 (55 %)	3.436 (19 %)	< 0,0001
Kongestive Herzinsuffizienz	5.793 (32 %)	8.908(63 %)	6.451 (35 %)	< 0,0001
Bluthochdruck	14.283 (79 %)	12.910 (91 %)	15.916 (87 %)	< 0,0001
Alter ≥75 Jahre	7.238 (40 %)	6.229 (43 %)	5.678 (31 %)	< 0,0001
Diabetes	4.221 (23 %)	5.695 (40 %)	4.547 (25 %)	< 0,0001
Vg. Myokardinfarkt	3.005 (17 %)	2.468 (17 %)	2.585 (14 %)	< 0,0001
Patienten/Patientinnen in Zentren mit TTR ≥65 %	8.950 (49 %)	3.493 (24 %)	9.046 (50 %)	< 0,0001
In Europa rekrutierte Patien- ten/Patientinnen	6.770 (37 %)	1.582 (53 %)	7.343 (40 %)	< 0,0001
CrCl <50ml/min	3.505 (19 %)	2.986 (21 %)	3.017 (17 %)	< 0,0001
VHF permanent/persistierend	12.164 (67 %)	11.548 (81 %)	15.412 (85 %)	< 0,0001
VHF paroxysmal	5.943 (33 %)	2.514 (18 %)	2.786 (15 %)	< 0,0001
VKA zu StB	8.989 (50 %)	8.904 (62 %)	10.401 (57 %)	< 0,0001
ASS zu StB	7.198 (40 %)	5.205 (37 %)	5.632 (31 %)	< 0,0001

* Chi-square-Test für kategorische Variablen und 1-Weg Varianzanalyse für kontinuierliche Variablen.

ASS = Acetylsalicylsäure, CrCl = Kreatininausscheidung, D = Dabigatran, MW = Mittelwert. SAF = Schlaganfall, StB = Studienbeginn, TIA = vorübergehender ischämischer Anfall, TTR = Zeit im therapeutischen Range, Vg/vg. = vorangegangen. VHF = Vorhofflimmern, VKA = Vitamin-K-Antagonisten, W = Warfarin.

Quelle: Gomez-Outes et al. 2013³⁹, Darstellung: GÖG

Tabelle 9.43:

Interventionen/Maßnahmen in den Studien ARISTOTLE, RE-LY und ROCKET-AF

		RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
	Follow-up Tage (Median)	730	707	657
		RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
	Teilnehmer/innen	18.113	14.264	18.201
	NOAK	Dabigatran 150 mg oder 110 mg 2x/Tag	Rivaroxaban 20 mg oder 15 mg 1x/Tag	Apixaban 5 mg oder 2,5 mg 2x/Tag
	Pat. mit NOAK	12.091	7.131	9.120
	Hohe Dosis	6.076	5.624	8.702
	Niedrige Dosis	6.015	1.597	428
	Kontrolle	Warfarin 1x/Tag, Dosis-angepasst, um INR 2–3 zu erreichen		
	Pat. Kontrolle	6.022	7.133	90,81
	TTR(%) MW	64,4	55,2	62,2
	TTR(%) Median	67	58	66
	Studienphase	III	III	III
	Design des RCT	Multizentrisch, open-label PROBE	Multizentrisch, doppel-blind	Multizentrisch doppel-blind
	Verblindung	Bewertungskomitee und verblindete Bewertung der Endpunkte		
	Anzahl Interimsanalysen	2	1	1
	Anzahl Ausschlusskriterien	14	31	19

INR = international normalized ratio, MW = Mittelwert, Pat. = Patienten/Patientinnen, PROBE = prospektiver open-label verblindeter Endpunkt, TTR = Zeit im therapeutischen Bereich

Quelle: Gomez-Outes et al. 2013³⁹, Darstellung: GÖG

9.7.2.2 Apixaban

Tabelle 9.44:

Granger et al. (2011)⁴¹ – Evidenz

Titel	Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation – ARISTOTLE Study		
Journal	The New England Journal of Medicine		
Autorinnen/Autoren	Granger, Christopher B.; Alexander, John H.; McMurray, John J.V.; Lopes, Renato D.; Hylek, Elaine M.; Hanna, Michael; Al-Khalidi, Hussein R.; Ansell, Jack; Atar, Dan; Avezum, Alvaro; Bahit, Cecilia; Diaz, Rafael; Easton, J. Donald; Ezekowitz, Justin A.; Flaker, Greg; Garcia, David; Geraldles, Margarida; Gersh, Bernard J.; Golitsyn, Sergey; Goto, Shinya; Hermosillo, Antonio G.; Hohnloser, Stefan H.; Horowitz, John; Mohan, Puneet; Jansky, Petr; Lewis, Basil S.; Lopez-Sendon, Jose Luis; Pais, Prem; Parkhomenko, Alexander; Verheugt, Freek W.A.; Zhu, Jun; Wallentin, Lars		
Fragestellung	Vergleich von Apixaban und Warfarin für die Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie in Pat. mit VHF und mindestens einem zusätzlichem Risikofaktor für Schlaganfall		
Land	39 Länder		
Studiendesign	Doppel-blinde, doppel-Dummy, randomisierte Studie		
Studiendauer, Follow-up	Rekrutierung: 2006–2010 Follow-up: Median 1,8 Jahre		
Studiengröße	IG: n = 9.120 Apixaban KG: n = 9.081 Warfarin		
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » VHF oder Herzflattern zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie oder 2 oder mehrere Episoden VHF oder Herzflattern, die mindestens 2 Wochen auseinanderlagen, in den letzten 12 Monaten vor Einschluss in die Studie. » Mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für Schlaganfall: » Alter $\geq$ 75 Jahre » Schlaganfall in der Vergangenheit » Vorübergehende ischämische Attacke » Systemische Embolie » Symptomatische Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Monate oder linke ventrikuläre Auswurfraction / left ventricular ejection fraction von $\leq$ 40 % » Diabetes mellitus » Bluthochdruck, der pharmakologische Behandlung erfordert. Ausschlusskriterien: » AF auf Grund reversibler Ursachen » Moderate oder schwere Mitralklappenstenose » Bedingungen anders als AF, die eine Antikoagulation erfordern » Schlaganfall innerhalb der letzten 7 Tage » Bedarf von $>$ 165 mg Aspirin pro Tag oder von Aspirin und Clopidogrel » Schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $>$ 2,5 mg pro dl oder berechnete Kreatinin-Ausscheidung $<$ 25 ml pro min.		
Charakteristika der Studienpopulation (weitere Details siehe Tabelle 9.41–Tabelle 9.43)		Apixaban (N = 9.120)	Warfarin (N = 9.081)
	Alter (Median) Jahr	70	70
	Männer %	64,5	65
	CHADS ₂ -Score (Mittelwert)	2.1	2.1
	VKA-erfahren N (%)	5.208 (57,1)	5.193 (57,2)
	Aspirin N (%)	2.859 (31,3)	2.773 (30,5)
	VKA-erfahren = Vitamin-K-Antagonist verwendet für $>$ 30 aufeinanderfolgende Tage		
Intervention/Maßnahme	IG: n = 9.120 Apixaban		

	KG: n = 9.081 Warfarin				
Endpunkte	Primäre Endpunkte: » Schlaganfall oder systemische Embolie » Schwere Blutung Sekundäre Endpunkte: » Tod » Myokardinfarkt » Composite/Kombination von schwerer Blutung und klinisch relevanter nicht-schwerer Blutung » Beliebige Blutung, andere unerwünschte Ereignisse, Leberfunktionsauffälligkeiten/Abnormitäten				
Ergebnisse: Hauptanalyse					
Effektivität (<i>Intention-to-treat Population; Anzahl Pat. mit Ereignis (%/Jahr)</i>)		Apixaban	Warfarin	HR	p-Wert
	Schlaganfall od. systemische Embolie	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
	Schlaganfall	199 (1,19)	250 (1,51)	0,79 (0,65–0,95)	0,01
	Ischämischer Schlaganfall oder Typ unbekannt	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74–1,13)	0,42
	Hämorrhagischer Schlaganfall	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35–0,75)	< 0,001
	Systemische Embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44–1,75)	0,70
	Tod	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80–0,998)	0,047
	Schlaganfall, systemische Embolie, oder Tod	752 (4,49)	837 (5,04)	0,89 (0,81–0,98)	0,02
	Myokardinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66–1,17)	0,37
	Schlaganfall, system. Embolie, Myokardinfarkt oder Tod	810 (4,85)	906 (5,49)	0,88 (0,80–0,97)	0,01
	Pulmonare Embolie oder tiefe Venenthrombose	7 (0,04)	9 (0,05)	0,78 (0,29–2,10)	0,63
Sicherheit (<i>Patienten/Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Anzahl Pat. mit Ereignis; Ereignisrate %/Jahr</i>)		Apixaban	Warfarin	HR	p-Wert
	Schwere Blutung*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60–0,80)	< 0,001
	Intrakranielle Blutung	52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30–0,58)	< 0,001
	Blutung andere Lokalisation	275 (1,79)	340 (2,27)	0,79 (0,68–0,93)	0,004
	Gastrointestinale Blutung	105 (0,76)	119 (0,86)	0,89 (0,70–1,15)	0,37
	Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61–0,75)	< 0,001
	Schlaganfall, systemische Embolie, oder schwere Blutung	521 (3,17)	666 (4,11)	0,77 (0,69–0,86)	< 0,001
	Schlaganfall, systemische Embolie,	1.009 (6,13)	1.168 (7,20)	0,85 (0,78–0,92)	< 0,001

	schwere Blutung oder Tod				
Ergebnisse: Subgruppen					
Schlaganfall und systemische Embolie (Anzahl Ereignisse (%/Jahr))	Subgruppe	Anzahl Pat.	Apixaban	Warfarin	p-Wert für Interaktion
	VKA-erfahren ja	10.401	102 (1,1)	138 (1,5)	0,39
	VKA-erfahren nein	7.800	110 (1,5)	127 (1,8)	
	Alter < 65 Jahre	5.471	51 (1,0)	44 (0,9)	0,12
	Alter 65 bis 74 Jahre	7.052	82 (1,3)	112 (1,7)	
	Alter ≥ 75 Jahre	5.678	79 (1,6)	109 (2,2)	
	Männer	11.785	132 (1,2)	160 (1,5)	0,60
	Frauen	6.416	80 (1,4)	105 (1,8)	
	Gewicht ≤ 60kg	1.985	34 (2,0)	52 (3,2)	0,26
	Gewicht > 60kg	16.154	177 (1,2)	212 (1,4)	
	Perm/pers VHF	15.412	191 (1,4)	235 (1,7)	0,70
	Parox VHF	2.786	21 (0,8)	39 (1,1)	
	vg SAF/TIA ja	3.436	73 (2,5)	98 (3,2)	0,71
	vg SAF/TIA nein	14.765	139 (1,0)	167 (1,2)	
	Diabetes ja	4.547	57 (1,4)	75 (1,9)	0,71
	Diabetes nein	13.654	155 (1,2)	190 (1,5)	
	Herzinsuffizienz ja	5.541	70 (1,4)	79 (1,6)	0,50
	Herzinsuffizienz nein	12.660	142 (1,2)	186 (1,6)	
	CHADS2 Score 1	6.183	44 (0,7)	51 (0,9)	
	CHADS2 Score 2	6.516	74 (1,2)	82 (1,4)	0,45
	CHADS2 Score ≥ 3	5.502	94 (1,9)	132 (2,8)	
	schw/mod Niereninsuffizienz	3.017	54 (2,1)	69 (2,7)	0,72
	Geringe Niereninsuffizienz	7.587	87 (1,2)	116 (1,7)	
	Keine Niereninsuffizienz	7.518	70 (1,0)	79 (1,1)	
	Dosis A 2,5mg*	831	12 (1,7)	22 (3,3)	0,22
	Dosis A 5 mg**	17.370	200 (1,3)	243 (1,5)	
	Nordamerika	4.474	42 (1,0)	56 (1,3)	0,44
	Lateinamerika	3.468	43 (1,4)	52 (1,8)	
	Europa	7.343	75 (1,1)	77 (1,1)	
	Asien Pazifik	2.916	52 (2,0)	80 (3,1)	
	Aspirin zu StB ja	5.632	70 (1,3)	94 (1,9)	0,44
	Aspirin zu StB nein	12.569	142 (1,2)	171 (1,5)	

Schwere Blutung (Anzahl Ereignisse (%/Jahr))	Subgruppe	Anzahl Patienten	Apixaban	Warfarin	p-Wert für Interaktion
	VKA-erfahren ja	10.376	185 (2,1)	274 (3,2)	0,50
	VKA-erfahren nein	7.764	142 (2,2)	188 (3,0)	
	Alter < 65 Jahre	5.455	56 (1,2)	72 (1,5)	0,64
	Alter 65 bis <75 Jahre	7.030	120 (2,0)	166 (2,8)	
	Alter ≥ 75 Jahre	5.655	151 (3,3)	224 (5,2)	
	Männer	11.747	225 (2,3)	294 (3,0)	0,08
	Frauen	6.393	102 (1,9)	168 (3,3)	
	Gewicht ≤ 60kg	1.978	36 (2,3)	62 (4,3)	0,22
	Gewicht > 60kg	16.102	290 (2,1)	398 (3,0)	
	Perm/pers VHF	15.361	283 (2,2)	402 (3,2)	0,75
	Parox VHF	2.776	44 (1,9)	60 (2,6)	
	vg SAF/TIA ja	3.422	77 (2,8)	106 (3,9)	0,71
	vg SAF/TIA nein	14.718	250 (2,0)	356 (2,9)	
	Diabetes ja	4.526	112 (3,0)	114 (3,1)	0,003
	Diabetes nein	13.614	215 (1,9)	348 (3,1)	
	Herzinsuffizienz ja	5.527	87 (1,9)	137 (3,1)	0,30
	Herzinsuffizienz nein	12.613	240 (2,2)	325 (3,1)	
	CHADS2 Score 1	6.169	76 (1,4)	126 (2,3)	0,40
	CHADS2 Score 2	6.492	125 (2,3)	163 (3,0)	
	CHADS2 Score ≥3	5.479	126 (2,9)	173 (4,2)	
	schw/mod Niereninsuffizienz	3.005	73 (3,2)	142 (6,4)	0,03
	Geringe Niereninsuffizienz	7.565	157 (2,5)	199 (3,2)	
	Keine Niereninsuf- fizienz	7.496	96 (1,5)	119 (1,8)	
	Dosis A 2.5mg*	826	20 (3,3)	37 (6,7)	0,21
	Dosis A 5 mg**	17.314	307 (2,1)	425 (3,0)	
	Nordamerika	4.463	106 (2,8)	137 (3,6)	0,16
	Lateinamerika	3.460	60 (2,1)	94 (3,5)	
	Europa	7.313	110 (1,7)	135 (2,2)	
	Asien Pazifik	2.904	51 (2,1)	96 (4,1)	

	Aspirin zu StB ja	5.608	129 (2,7)	164 (3,7)	0,40
	Aspirin zu StB nein	12.532	198 (1,9)	298 (2,8)	
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering				
In der Studie genannte Limitationen	k. A.				
Sponsoren	Bristol-Myers Squibb und Pfizer				
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	Von den 32 Autoren/Autorinnen der Studie erhalten 25 entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Bristol-Myers Squibb, Pfizer; Abbott, Abbott Laboratories, Amgen, Amocyte, Astellas, Asteras, AstraZeneca, Athera Biotechnologies, Bayer, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Borshchiagovsky Chemical-Pharmaceutical Plant, Boston Scientific, Cardiome, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Eisai, GE Healthcare, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, Johnson & Johnson, The Medicines Company, Medispec. Medtronic Foundation, Medtronics-Japan, Medtronic Vascular, Merck, Merck/Schering-Plough, Mochida, MSD, Novartis, Ortho-McNeil-Janssen, Otsuka Pharmaceutical, Otsuka, PolyMedix, Portola, Regado Biosciences, Regado Bio-Technologies, Sanofi-Aventis, Servier, St. Jude Medical, Takeda, Tanabe-Mitsubishi.				
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	In Pat. mit Vorhofflimmern war Apixaban in der Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie Warfarin überlegen, führte zu weniger Blutungen und hatte eine geringere Mortalität zur Folge.				
Kommentare					

A = Apixaban, HR = Hazard Ratio, IG = Interventionsgruppe, k. A. = keine Angaben, KG = Kontrollgruppe, N = number / Anzahl, p = p-Wert, SAF = Schlaganfall, schw/mod = schwere/moderate, StB = Studienbeginn, TIA = transitorische ischämische Attacke

* Dosis Apixaban 2.5 mg 2x täglich oder Placebo

** Dosis Apixaban 5 mg 2x täglich oder Placebo

Quelle: Granger, Christopher B. et al. (2011)⁴¹; Darstellung: GÖG

Tabelle 9.45:
Granger et al. (2011) – interne Validität (Bias–Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 %?	x					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?					x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
	x					
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Granger et al. (2011); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.46:

Granger et al. (2011) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Granger et al. (2011); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.47:

Wallentin et al. (2013)⁸⁵ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz

Titel	Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation				
Journal	Circulation Journal of the American Heart Association				
Autorinnen/Autoren	Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Hanna, M.; Thomas, L.; Hellkamp, A.; Nepal, S.; Hylek, E. M.; Al-Khatib, S. M.; Alexander, J. H.; Alings, M.; Amerena, J.; Ansell, J.; Aylward, P.; Bartunek, J.; Commerford, P.; De Caterina, R.; Erol, C.; Harjola, V. P.; Held, C.; Horowitz, J. D.; Huber, K.; Husted, S.; Keltai, M.; Lanas, F.; Lisheng, L.; McMurray, J. J.; Oh, B. H.; Rosenqvist, M.; Ruzyllo, W.; Steg, P. G.; Vinereanu, D.; Xavier, D.; Granger, C. B.				
Fragestellung	Einfluss der Qualität der INR-Kontrolle in den teilnehmenden Studienzentren bzw. Pat. auf den Effekt, den Apixaban im Vergleich zu Warfarin auf die klinischen Haupt-Endpunkte hat.				
Land	siehe ARISTOTLE				
Studiendesign					
Studiendauer, Follow-up					
Studiengröße					
Auswahlkriterien der Population					
Charakteristika der Studienpopulation		Quartile der berechneten cTTR			
		24,3–60,5	60,6–66,3	66,4–71,1	71,2–83,2
	Zeit im therapeutischen Bereich (Median)	51,2 %	62,6 %	69,0 %	76,6 %
	Warfarin-naiv N (%)	2.799 (62,3)	2.259 (49,6)	1.505 (32,7)	1.237 (27,2)
	Aspirin zu Studienbeginn n (%)	1.440 (32,0)	1.515 (33,3)	1.386 (30,1)	1.291 (28,4)
	Alter in Jahren (Median)	68	69	71	72
	Männer N (%)	2.711 (60,3)	2.824 (62,0)	3.039 (66,0)	3.211 (70,5)
	CHADS2-Score (Mittelwert)	2,2	2,1	2,1	2,0
	p-Wert für alle: < 0,0001				
		Quartile der berechneten individuellen TTR			
		15,1–59,9	60,0–65,9	66,0–71,2	71,3–85,3
	Zeit im therapeutischen Bereich (Median)	50,7 %	62,3 %	69,5 %	76,6 %
	Warfarin-naive N (%)	3.127 (69,2)	2.329 (51,8)	1.512 (32,6)	832 (18,3)
	Aspirin zu Studienbeginn n (%)	1.560 (34,5)	1.495 (33,3)	1.401 (30,2)	1.176 (25,8)
	Alter in Jahren (Median)	68	70	71	71
	Männer N (%)	2.558 (56,6)	2.732 (60,8)	3.081 (66,5)	3.414 (75,0)
	CHADS2-Score (Mittelwert)	2,3	2,2	2,1	1,9
	p-Wert für alle: < 0,0001				

Intervention/Maßnahme	» Schätzung des durchschnittlichen TTR jedes Studienzentrums (Linear Mixed Model für TTR, inkl. „fixed effect“ für Land und „random effect“ für Zentrum) » Schätzung des individuellen TTR aufgrund der folgenden Charakteristika: Studienzentrum, Land, Alter, Geschlecht, Gewicht, Rasse, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, vorangegangener Schlaganfall, Verwendung von Statinen, Insulin, Amiodarone, VKA-Vorerfahrung				
Endpunkte	siehe ARISTOTLE				
Ergebnisse	TTR für Pat. mit Warfarin: Median 66 % 46–80 % in verschiedenen Ländern				
TTR des Zentrums (cTTR)	Berechnete cTTR	Apixaban n (%/Jahr)	Warfarin n (%/Jahr)	HR (95-%-KI)	p-Wert für Interaktion
	Schlaganfall od. systemische Embolie				
	Q1	68 (1,72)	92 (2,36)	0,73 (0,53–1,00)	0,078
	Q2	68 (1,61)	72 (1,72)	0,94 (0,67–1,31)	
	Q3	36 (0,86)	56 (1,35)	0,64 (0,42–0,97)	
	Q4	40 (0,91)	45 (1,04)	0,88 (0,57–1,35)	
	Tod (alle Ursachen)				
	Q1	163 (4,00)	178 (4,39)	0,91 (0,74–1,13)	0,34
	Q2	175 (4,04)	185 (4,30)	0,94 (0,76–1,15)	
	Q3	140 (3,29)	170 (4,01)	0,82 (0,66–1,03)	
	Q4	125 (2,81)	136 (3,10)	0,91 (0,71–1,16)	
	Schwere Blutung				
	Q1	52 (1,44)	102 (2,89)	0,50 (0,36–0,70)	0,095
	Q2	77 (1,97)	116 (3,07)	0,64 (0,48–0,86)	
	Q3	99 (2,61)	113 (3,06)	0,85 (0,65–1,11)	
	Q4	99 (2,48)	131 (3,31)	0,75 (0,58–0,97)	
	Klinischer Nutzen				
	Q1	241 (6,19)	301 (7,91)	0,79 (0,66–0,93)	0,70
	Q2	284 (6,86)	318 (7,85)	0,88 (0,75–1,03)	
	Q3	260 (6,44)	304 (7,61)	0,85 (0,72–1,00)	
	Q4	258 (6,13)	290 (6,95)	0,88 (0,75–1,04)	
Individuelle TTR (iTTR)	Berechnete iTTR	Apixaban n (%/Jahr)	Warfarin n (%/Jahr)	HR (95-%-KI)	p-Wert für Interaktion
	Schlaganfall od. systemische Embolie				
	Q1	74 (1,85)	102 (2,67)	0,70 (0,52–0,94)	0,060
	Q2	59 (1,45)	66 (1,58)	0,92 (0,65–1,30)	

	Q3	38 (0,90)	52 (1,21)	0,74 (0,48–1,13)		
	Q4	41 (0,92)	45 (1,06)	0,87 (0,57–1,33)		
	Tod (alle Ursachen)					
	Q1	179 (4,36)	201 (5,03)	0,87 (0,71–1,06)	0,67	
	Q2	180 (4,29)	187 (4,37)	0,98 (0,80–1,21)		
	Q3	144 (3,35)	173 (3,93)	0,85 (0,68–1,06)		
	Q4	100 (2,22)	108 (2,50)	0,89 (0,67–1,16)		
	Schwere Blutung					
	Q1	54 (1,48)	106 (3,09)	0,48 (0,35–0,67)	0,078	
	Q2	78 (2,09)	114 (3,07)	0,66 (0,51–0,91)		
	Q3	103 (2,67)	118 (3,05)	0,87 (0,67–1,14)		
	Q4	92 (2,25)	124 (3,15)	0,73 (0,55–0,94)		
	Klinischer Nutzen					
	Q1	263 (6,69)	334 (8,97)	0,75 (0,64–0,88)	0,85	
	Q2	282 (7,09)	310 (7,68)	0,92 (0,79–1,09)		
	Q3	269 (6,59)	311 (7,50)	0,88 (0,74–1,03)		
	Q4	229 (5,34)	258 (6,27)	0,85 (0,71–1,02)		
	Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering				
	In der Studie genannte Limitationen	» Die Berechnung der Endpunkte hinsichtlich cTTR war geplant; das Modell zu iTTR war jedoch eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse. » Schätzungen der Qualität der INR-Kontrolle über cTTR und iTTR basieren auf Daten nach der Randomisierung. » Es konnten nur Kovariate analysiert werden, die gemessene worden waren. Die Ergebnisse sind daher solange robust, wie primäre Determinanten der TTR, die üblicherweise zu Studienbeginn bekannt sind, gesammelt wurden. » cTTR und iTTR und Pflegestandard stehen miteinander in Beziehung; das macht es schwierig, Schlussfolgerungen hinsichtlich der Faktoren zu ziehen, die die Behandlungseffekte modulieren. » Interaktionstests hinsichtlich Trends in Richtung Abschwächung von Behandlungseffekten in Zentren und Pat. mit exzellenter INR-Kontrolle sind aufgrund niedriger Ereigniszahl und daraus folgender fehlender statistischer Power weniger verlässlich.				
	Sponsoren	siehe ARISTOTLE Studie				
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	siehe ARISTOTLE Studie					
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	» Der Vorteil von Apixaban im Vergleich zu Warfarin, Schlaganfall zu verhindern, Blutungen zu reduzieren, und Überlebensraten zu verbessern, bleiben unabhängig von der berechneten Qualität der INR-Kontrolle in Zentren bzw. Patientinnen/Patienten bestehen.					

	» Apixaban scheint im Vergleich zu Warfarin bei Pat. mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall über eine große Bandbreite der Qualität des Warfarin-Managements die effektivere und sicherere Behandlung zu sein.
--	--

Quelle: Wallentin et al. (2013)⁸⁵; Darstellung: GÖG

Tabelle 9.48:

Wallentin et al. 2013 (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein	Unklar	
SELEKTION					
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–		–	–	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–		–	–	
VERGLEICHBARKEIT					
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	siehe ARISTOTLE				
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	siehe ARISTOTLE				
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	siehe ARISTOTLE				
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	siehe ARISTOTLE				
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	siehe ARISTOTLE				
ENDPUNKTE					
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	siehe ARISTOTLE				
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	siehe ARISTOTLE				
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	siehe ARISTOTLE				
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	siehe ARISTOTLE				
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	siehe ARISTOTLE				
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	siehe ARISTOTLE				
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?				siehe ARISTOTLE	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	siehe ARISTOTLE				
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*	
	x				
Kommentare					

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Wallentin et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.49:

Wallentin et al. 2013 (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Wallentin et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.50:

Garcia et al. (2013)³⁷ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz

Titel	Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial			
Journal	Electrophysiology			
Autorinnen/Autoren	Garcia, D. A.; Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Thomas, L.; Alexander, J. H.; Hylek, E. M.; Ansell, J.; Hanna, M.; Lanus, F.; Flaker, G.; Commerford, P.; Xavier, D.; Vinereanu, D.; Yang, H.; Granger, C. B.			
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei VKA-naïven versus VKA-erfahrenen Patienten/Patientinnen			
Land	siehe ARISTOTLE			
Studiendesign				
Studiendauer, Follow-up				
Studiengröße				
Auswahlkriterien der Population	siehe ARISTOTLE VKA-naïve: VKA-Therapie < 30 Tage (zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Studienbeginn) Randomisierung: stratifiziert nach Status der VKA-Vorerfahrung			
Charakteristika der Studienpopulation		VKA-erfahren		
		Gesamt (n = 10.401)	Apixaban (n = 5.208)	Warfarin (n = 5.193)
	Alter (median): Jahre	70	70	70
	Männer	67,5 %	67 %	68,1 %
	CHADS2-Score (Mittelwert)	2,1	2,1	2,1
	Aspirin zu Studienbeginn	20,9 %	20,7 %	21,1 %
		VKA-Naiv		
		Gesamt (n = 7.800)	Apixaban (n = 3.912)	Warfarin (n = 3.888)
	Alter (median): Jahre	70	70	70
	Männer	61 %	61,3 %	60,8 %
	CHADS2-Score (Mittelwert)	2,1	2,1	2,1
	Aspirin zu Studienbeginn	44,3 %	45,5 %	43,1 %
	p-Wert für Vergleich VKA-erfahren und VKA-naïv: < 0,001, außer CHADS2: p = 0,7519			
	» VKA-erfahrene Pat. hatten in Krankengeschichte häufiger: Schlaganfall (20,7 % versus 17,8 %), klinisch relevante Blutungen (21,2 % versus 10,1 %), Diabetes (26,1 % versus 23,5 %), kürzlich einen Sturz (5,4 % versus 3,4 %)			
	» VKA-Erfahrung war unterschiedlich häufig in verschiedenen Regionen: Nord-Amerika: 75 %, Lateinamerika: 54 %, Europe: 52 %, Asien: 47 %			
Intervention/Maßnahme	siehe ARISTOTLE Studie			
Endpunkte				
Ergebnisse	(TTR für Pat. mit Warfarin: 66 % (69,1 % VKA-erfahren; 61,4 % VKA-naïve))			
VKA-erfahren		Apixaban (*)	Warfarin (*)	HR (95%-KI)
	Schlaganfall/systemische Embolie**	1,07	1,47	0,73 (0,57; 0,95)
	Schwere Blutung***	2,11	3,18	0,66 (0,55; 0,80)
	Intrakranielle Blutung***	0,23	0,80	0,28 (0,17; 0,46)
	Tod**	3,10	3,51	0,88 (0,76; 1,03)
	Therapieabbruch	11,69	12,57	0,93 (0,85; 1,02)
VKA-naïv	Schlaganfall/systemische Embolie**	1,52	1,77	0,86 (0,67; 1,11)

	Schwere Blutung***	2,17	2,96	0,73 (0,59; 0,91)
	Intrakranielle Blutung***	0,48	0,81	0,60 (0,38; 0,93)
	Tod**	4,07	4,50	0,91 (0,78; 1,06)
	Therapieabbruch	13,94	15,98	0,87 (0,79; 0,95)
p-Wert für Interaktion VKA-erfahren vs. VKA-naiv		p-Wert		
	Schlaganfall / systemische Embolie	0,39		
	Schwere Blutung	0,50		
	Intrakranielle Blutung	0,02		
	Tod	0,82		
	Therapieabbruch	0,26		
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering			
In der Studie genannte Limitationen	» Subgruppenanalysen bergen stets ein Bias-Risiko und müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. » Bei den Ereignisraten der VKA-naiven und VKA-erfahrenen Pat. könnte ein Confounding durch Kovariate vorliegen, speziell in Anbetracht regionaler Unterschiede beim Anteil der VKA-naiven Population. » Obwohl der relative Effekt von Apixaban auf intrakranielle Blutungen bei der VKA-naiven Population ausgeprägter scheint, basiert dieses Ergebnis auf nur wenigen Ereignissen und die Schätzungen des Behandlungseffekts innerhalb der Subgruppen sind unpräzise. » Die Klassifikation von Pat. als „VKA-naiv“ war willkürlich. » Auch wenn weder VKA-Erfahrung noch hohe TTR den Effekt von Apixaban versus Warfarin zu modifizieren scheint, kann es doch sein, dass eine Wechselwirkung gefunden würde, wenn Pat. mit VKA-Erfahrung und hohem TTR getrennt betrachtet würden.			
Sponsoren	siehe ARISTOTLE			
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	siehe ARISTOTLE			
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Die Vorteile hinsichtlich Sicherheit und Effektivität von Apixaban im Vergleich zu Warfarin waren gleichbleibend für Pat. mit oder ohne vorheriger VKA-Behandlung. Die Behandlung von VHF-Pat. und einem erhöhten Risiko für Schlaganfall mit Apixaban führt im Vergleich zu Warfarin zu niedrigeren Raten von Schlaganfall / systemischer Embolie und schweren Blutungen, sowohl bei Patienten/Patientinnen, die von VKA auf Apixaban umsteigen, als auch bei solchen, die mit oraler Antikoagulation begannen.			
Kommentare				

IG = Interventionsgruppe, ITT = intention to treat, KG = Kontrollgruppe, N = number / Anzahl, Pat. = Patienten/Patientinnen, TTR = Zeit im therapeutischen Bereich, VKA = Vitamin-K-Antagonisten.

* Rate pro 100 Patientenjahren

** ITT-Population

*** alle Patienten/Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben

Quelle: Garcia et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.51:

Garcia et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar			
SELEKTION								
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–		–		–			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–		–		–			
VERGLEICHBARKEIT								
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ARISTOTLE							
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ARISTOTLE							
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ARISTOTLE							
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ARISTOTLE							
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ARISTOTLE							
ENDPUNKT								
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ARISTOTLE							
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	Siehe ARISTOTLE							
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	Siehe ARISTOTLE							
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ARISTOTLE							
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	Siehe ARISTOTLE							
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ARISTOTLE							
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			Siehe ARISTOTLE					
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ARISTOTLE							
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch		Unklar*	
	x							
Kommentare								

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Garcia et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.52:

Garcia et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X
* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.			

Quelle: Garcia et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.53:

Hohnloser et al. (2012)⁴⁶ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz

Titel	Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial				
Journal	European Heart Journal				
Autorinnen/Autoren	Hohnloser, S. H.; Hijazi, Z.; Thomas, L.; Alexander, J. H.; Amerena, J.; Hanna, M.; Keltai, M.; Lanas, F.; Lopes, R. D.; Lopez-Sendon, J.; Granger, C. B.; Wallentin, L.				
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin hinsichtlich der Nierenfunktion der Pat.				
Land	Siehe ARISTOTLE				
Studiendesign					
Studiendauer, Follow-up					
Studiengröße					
Auswahlkriterien der Population					
Charakteristika der Studienpopulation		Nierenfunktion laut geschätzter GFR nach Cockcroft-Gault			
		> 80 mL/min (n = 7.518; 41 %)	> 50–80 mL/min (n = 7.587; 42 %)	≤ 50 mL/min (n = 3.017; 17 %)	p-Wert
Alter (Mittelwert)	62,9	71,8	77,6		< 0,0001
Männer	74,2 %	62,6 %	46,7 %		< 0,0001
CHADS2-Score (Mittelwert)	1,9	2,2	2,6		< 0,0001
VKA-naive	41,6 %	42,9 %	45,6 %		0,0008
Aspirin	30,1 %	31,2 %	32,4 %		0,0651
		Nierenfunktion laut geschätzter GFR nach Cystatin C			
		> 80 mL/min (n = 7545; 51 %)	> 50–80 mL/min (n = 5.272; 35 %)	≤ 50 mL/min (n = 2.067; 14 %)	p-Wert
Alter (Mittelwert)	66,9	70,3	73,3		< 0,0001
Männer	65,4 %	63,9 %	62 %		< 0,0001
CHADS2-Score (Mittelwert)	1,9	2,2	2,5		< 0,0001
VKA-naive	54,9 %	53,9 %	49,7 %		0,0001
Aspirin	30,0 %	30,7 %	34,6 %		0,0003
Intervention/Maßnahme	Bei Randomisierung wurde eine venöse EDTA-Blutprobe entnommen. Die folgenden Nierenfunktionsmessungen wurden durchgeführt: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der Cockcroft-Gault Methode Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration für Schätzung der GFR Cystatin C				
Endpunkte	Siehe ARISTOTLE				
Ergebnisse					
Schlaganfall / systemische Embolie		Apixaban %/Jahr (n)	Warfarin %/Jahr (n)	Hazard Ratio (95 %-KI)	p-Wert für Interaktion
	Cockcroft-Gault eGFR				
	> 80 mL/min	0,99 (70)	1,12 (79)	0,88 (0,64, 1,22)	0,705
	> 50–80 mL/min	1,24 (87)	1,69 (116)	0,74 (0,56, 0,97)	
	≤ 50 mL/min	2,11 (54)	2,67 (69)	0,79 (0,55, 1,14)	

Tod	CKD-EPI eGFR					
	> 80 mL/min	1,16 (56)	1,33 (63)	0,87 (0,61, 1,25)	0,406	
	> 50–80 mL/min	1,31 (123)	1,59 (149)	0,83 (0,65, 1,05)		
	≤ 50 mL/min	1,30 (33)	2,13 (53)	0,61 (0,39, 0,94)		
	Cystatin C eGFR					
	> 80 mL/min	0,9 (73)	1,38 (100)	0,72 (0,53, 0,97)	0,098	
	> 50–80 mL/min	1,65 (81)	1,52 (76)	1,08 (0,79, 1,48)		
	≤ 50 mL/min	1,41 (27)	2,19 (40)	0,64 (0,39, 1,05)		
		Apixaban %/Jahr (n)	Warfarin %/Jahr (n)	Hazard Ratio (95-%-KI)	p-Wert für Interaktion	
	Cockcroft–Gault eGFR					
	> 80 mL/min	2,33 (169)	2,71 (195)	0,86 (0,70; 1,06)	0,627	
	> 50–80 mL/min	3,41 (244)	3,56 (251)	0,96 (0,81; 1,14)		
	≤ 50 mL/min	7,12 (188)	8,30 (221)	0,86 (0,70, 1,05)		
Schwere Blutung	CKD-EPI eGFR					
	> 80 mL/min	2,82 (139)	3,11 (151)	0,91 (0,72; 1,14)	0,319	
	> 50–80 mL/min	3,26 (312)	3,42 (327)	0,95 (0,82; 1,11)		
	≤ 50 mL/min	5,83 (152)	7,48 (191)	0,78 (0,63; 0,96)		
	Cystatin C eGFR					
	> 80 mL/min	2,20 (165)	2,53 (188)	0,87 (0,71; 1,07)	0,706	
	> 50–80 mL/min	4,14 (208)	4,50 (230)	0,92 (0,76; 1,11)		
	≤ 50 mL/min	7,19 (142)	7,21 (135)	1,00 (0,79; 1,26)		
		Apixaban %/Jahr (n)	Warfarin %/Jahr (n)	Hazard Ratio (95-%-KI)	p-Wert für Interaktion	
	Cockcroft–Gault eGFR					
	> 80 mL/min	1,46 (96)	1,84 (119)	0,80 (0,61; 1,04)	0,030	
	> 50–80 mL/min	2,45 (157)	3,21 (199)	0,77 (0,62; 0,94)		
	≤ 50 mL/min	3,21 (73)	6,44 (142)	0,50 (0,38; 0,66)		
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	CKD-EPI eGFR					
	> 80 mL/min	1,42 (64)	2,30 (100)	0,62 (0,45; 0,85)	0,004	
	> 50–80 mL/min	2,21 (190)	2,58 (219)	0,86 (0,71; 1,04)		
	≤ 50 mL/min	3,28 (73)	6,78 (143)	0,48 (0,37; 0,64)		
	Cystatin C eGFR					
	> 80 mL/min	1,45 (99)	2,19 (146)	0,66 (0,51; 0,86)	0,775	
	> 50–80 mL/min	2,67 (120)	3,62 (162)	0,74 (0,58; 0,93)		
	≤ 50 mL/min	3,56 (60)	5,47 (85)	0,65 (0,47; 0,91)		
	Gering					
	In der Studie genannte Limitationen	k. A.				
	Sponsoren	Siehe ARISTOTLE				
	Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	Siehe ARISTOTLE				
	Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Im Vergleich zu Warfarin reduziert die Behandlung mit Apixaban die Raten von Schlaganfall, Tod und schweren Blutungen, unabhängig von der Nierenfunktion der Pat. Bei Pat. mit beeinträchtigter Nierenfunktion (laut Schätzungen des GFR auf Grund von Kreatinin) scheint Apixaban die größte Reduktion schwerer Blutungen zu bewirken. Die Ergebnisse deuten an, dass Apixaban speziell bei Pat. mit VHF und Nieren-Dysfunktion für die Prävention von Schlaganfall die effektivere und sicherere Behandlung darstellt.				
Kommentare						

EDTA = Ethylen Diamin Tetraacetic Säure, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IG = Interventionsgruppe, k. A. = keine Angaben, KG = Kontrollgruppe, N = number/Anzahl, Pat. = Patientinnen/Patienten, VHF = Vorhofflimmern, VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Quelle: Hohnloser et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.54:

Hohnloser et al. (2012) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–		–		–	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–		–		–	
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ARISTOTLE					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ARISTOTLE					
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ARISTOTLE					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	Siehe ARISTOTLE					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	Siehe ARISTOTLE					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ARISTOTLE					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	Siehe ARISTOTLE					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ARISTOTLE					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			Siehe ARISTOTLE			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ARISTOTLE					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
	x					
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Hohnloser et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.55:

Hohnloser et al. (2012) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X
* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.			

Quelle: Hohnloser et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.56:

Al-Khatib et al. (2013)¹ (Subanalyse ARISTOTLE) – Evidenz

Titel	Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial			
Journal	European Heart Journal			
Autorinnen/Autoren	Al-Khatib, S. M.; Thomas, L.; Wallentin, L.; Lopes, R. D.; Gersh, B.; Garcia, D.; Ezekowitz, J.; Alings, M.; Yang, H.; Alexander, J. H.; Flaker, G.; Hanna, M.; Granger, C. B.			
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin hinsichtlich des Typs und der Dauer des VHF			
Land	siehe ARISTOTLE			
Studiendesign				
Studiendauer, Follow-up				
Studiengröße				
Auswahlkriterien der Population				
Charakteristika der Studienpopulation		Paroxysmales VHF (n = 2786)	Persistierendes oder permanentes VHF (n = 15412)	p-Wert
	Alter (Median)	69	70	< 0,001
	Männer	58,1 %	65,9 %	< 0,001
	CHADS ₂ -Score (Mittelwert)	2,0	2,1	< 0,001
	VKA-naiv	47,9 %	41,9 %	< 0,001
	Aspirin n(%)	978 (35,1 %)	4.654 (30,2 %)	< 0,001
	TTR (Median)	65,0	66,0	0,30
	Im Vergleich zu Pat. mit paroxysmalem VHF hatten Pat. mit persistierendem oder permanentem VHF zusätzlich häufiger eine chronische Herzinsuffizienz (p < 0,001) und weniger häufig einen Myokardinfarkt (p = 0,005), Bluthochdruck (p < 0,001) oder vaskuläre Erkrankungen (p < 0,001).			
Intervention/Maßnahme	siehe ARISTOTLE			
Endpunkte				
Ergebnisse				
Paroxysmales VHF		Apixaban (Rate pro 100 Pat. Jahren)	Warfarin (Rate pro 100 Pat. Jahren)	HR (95-%-KI)
	Schlaganfall/Systemische Embolie	0,82	1,14	0,72 (0,41; 1,25)
	Schwere Blutung	1,88	2,56	0,73 (0,49; 1,08)
	Tod	2,79	2,82	0,99 (0,72; 1,37)
	Klinischer Nutzen	5,02	5,58	0,92 (0,72; 1,16)
Persistierendes oder permanentes VHF	Schlaganfall/Systemische Embolie	1,35	1,69	0,80 (0,66; 0,97)
	Schwere Blutung	2,18	3,19	0,68 (0,59; 0,80)
	Tod	3,65	4,15	0,88 (0,78; 0,99)
	Klinischer Nutzen	6,33	7,51	0,83 (0,76; 0,91)
p-Wert für Interaktion mit paroxysmalem versus persistierendem/perma-		p-Wert		
	Schlaganfall / Systemische Embolie	0,71		
	Schwere Blutung	0,75		

nentem Vorhofflimmern	Tod	0,50
	Klinischer Nutzen	0,62
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	
In der Studie genannte Limitationen	» Die Klassifikation von VHF ist nicht immer eindeutig. » Confounding kann nicht ausgeschlossen werden. » Persistierendes und permanentes VHF konnte nicht getrennt analysiert werden, weil sie bei der Datenaufnahme in eine gemeinsame Kategorie aufgenommen wurden. Dies könnte zu Bias geführt haben. Weiters ist die Unterscheidung zwischen paroxysmalem und nicht-paroxysmalem VHF nicht immer eindeutig. » Bei der Mehrheit der Pat. wurden während der Nachbetreuung (Follow-up) 2 oder weniger EKG durchgeführt, d. h. diese Daten konnten nicht dazu herangezogen werden, Typen des VHF zu unterscheiden. » Der Effekt aller Rhythmuskontroll-Therapien auf VHF bzw. die VHF-Last in der Nachbetreuung konnte nicht beurteilt werden.	
Sponsoren	siehe ARISTOTLE	
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	Elf von den 13 Autoren/Autorinnen erhielten Zahlungen von verschiedenen Pharmafirmen (siehe ARISTOTLE).	
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Bei Pat. mit VHF und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfall war – unabhängig vom Typ des VHF – das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie, Mortalität und schwere Blutungen bei Apixaban-Behandlung geringer als bei Warfarin-Behandlung. Obwohl das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie bei paroxysmalem VHF niedriger ist als bei persistierendem oder permanentem VHF, sollte Apixaban als Alternative zu Warfarin ins Auge gefasst werden, unabhängig Typ und Dauer des VHF.	
Kommentare		

EKG = Elektrokardiogramm, HR = Hazard Ratio, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, Mort = Mortalität, N = number/Anzahl, Pat. = Patientinnen/Patienten, Par = paroxysmal, Per = permanent/persistent, SAF = Schlaganfall, SB = schwere Blutung, SE = systemische Embolie, VHF = Vorhofflimmern.

Quelle: Al-Khatib et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.57:

Al-Khatib et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ARISTOTLE					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ARISTOTLE					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ARISTOTLE					
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ARISTOTLE					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	Siehe ARISTOTLE					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	Siehe ARISTOTLE					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ARISTOTLE					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	Siehe ARISTOTLE					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ARISTOTLE					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			Siehe ARISTOTLE			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ARISTOTLE					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
	x					
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Al-Khatib et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.58:

Al-Khatib et al. (2013) (Subanalyse ARISTOTLE) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X
* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.			

Quelle: Al-Khatib et al. (2013); Darstellung: GÖG

9.7.2.3 Betrixaban

Tabelle 9.59:

Conolly et al. (2013)²⁷ – Evidenz

Titel	Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa)					
Journal	European Heart Journal					
Autor/Autoren	Connolly, S. J.; Eikelboom, J.; Dorian, P.; Hohnloser, S. H.; Gretler, D. D.; Sinha, U.; Ezekowitz, M. D.					
Fragestellung	Sicherheit und Tolerabilität von 1x täglich Betrixaban in 3 verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Warfarin (Dosis-angepasst, um einen INR von 2 – 3 zu erreichen) bei Pat. mit Vorhofflimmern, die Schlaganfall-gefährdet sind					
Land	Kanada, USA, Deutschland					
Studiendesign	Randomisierte, prospektive Studie					
Studiendauer, Follow-up	Studiendauer: 11 Monate Follow-up: Median: 150 Tage					
Studiengröße	IG: n = 381 KG: n = 127					
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter $\geq$ 18 Jahre » VHF oder Vorhofflattern zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder im vorangegangenen Jahr und mit ein oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die zu einer Indikation für Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten führt » Pat. mit Warfarin: INR $\leq$ 2,2 zum Zeitpunkt der Randomisierung Ausschlusskriterien: » Gewicht < 40kg » Dialysepflichtig » VHF aufgrund einer reversiblen Störung » Aktive Blutung » Erblisch bedingte oder erworbene Blutungsstörung oder vaskuläre Fehlbildung » Intrakranielle, retroperitoneale oder intraokulare Blutung innerhalb der letzten 6 Monate » Hohes Blutungsrisiko aufgrund anderer Ursachen, einschließlich einer signifikanten Lebererkrankung » Andere Indikationen für Antikoagulationstherapie » Persistierender, unkontrollierter Blut-Hochdruck. » Gleichzeitige Einnahme von Verapamil.					
Charakteristika der Studienpopulation	» Alter: Mittelwert 73 Jahre » Geschlecht: 66,5 % Männer » CHADS₂-Score: 2,2 (Mittelwert) » gleichzeitige plättchenhemmende Therapie bei 42 % (40 mg Betrixaban), 39 % (60 mg Betrixaban), 40 % (80 mg Betrixaban), und 41 % (Warfarin) der Pat.					
Intervention/Maßnahme	IG: Betrixaban 40 mg, 60 mg, 80 mg KG: Warfarin (Dosis-angepasst, um einen INR von 2-3 zu erreichen)					
Endpunkte	Primärer Endpunkt: » Zeit bis zum Auftreten einer schweren oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutung Sekundäre Endpunkte: » Blutung » Zeit bis zum Auftreten von Tod, ischämischem oder nicht-ischämischem Schlaganfall, Herzinfarkt, andere systemische Embolie.					
Charakteristika Studienpopu-		B 40 mg	B 60 mg	B 80 mg	Warfarin	Gesamt

lation	Alter (MW)	73,3	73,8	72,0	72,7	73,0
	Alter ≥ 75 (%)	49,6	52,0	40,2	47,2	47,2
	Frauen (%)	37,8	36,2	29,9	29,9	33,5
	Vg VKA (%)	11,8	13,4	12,6	14,2	13,0
	Mind. 1 plättchenhem- mendes Medikament (%)	41,7	38,6	40,2	40,9	40,4
	GFR < 40 mL/min (%)	11,0	11,0	5,5	4,7	8,1
	GFR 40 – 70 mL/min (%)	37,0	39,4	39,4	37,8	38,4
	GFR > 70 mL/min (%)	52,0	49,6	55,1	57,5	53,5
	VHF perm (%)	38,6	26,8	27,6	40,9	33,5
	VHF pers (%)	22,0	19,7	20,5	20,5	20,7
	VHF parox (%)	39,4	53,5	52,0	38,6	45,9
	CHADS ₂ (%)	0–1	22,0	28,3	33,9	29,1
		2	40,9	35,4	43,3	33,1
		3–6	37,0	36,2	22,8	37,8
						33,5
Ergebnisse	» Prozent der TTR mit Warfarin: MW = 63,4 % » Anzahl der Patienten/Patientinnen, die die Studienmedikation verfrüht absetzten: Betrixaban 40 mg: 8,7 % ; Betrixaban 60 mg: 9,4 %; Betrixaban 80 mg: 8,7 %; Warfarin: 6,3 % .					
Anzahl Ereignisse		Betrixaban 40 (n = 127)	Betrixaban 60 (n = 127)	Betrixaban 80 (n = 127)	Warfarin (n = 127)	
	Schwere od Klin rel n-sch Blutung	1	5	5	7	
	Schwere Blutung	0	0	3	5	
	Klin rel n-sch Blutung	1	5	2	4	
	min Blutung	22	28	23	36	
	Blutung	22	32	24	40	
	Schlaganfall	0	1 (isch)	1 (isch)	0	
	Tod	1 (vask)	0	0	1 (vask)	
	Es traten keine Myokardinfarkte, systemisch embolische Ereignisse oder Lungenembolien auf.					
HR (95-%-KI) Betrixaban versus Warfarin		B 40 vs. W	B 60 vs. W	B 80 vs. W		
	Schwere od Klin rel n-sch Blutung	0,140 (0,017–1,135)	0,711 (0,225–2,243)	0,755 (0,239–2,389)		
	Schwere Blutung	K. A.	K. A.	0,609 (0,145–2,557)		
	Klin rel n-sch Blutung	0,264 (0,030–2,364)	1,257 (0,337–4,684)	0,538 (0,098–2,937)		
	min Blutung	0,572 (0,336–0,974)	0,752 (0,458–1,235)	0,584 (0,346–0,986)		
	Blutung	0,508 (0,301–0,856)	0,767 (0,481–1,224)	0,551 (0,332–0,914)		
	Schlaganfall	–	–	–		
	Tod	–	–	–		
Unerwünschte Ereignisse („adverse events“) und Leberfunktionstests	» Anteil Durchfälle signifikant erhöht mit Betrixaban (alle Dosierungen gepoolt): 6,0 % im Vergleich zu Warfarin: 0,8 % » Anzahl der Pat. mit erhöhter Alaninaminotransferase (AAT) (> 3-fache Obergrenze) signifikant höher mit Betrixaban (alle Dosierungen gepoolt): 1,8 % im Vergleich zu Warfarin: 0,8 %. Die Dosishöhe hatte keinen Einfluss auf diese Erhöhung der AAT. » Der Anteil <i>aller</i> unerwünschten Ereignisse war ähnlich in allen 4 Gruppen: Betrixaban 40: 9,4 %; Betrixaban 60: 9,4 %; Betrixaban 80: 8,7 %; Warfarin: 9,4 %.					

Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel
In der Studie genannte Limitationen	Hauptlimitation: kleine Studiengröße und dadurch zu geringe Teststärke, um definitive Schlussfolgerungen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Betrixaban im Vergleich zu Warfarin zu ziehen.
Sponsoren	Portola Pharmaceuticals
Interessenkonflikt der Studienautorinnen/-autoren	Vier von 7 Autoren/Autorinnen erhalten entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Portola, ARYx Therapeutics, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Coherex, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen Scientific Affairs, Johnson & Johnson, McNeil, Medtronic, Merck, Pfizer, Pozen, Sanofi-Aventis. Ein Autor ist Inhaber eines angemeldeten Patents in Zusammenhang mit Betrixaban.
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Bei einer Dosierung von 40–80 mg wird Betrixaban von Patientinnen/Patienten mit VHF und einem Risiko für Schlaganfall gut vertragen; das Blutungsrisiko ist ähnlich oder niedriger als das mit gut eingestelltem Warfarin. Eine größere Phase-III-Studie mit Betrixaban ist indiziert.

Kommentare

AAT = Alaninaminotransferase, B = Betrixaban, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, IG = Interventionsgruppe, Isch = ischämisch, KG = Kontrollgruppe, Klin rel n-sch = klinisch relevante nicht-schwere, Min = minimale, Mind. = Mindestens, MW = Mittelwert, N = number/Anzahl. Perm = permanent, Pat. = Patientinnen/Patienten, Pers = persistierend, Parox = paroxysmal, TTR = Zeit im therapeutischen Bereich, Vask = vaskulär, VHF = Vorhofflimmern.

Quelle: Conolly et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.60:
Connolly et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?					k. A.	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					k. A.	
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?			X			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?			X			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?					x	
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	x					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			X			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
			x			
Unklar*						
Kommentare						
Die Dosierung für Betrixaban war doppelt verblindet, die Randomisierung zu Betrixaban oder Warfarin war nicht verblindet.						
* Unklar aufgrund fehlender Angaben						

Quelle: Connolly et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.61:

Connolly et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Connolly et al. (2013); Darstellung: GÖG

9.7.2.4 Dabigatran

Tabelle 9.62:

Conolly et al. (2009)²⁸ – Evidenz

Titel	Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation RELY-Studie
Journal	The New England Journal of Medicine
Autorinnen/Autoren	Connolly, S. J.; Ezekowitz, M. D.; Yusuf, S.; Eikelboom, J.; Oldgren, J.; Parekh, A.; Pogue, J.; Reilly, P. A.; Themeles, E.; Varrone, J.; Wang, S.; Alings, M.; Xavier, D.; Zhu, J.; Diaz, R.; Lewis, B. S.; Darius, H.; Diener, H. C.; Joyner, C. D.; Wallentin, L.
Fragestellung	Effekt von 110 mg oder 150 mg Dabigatran (2x täglich) im Vergleich zu Warfarin auf die Rate von Schlaganfall, systemischer Embolie und schweren Blutungen bei Pat. mit VHF.
Land	44 Länder
Studiendesign	Randomisierte, prospektive Studie
Studiendauer, Follow-up	Studiendauer: Dezember 2005 – März 2009 Follow-up: median 2 Jahre
Studiengröße	n = 18.113 Dabigatran 110 mg: n = 6.015 Dabigatran 150 mg: n = 6.076 Warfarin: n = 6.022
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » VHF zum Zeitpunkt des Screening oder innerhalb von 6 Monaten davor Mindestens eines der folgenden Charakteristika: » Vorgegangener Schlaganfall oder vorübergehender ischämischer Anfall » linke ventrikuläre Auswurfraction < 40 % » Herzinsuffizienz-Symptome ≥ Klasse II der New York Heart Association innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening » Alter: ≥ 75 Jahre oder 65 – 74 Jahre und Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Erkrankung der Koronararterien Ausschlusskriterien: » Schwere Herzklappenstörung » Schlaganfall innerhalb 14 Tagen vor Screening oder schwerer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening » Zustand, der das Blutungsrisiko erhöht » Kreatinin-Ausscheidung < 30 ml/min » Aktive Lebererkrankung » Schwangerschaft
Charakteristika der Studienpopulation (weitere Details siehe Tabelle 9.41 bis Tabelle 9.43)	» Alter: MW = 71 Jahre » Geschlecht: 63,6 % Männer » 50 % der Pat. erhielten Langzeittherapie mit Vitamin-K-Antagonisten » CHADS ₂ -Score: Mittelwert 2,1
Intervention/Maßnahme	IG: Dabigatran, 110 mg (n = 6015) oder 150 mg: (n = 6076): 2x täglich und verblindet KG: Warfarin: 1, 3, oder 5 mg, Dosis angepasst, um INR 2–3 zu erreichen (n = 6.022), nicht verblindet
Endpunkte	Primäre Endpunkte: » Schlaganfall » Systemische Embolie » Schwere Blutung Sekundäre Endpunkte: » Schlaganfall, Systemische Embolie, Tod Andere Endpunkte:

	» Herzinfarkt, pulmonale Embolie, vorübergehender ischämischer Anfall, Hospitalisierung			
Ergebnisse	Prozent der Zeitspanne im therapeutischen Fenster mit Warfarin: Mittelwert 64 %			
Anzahl der Pat, die die Studienmedikation verfrüht absetzten		Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
	Nach 1 Jahr	14,5 %	15,5 %	10,2 % .
	Nach 2 Jahren	20,7 % ;	21,2 % ;	16,6 % .
Kontinuierliche Aspirin-Einnahme während der Studie (% StudienteilnehmerInnen)		21,1 % ;	19,6 % ;	20,8 %
Schlaganfall und systemische Embolie	» Beide Dosen Dabigatran waren hinsichtlich SAF/SE nicht unterlegen gegenüber Warfarin (p < 0,001)			
	» 150 mg Dabigatran war hinsichtlich SAF/SE überlegen zu Warfarin (p < 0,001)			
		110 mg Dabigatran: % Pat/Jahr RR (95%-KI)	150 mg Dabigatran: % Pat/Jahr RR (95%-KI)	Warfarin: % Pat/Jahr (p-Wert 110 mg; p-Wert 150 mg)
	Schlaganfall od. systemische Embolie	1,53 0,91 (0,74–1,11)	1,11 0,66 (0,53–0,82)	1,69 (0,34; < 0,001) Üb (< 0,001; < 0,001) Unt
	Hämorrhagischer Schlaganfall	0,12 0,31 (0,17–0,56)	0,10 0,26 (0,14–0,49)	0,38 (< 0,001; < 0,001)
	Ischämischer (oder unspezifizierter) Schlaganfall	1,34 1,11 (0,89–1,40)	0,92 0,76 (0,60–0,98)	1,20 (0,35; 0,03)
	Myokardinfarkt	0,72 1,35 (0,98–1,87)	0,74 1,38 (1,00–1,91)	0,53 (0,07; 0,048)
	Lungenembolie	0,12 1,11 (0,57–2,78)	0,15 1,61 (0,76–3,42)	0,09 (0,56; 0,21)
Blutungen		110 mg Dabigatran % Pat/Jahr D vs W RR (95%-KI)	150 mg Dabigatran % Pat/Jahr D vs W RR (95%-KI)	Warfarin % Pat/Jahr (p-Wert 110 mg; p-Wert 150 mg)
	Schwere Blutung	2,71 0,80 (0,69–0,93)	3,11 0,93 (0,81–1,07)	3,36 (0,003; 0,31)
	Lebensbedrohliche Blutung	1,22 0,68 (0,55–0,83)	1,45 0,81 (0,66–0,99)	1,80 (< 0,001; 0,04)
	Intrakranielle Blutung	0,23 0,31 (0,20–0,47)	0,30 0,40 (0,27–0,60)	0,74 (< 0,001; < 0,001)
	Schwere und leichte Blutung	14,62 0,78 (0,74–0,83)	16,42 0,91 (0,86–0,97)	18,15 (< 0,001; 0,002)
	Gastrointestinale Blutung	1,12 1,10 (0,86–1,41)	1,51 1,50 (1,19–1,89)	1,02 (0,43; < 0,001)
Mortalität		110 mg Dabigatran % Pat/Jahr D vs W RR (95%-KI)	150 mg Dabigatran % Pat/Jahr D vs W RR (95%-KI)	Warfarin % Pat/Jahr (p-Wert 110 mg;

				p-Wert 150 mg)
	Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen	2,43 0,90 (0,77–1.06)	2,28 0,85 (0,72–0,99)	2,69 (0,21; 0,04)
	Tod allgemein	3,75 0,91 (0,80–1,03)	3,64 0,88 (0,77–1,00)	4,13 (0,13; 0,051)
Unerwünschte Ereignisse und Leberfunktion	» Anteil Dyspepsie-Fälle war signifikant höher mit Dabigatran (110 mg: 11,8 %, 150 mg: 11,3 %) als mit Warfarin (5,8 %). » Anzahl der Pat. mit erhöhter Alaninaminotransferase (AAT) (> 3-fache Obergrenze) war ähnlich in allen drei Gruppen 2,1 % (Dabigatran 110 mg), 1,9 % (Dabigatran 150 mg), 2,2 % (Warfarin).			
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering			
In der Studie genannte Limitationen	Die nicht-verblindete Gabe von Warfarin könnte den Bericht über oder die Beurteilung von Ereignissen verzerrt haben.			
Sponsoren	Boehringer Ingelheim			
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	18 von 20 erhalten entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Boehringer Ingelheim, Abbott, Aryx Therapeutics, AstraZeneca, Athera, Bayer Schering Pharma, Bristol-Myers Squibb, CoAxia, Corgenix Medical Corporation, Daiici-Sankyo, D-Pharm, Eli Lilly, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Medicines Company, Merck Sharp and Dohme, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Protola Pharmaceuticals, Regado, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Schering Plough, Solvay, Thrombogenics, Wyeth, Yamaguchi.			
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Im Vergleich mit Warfarin zeigte die 110-mg-Dosis Dabigatran ähnliche Raten von Schlaganfall und systemischer Embolie, die 150-mg-Dosis Dabigatran zeigte niedrigere Raten. Die Rate schwerer Blutungen war mit 110 mg Dabigatran niedriger, mit 150 mg Dabigatran ähnlich wie mit Warfarin.			
Kommentare				

D = Dabigatran, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, N = number/Anzahl, Pat. = Patientinnen/Patienten, RR = Relatives Risiko. Vs = versus, W = Warfarin.

Quelle: Conolly et al. (2009); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.63:
Connolly et al. (2009) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
VERGLEICHBARKEIT						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	X für Dabigatran					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	X für Dabigatran					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
ENDPUNKTE						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?	x					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			X			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
	x					
Kommentare						

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Connolly et al. (2009); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.64:

Connolly et al. (2009) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Connolly et al. (2009); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.65:
Monz et al (2013)⁶⁵ (Subanalyse von RE-LY) – Evidenz

Titel	Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health-related quality of life: Results from an RE-LY sub-study					
Journal	International Journal of Cardiology					
Autorinnen/Autoren	Monz B.U., Conolly S.J., Korhonen M., Noack H., Pooley J.					
Fragestellung	Einfluss der Wahl des Antikoagulationsmedikaments auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Land	siehe RE-LY					
Studiendesign	siehe RE-LY					
Studiendauer, Follow-up	Rekrutierung: März 2007 bis Dezember 2007 Follow-up: 3 und 12 Monate nach Studienbeginn					
Studiengröße	n = 1.453 Dabigatran 110 mg: n = 497, n Follow-up: k. A.** Dabigatran 150 mg: n = 485, n Follow-up: k. A.** Warfarin: n = 453, n Follow-up: k. A.**					
Auswahlkriterien der Population	Patienten/Patientinnen der RE-LY-Studie im ersten Studienjahr, bei denen keine primären Endpunkte der RE-LY-Studie (wie Schlaganfall oder schwere Blutungen) aufgetreten waren.					
Charakteristika der Studienpopulation		Dabigatran			Warfarin	p-Wert
		110 mg 2x täglich	150 mg 2x täglich	Zusammen		
	Alter (MW ± SA)	71,5 ± 8,03	72,1 ± 7,84	71,8 ± 7,94	72,1 ± 8,58	k. A.
	Geschlecht männlich (n (%))	291 (58,6)	285 (58,8)	576 (58,7)	284 (62,7)	k. A.
	Weißer (n (%))	349 (70,2)	339 (69,9)	688 (70,1)	31(70,0)	k. A.
	Gewicht in Kg (MW ± SA)	83,7 ± 19,6	81,9 ± 17,4	82,8 ± 18,6	83,1 ± 18,6	k. A.
	Nichtraucher/innen (n (%))	230 (46,3)	238 (49,1)	468 (47,7)	220 (48,6)	k. A.
	Regionale Verteilung (n (%))					k. A.
	US, Kanada	174 (35,0)	151 (31,1)	325 (33,1)	142 (31,3)	k. A.
	Zentraleuropa	22 (4,4)	24 (4,9)	46 (4,7)	25 (5,5)	k. A.
	Westeuropa	153 (30,8)	149 (30,7)	302 (30,8)	139 (30,7)	k. A.
	Lateinamerika	31 (6,2)	30 (6,2)	61 (6,2)	27 (6,0)	k. A.
	Asien	58 (11,7)	61 (12,8)	120 (12,2)	62 (13,7)	k. A.
	Andere	59 (11,9)	69 (14,2)	128 (13,0)	58 (12,8)	k. A.
	CHADS2-Score (MW ± SA)	2,1 ± 1,11	2,1 ± 1,14	2,1 ± 1,13	2,1 ± 1,08	k. A.
	Kein vorangegangener Schlaganfall oder TIA (n (%))	394 (79,3)	387 (79,8)	781 (79,5)	367 (81,0)	k. A.

	Kein vorangegangener Myokardinfarkt (n (%))	416 (83,7)	406 (83,5)	822 (83,7)	387 (85,4)	k. A.
	Kein Aspirin zu Studienbeginn (n (%))	293 (59,0)	287 (59,2)	580 (59,1)	265 (58,5)	k. A.
	Ohne VKA-Vorerfahrung* (n (%))	275 (55,3)	283 (58,4)	558 (56,8)	271 (59,2)	k. A.
Intervention/Maßnahme	siehe RE-LY					
Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Messinstrument: EQ-5D***, Visual Analogue Scale					
Ergebnisse: EQ 5D – Nutzwerte****		Dabigatran			Warfarin	
		110 mg 2x täglich	150 mg 2x täglich	Zusammen		
3-Monate-Follow-up	Studienbeginn***** Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,788 (0,745; 0,831)	0,780 (0,744; 0,816)	0,784 (0,758; 0,811)	0,791 (0,728; 0,855)	
	3-Monate-Follow-up Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,786 (0,742; 0,829)	0,766 (0,729; 0,803)	0,776 (0,749; 0,803)	0,801 (0,738; 0,865)	
	Differenz zu Warfarin Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	-0,015 (-0,040; 0,009)	-0,027 (-0,053; -0,001)	-0,020 (-0,042; 0,001)	-	
	p-Wert	0,2279	0,0424	0,669	-	
	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	-0,002 (-0,019; 0,015)	-0,014 (-0,033; 0,005)	-0,008 (-0,021; 0,005)	-0,010 (-0,011; 0,031)	
	p-Wert	0,7930	0,1485	0,2087	0,3432	
12-Monate-Follow-up	Studienbeginn***** Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,775 (0,734; 0,816)	0,783 (0,750; 0,816)	0,781 (0,756; 0,806)	0,777 (0,747; 0,807)	
	12-Monate-Follow-up Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,758 (0,717; 0,799)	0,782 (0,749; 0,815)	0,772 (0,747; 0,797)	0,785 (0,755; 0,815)	
	Differenz zu Warfarin Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	-0,016 (-0,042; 0,010)	-0,005 (-0,030; 0,020)	-0,011 (-0,033; 0,011)	-	
	p-Wert	0,2214	0,6889	0,3290	-	
	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	-0,017 (-0,037; 0,003)	-0,001 (-0,021; 0,018)	-0,009 (-0,023; 0,005)	0,008 (-0,013; 0,029)	
	p-Wert	0,1019	0,8903	0,1966	0,4627	
Subgruppen	Eine stratifizierte Analyse nach Alter, Geschlecht, Rasse, BMI/Hüftumfang, Tabakkonsum, CHADS2 zu Studienbeginn, ausgewählten Komorbiditäten, VKA-Vorerfahrung, Aspirin zu Studienbeginn sowie Region/Land wurde durchgeführt. Frauen mit Dabigatran 150 mg und VKA-Erfahrene* mit Dabigatran 150 mg hatten zum 3-Monate-Follow-up eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über den Nutzwert) als die entsprechende Warfarin-Subgruppe (p-Werte: 0,0137 bzw. 0,0270).*****					
Einzelne Gesundheitsdimensionen (des EQ 5D)	Ergebnisse werden grafisch präsentiert, indem die jeweiligen Anteile der Patienten/Patientinnen „with any problems“ pro Gesundheitsdimension dargestellt werden, getrennt nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die bei allen Behandlungsgruppen höchsten Anteile an Pat. mit Problemen zeigen sich bei der Dimension „Schmerzen, körperliche Beschwerden“ (zw. 40 und 50 %), gefolgt von „Beweglichkeit, Mobilität“ (zw. 30 und 40 %), „Alltägliche Tätigkeiten“ (zw. 20					

	und 30 %), „Angst, Niedergeschlagenheit“ (zw. 20 und 30 %), „Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen“ (zw. 5 und ~12 %). Die Unterschiede zwischen Zeitpunkten und Behandlungsgruppen sind ohne Zahlenangaben schwer zu beurteilen. Es fehlen auch Angaben zum Drop-out bei den Follow-up-Zeitpunkten.				
Ergebnisse: Visual Analogue Scale (Werte zwischen 0 und 100)		Dabigatran			Warfarin
		110 mg 2x täglich	150 mg 2x täglich	Zusammen	
3-Monate-Follow-up	Studienbeginn***** Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	71,6 (67,7; 75,6)	71,5 (68,6; 74,4)	72,0 (69,8; 74,3)	73,9 (68,6; 79,3)
	3-Monate-Follow-up Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	72,5 (68,6; 76,4)	72,6 (69,7; 75,5)	73,0 (70,7; 75,5)	74,6 (69,2; 79,9)
	Differenz zu Warfarin Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,285 (-1,594; 2,163)	-0,753 (-2,599; 1,081)	-0,193 (-1,811; 1,424)	-
	p-Wert	0,7663	0,4183	0,8149	-
	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,837 (-0,678; 2,352)	1,081 (-0,427; 2,588)	0,960 (-0,107; 2,026)	0,609 (-0,838; 2,055)
	p-Wert	0,2781	0,1596	0,0777	0,4086
12-Monate-Follow-up	Studienbeginn***** Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	73,3 (69,6; 76,9)	71,1 (68,1; 74,2)	72,2 (69,9; 74,5)	74,0 (71,6; 76,5)
	12-Monate-Follow-up Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	73,4 (69,7; 77,1)	72,2 (69,2; 75,2)	72,8 (70,5; 75,1)	73,9 (71,4; 76,3)
	Differenz zu Warfarin Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	-1,135 (-1,1114; 2,968)	-0,515 (-1,538; 2,568)	0,700 (-1,048; 2,449)	-
	p-Wert	0,2207	0,6226	0,4321	-
	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn Kleinstquadrat-MW (95-%-KI)	0,123 (-1,404; 1,650)	1,044 (-0,527; 2,616)	0,585 (-0,509; 1,679)	-0,481 (-1,990; 1,693)
	p-Wert	0,8743	0,1921	0,2940	0,8743
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel				
In der Studie genannte Limitationen	Die Art des VHF (paroxysmal, persistierend, permanent) hat nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurde hier jedoch nicht als Ko-Variable einbezogen. (Erwähnt wird, dass in der gesamten RE-LY-Studie etwa ein Drittel der Pat. unter einem paroxysmalen VHF, das den stärksten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, litten und diese gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilt waren. Angaben für die Subanalyse wurden nicht gegeben.) Die Einschlusskriterien bei klinischen Studien wie RE-LY erfordern typischerweise Patienten/Patientinnen, die dem notwendigen Prozedere (z. B. Monitoring-Erfordernissen) voraussichtlich folgen können. Eine Verblindung der Behandlung war aufgrund nicht gegebener Monitoring-Erfordernisse bei den Dabigatran-Patienten nicht möglich. Ein generisches Instrument wie der EQ-5D kann kleine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei älteren Pat. und Multimorbidität möglicherweise nicht ausreichend präzise erfassen.				
Sponsoren	siehe RE-LY				
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	siehe RE-LY				

Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Antikoagulierte Pat. zeigten über den Zeitraum von einem Jahr hinweg eine stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit Hilfe des EQ-5D und der „Visual Analogue Scale“. Die Werte sind vergleichbar zu einer altersgematchten, repräsentativen UK-Bevölkerung, unabhängig von der Zuordnung in eine Behandlungsgruppe. Angesichts der Komplexität der Warfarin-Behandlung war ein anderes Ergebnis erwartet worden. Studiensetting und Erhebungsinstrument könnten laut Autoren „zu diesem Ergebnis beigetragen haben“.
Kommentare	
CHADS₂ = Congestion, Hypertension, Age, Diabetes; CHA₂DS₂VASc = Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke – Vascular disease, Age, Sex category; IG = Interventionsgruppe; ITT = Intention to treat; KG = Kontrollgruppe; MW = Mittelwert; N = number/Anzahl; NOAK = neue orale Antikoagulantien; p = p-Wert; Pat. = Patientinnen/Patienten; SA = Standardabweichung; TIA = transitorische ischämische Attacke; VHF = Vorhofflimmern; VKA = Vitamin-K-Antagonisten * = ≥ 2 Monate VKA-Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Randomisierung ** Die Fragebögen wurden beim Follow-up jeweils nur an Pat. ausgegeben, bei denen kein primärer Endpunkt aufgetreten war. Pat. ohne vorhandenen Follow-up-Fragebogen wurden aus der Analyse ausgeschlossen. *** standardisiertes, nicht krankheitsspezifisches Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Verwendet wird ein von den Pat. auszufüllender Fragebogen mit fünf Fragen zu fünf Dimensionen (Beweglichkeit, Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit). Für die Antwort gibt es die Auswahlmöglichkeiten „keine Probleme“, „einige/mittlere Probleme“, „extreme Probleme“. **** Zum Erhalt von Nutzwerten zwischen 0 und 1 wurde der York A1 Tariff³³ eingesetzt. ***** Zahlen werden im Artikel nur für die Variablen Geschlecht und VKA-Vorerfahrung präsentiert. Die Autoren halten verbal fest, dass keine andere der untersuchten Variablen ein „konsistentes Muster von Nutzwert-Differenzen“ gezeigt hätte. ***** Die Nutzwerte zu Studienbeginn unterscheiden sich zwischen dem 3-Monate- und dem 12-Monate-Follow-up, da hier unterschiedlich viele Beobachtungen eingeschlossen wurden (nur Pat. mit mindestens zwei ausgefüllten Fragebögen und ohne einen der in der RE-LY-Studie definierten primären Endpunkte wurden in der jeweiligen Analyse inkludiert).	

Quelle: Monz et al (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.66:

Monz et al. (2013) (Subanalyse von RE-LY) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	Siehe RE-LY		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	Siehe RE-LY		
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			X
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe RE-LY		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe RE-LY		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe RE-LY		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe RE-LY		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	X		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	-	-	-
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?			X
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			X
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		X	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	X		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	X		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe RE-LY		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
			Unklar*
Kommentare			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Monz et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.67:

Monz et al. (2013) (Subanalyse RE-LY), – externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	X		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht bekannt ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Monz et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.68:
Alegret et al. (2014)³ – Evidenz

Titel	New Oral Anticoagulants vs Vitamin-K-Antagonists: Benefits for Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation				
Journal	International Journal of Medical Sciences				
Autorinnen/Autoren	Josep M. Alegret, Xavier Viñolas, Miguel A. Arias, Antoni Martínez-Rubio, Pablo Rebollo, Carles Ràfols, José L. Martínez-Sande				
Fragestellung	Vergleich der NOAK mit VKA in Hinblick auf die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer Patientengruppe mit VHF, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen und kürzlich eine Antikoagulationstherapie begonnen haben.				
Land	Spanien				
Studiendesign	Beobachtungsstudie: Datenauswertung aus einer prospektiven Registerstudie (CARDIOVERSE ⁵²)				
Studiendauer, Follow-up	Rekrutierung: 1. Februar und 30. Juni 2012 Follow-up: 6 Monate nach Studienbeginn				
Studiengröße	IG: n Baseline = 65 (59 Dabigatran, 6 Rivaroxaban), n Follow-up = 37 (k. A.) KG: n Baseline = 351, n Follow-up =215				
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » konsekutive Pat. mit persistierendem VHF » elektrische Kardioversion zwischen 1. Februar und 30. Juni 2012 an einem von 67 spanischen Krankenhäusern » Alter > 18 Jahre » Dauer des VHF > 7 Tage » Keine auslösende Faktoren für VHF (z. B. Schilddrüsenüberfunktion, Fieber, Perikarditis) » Beginn einer Antikoagulationstherapie innerhalb von vier Monaten vor der Kardioversion » Ausfüllen eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ausschlusskriterien: » Zwei Pat. mit schweren embolischen oder hämorrhagischen Ereignissen („disabling embolic or hemorrhagic events“) während Follow-up wurden exkludiert.				
Charakteristika der Studienpopulation			VKA	NOAK	p-Wert
	Alter (MW ± SA)		63,1 ± 10,1	61,0 ± 9,5	0,13
	Geschlecht männlich (n (%))		285 (81)	58 (89.2)	0,09
	BMI, kg/m2 (MW ± SA)		29,0 ± 4,3	29,3 ± 4,2	0,70
	Linker Vorhof, mm (MW ± SA)		44 ± 6	43 ± 5	0,61
	LVEF quantitativ		58 ± 11	60 ± 9	0,12
	LVEF qualitativ (n (%))	Normal (≥ 50 %)	260 (80)	54 (89)	0,30
		Leichtgradig eingeschränkt (49–41 %)	32 (9)	5 (8)	
		Mittelgradig eingeschränkt (40–31 %)	22 (7)	1 (2)	
		Hochgradig eingeschränkt (≤ 30 %)	13 (4)	1 (2)	
	Bluthochdruck (n (%))		206 (57)	39 (60)	0,79
	Diabetes mellitus (n (%))		58 (17)	16 (25)	0,11
	Lungenkrankheit (n (%))		38 (11)	6 (9)	0,72
	kongestive Herzinsuffizienz (n (%))		42 (12)	12 (19)	0,15
Vorherige elektrische Kardioversion (n (%))		45 (13)	5 (8)	0,25	

	plättchenhemmende Therapie (n (%))		45 (13)	7 (11)	0,66	
	CHADS2 (n (%))	Niedriges Risiko (Score = 0) Mittleres Risiko (Score = 1) Hohes Risiko (Score ≥ 2)	113 (32) 146 (42) 92 (26)	18 (28) 26 (40) 21 (32)	0,70	
	CHA2DS2VASc (n (%))	Niedriges Risiko (Score = 0) Niedriges bis mittleres Risiko (Score = 1) Mittleres bis hohes Risiko (Score ≥ 2)	68 (19) 96 (27) 187 (53)	13 (20) 17 (26) 35 (54)	0,98	
	HAS-BLED (n (%))	Niedriges bis mittleres Risiko (Score < 3) Hohes Risiko (Score ≥ 3)	335 (95) 16 (5)	60 (92) 5 (8)	0,66	
	Dauer des VHF (n (%))	8 Tage – 1 Monat 1 – 3 Monate 3 – 12 Monate > 12 Monate Unbekannt	15 (4) 131 (37) 122 (35) 25 (7) 58 (17)	4 (6) 22 (34) 19 (29) 7 (11) 13 (20)	0,66	
	Symptome im Zusammenhang mit VHF (n (%)) (EHRA-Skala)	I II III IV Unbekannt	145 (41) 183 (52) 17 (5) 1 (0,5) 5 (1,5)	33 (51) 26 (40) 5 (8) 1 (1) 0 (0)	0,18	
	Keine signifikanten Unterschiede zwischen VKA- und NOAK-Patienten in Bezug auf » Therapiedauer, » Erhalt des Sinus-Rhythmus („maintenance of sinus rhythm“), » andere mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenhängende Charakteristika					
Intervention/Maßnahme	IG: Patienten mit (persistierendem) VHF, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen und kürzlich eine Antikoagulationstherapie mit NOAK begonnen haben KG: Patienten mit (persistierendem) VHF, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen und kürzlich eine Antikoagulationstherapie mit VKA* begonnen haben					
Endpunkte	Subjektive Lebensqualität, Messinstrument: spanische Adaption des Sawicki-Fragebogens ⁷⁵					
Ergebnisse: VKA vs. NOAK	Studienbeginn					
		Cronbach α** (%)	VKA (MW ± SA)	NOAK (MW ± SA)	Unterschied	p-Wert
	Allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung	0,75	2,5 ± 1,0	2,2 ± 1,1	-0,3	< 0,01
	Leid	0,84	3,3 ± 1,1	3,2 ± 1,0	-0,1	0,46
	Täglicher Aufwand/Mühe	0,81	2,3 ± 1,0	2,2 ± 1,1	-0,1	0,13
	Soziales Netzwerk belastet	0,72	2,0 ± 1,0	1,9 ± 1,0	-0,1	0,23
	6 Monate Follow-up					
		Cronbach α** (%)	VKA (MW ± SA)	NOAK (MW ± SA)	Unterschied	p-Wert
	Allgemeine	0,75	2,3 ± 1,0	2,2 ± 1,0	-0,1	0,80

	Zufriedenheit mit der Behandlung					
	Leid	0,84	3,1 ± 1,0	3,1 ± 0,9	0	0,86
	Täglicher Aufwand/Mühe	0,78	2,1 ± 1,0	2,0 ± 0,9	-0,1	0,91
	Soziales Netzwerk belastet	0,68	1,9 ± 0,9	2,0 ± 0,8	0,1	0,29
Ergebnisse: Studienbeginn vs. 6 Monate Follow-up	VKA					
		Baseline (MW ± SA)		6 Monate Follow-up (MW ± SA)	Unterschied	p-Wert
	Allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung	2,5 ± 1,0		2,3 ± 1,0	-0,2	< 0,01
	Leid	3,3 ± 1,1		3,1 ± 1,0	-0,2	< 0,001
	Täglicher Aufwand/Mühe	2,3 ± 1,1		2,1 ± 1,0	-0,2	< 0,005
	Soziales Netzwerk belastet	2,1 ± 1,0		1,9 ± 0,9	-0,2	< 0,05
	NOAK					
		Baseline (MW ± SA)		6 Monate Follow-up (MW ± SA)	Unterschied	p-Wert
	Allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung	2,4 ± 1,2		2,2 ± 1,0	-0,2	0,48
	Leid	3,3 ± 1,1		3,1 ± 0,9	-0,2	0,24
	Täglicher Aufwand/Mühe	2,2 ± 1,1		2,0 ± 0,9	-0,2	0,45
	Soziales Netzwerk belastet	1,9 ± 2,0		2,0 ± 0,8	0,1	0,43
Ergebnisse: Regressionsanalyse	Hohes Alter ($\beta = -0,05 \times \text{Jahr}$; $p = 0,009$), höhere LVEF ($\beta = -0,05 \times \%$; $p = 0,002$) und NOAK ($\beta = -0,56$; $p = 0,03$) waren zu Studienbeginn unabhängig mit einem geringeren globalen Score (Werte der einzelnen Kategorien addiert), d. h. besserer gesundheitsbezogener Lebensqualität, assoziiert.***					
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel					
In der Studie genannte Limitationen	» Das Design des Fragebogens war ursprünglich für die Therapie mit VKA ausgelegt. VHF-spezifische zusätzliche Aspekte könnten fehlen. » Starke Unausgewogenheit in den Behandlungsgruppen aufgrund des hohen Anteils an VKA-Patienten in der Registerpopulation. Kleine Gruppengröße in der IG. » Keine Randomisierung » Schlussfolgerungen sind aufgrund der Patientenzahlen hauptsächlich auf Dabigatran zu beziehen.					
Sponsoren	Bayer Health Care, Spanien					

Interessenkonflikt der Studienautoren	JMA: keine Interessenskonflikte. XV: Berater für Bayer. MAA: Teilnahme an Konferenzen für Bayer. AM-R: Erhalt von Forschungsgeldern und Teilnahme an Advisory Boards und Konferenzen für Bayer, Boehringer Ingelheim und Pfizer. PR: keine Interessenskonflikte. CR: Angestellter von Bayer.
Schlussfolgerungen der Studienautoren	Eine bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität „progressive Anpassung“ an die VKA-Therapie wird festgestellt. Bei NOAK-Patienten bleibt die Zufriedenheit unverändert. Hohes Alter, höhere LVEF und NOAK sind mit besserer gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert (Regressionsanalyse).

Kommentare Aus der Studie geht nicht hervor, ob alle Patienten mit dem Einschlusskriterium „Beginn einer Antikoagulationstherapie innerhalb von vier Monaten vor der Kardioversion“ (n = 528) den Fragebogen erhalten haben. Ein ausgefüllter Fragebogen lag für 416 Patienten vor. Nur diese wurden in die Analyse einbezogen.

CHADS₂ = Congestion, Hypertension, Age, Diabetes. CHA₂DS₂VASc = Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke – Vascular disease, Age, Sex category. HAS-BLED= Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke – Bleeding tendency, Labile INRs, Elderly, Drugs. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. N = number / Anzahl. MW = Mittelwert. NOAK = neue orale Antikoagulantien. NYHA = New York Heart Association. p = p-Wert. LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Pat. = Patientinnen/Patienten. SA = Standardabweichung. VKA = Vitamin-K-Antagonisten. VHF = Vorhofflimmern.

* keine genauere Angabe zum Wirkstoff

** Maßzahl für die interne Konsistenz einer Skala

*** Die Regressionsanalyse inkludierte folgende Faktoren: Geschlecht, Alter, LVEF, Diabetes Mellitus, NYHA-Klassifikation, kongestive Herzinsuffizienz, CHADS₂, CHA₂DS₂VASc, HAS-BLED, NOAK.

Quelle: Alegret et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.69:

Alegret et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von Beobachtungsstudien	Ja		Nein	Unklar
Wurde die Kohorte randomisiert ausgewählt?			X	
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	Nicht relevant			
Wurden alle relevanten prognostischen Faktoren erhoben?	X			
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?	X			
War die Studiengröße für die Fragestellung adäquat?			X**	
War der Beobachtungszeitraum adäquat?	X			
War die Drop-out-Rate (bzw. Nicht-Teilnahmerate) geringer als 20 % ?			X	
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			X	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
			X	

Kommentare

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

** sehr ungleiche Verteilung in Kontroll- und Interventionsgruppe

Quelle: Alegret et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.70:

Alegret et al. (2014) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	X		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	X*		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	X		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X**
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* allerdings Einschränkung auf Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion unterziehen

** keine genauere Beschreibung, wie die Antikoagulationstherapie bzw. das notwendige Monitoring durchgeführt wurde

Quelle: Alegret et al. (2014); Darstellung: GÖG

9.7.2.5 Edoxaban

Tabelle 9.71:

Giugliano et al. (2013)³⁸ – Evidenz

Titel	Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI)
Journal	The New England Journal of Medicine
Autorinnen/Autoren	Giugliano, R. P.; Ruff, C. T.; Braunwald, E.; Murphy, S. A.; Wiviott, S. D.; Halperin, J. L.; Waldo, A. L.; Ezekowitz, M. D.; Weitz, J. I.; Pinar, J.; Ruzylo, W.; Ruda, M.; Koretsune, Y.; Betcher, J.; Shi, M.; Grip, L. T.; Patel, S. P.; Patel, I.; Hanyok, J. J.; Mercuri, M.; Antman, E. M.
Fragestellung	Effekt von 60 mg oder 30 mg Edoxaban (einmal täglich) im Vergleich zu Warfarin auf die Rate von Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen bei Pat. mit VHF
Land	46 Länder
Studiendesign	Randomisierte, prospektive Studie
Studiendauer, Follow-up	Studiendauer: 2008–2013; Behandlungszeitraum: median 907 Tage Follow-up: median 1.022 Tage (2,8 Jahre)
Studiengröße	IG: n = 14.069 (Edoxaban 30 mg: n = 7.034, Edoxaban 60 mg: n = 7.035) KG: n = 7.036 (Dosis-angepasst, um einen INR von 2–3 zu erreichen: n = 7.036)
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter $\geq$ 21 Jahre » VHF innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung » CHADS₂-Score $\geq$ 2 » Geplante Antikoagulationstherapie für die Dauer der Studie Ausschlusskriterien: » VHF aufgrund einer reversiblen Störung » Kreatinin-Ausscheidung $<$ 30 ml / min » Erhöhtes Blutungsrisiko » Duale plättchenhemmende Therapie » Moderate bis schwere Mitralstenose » Andere Indikationen für Antikoagulationstherapie » Akute Koronarsyndrome » Koronare Revaskularisierung » Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung » Unfähigkeit, sich an Studienabläufe zu halten
Charakteristika der Studienpopulation	» Alter: Median 72 Jahre » Geschlecht: 61,9 % Männer » CHADS₂-Score: $2,8 \pm 1$
Intervention/Maßnahme	IG: Die Dosis von Edoxaban wurde in beiden Gruppen um die Hälfte reduziert, wenn zum Zeitpunkt der Randomisierung oder während der Studie eine der folgenden Bedingungen vorhanden war: » Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min » Gewicht $\leq$ 60 kg » Gleichzeitige Einnahme von Verapamil, Quinidin oder (nach Protokoll-Änderung vom Dez. 2010) Dronedaron. Wurden diese Medikamente abgesetzt, wurde wieder zur Standarddosierung gewechselt. » Dosisreduktionen bei 25,3 % der Pat. bei der Randomisierung (ähnliche Raten in den Behandlungsgruppen); » nach der Randomisierung Dosisreduktion bei 7,1 %, Dosiserhöhungen bei 1,2 % der Pat. KG: Alle Pat. erhielten 2 Studienmedikamente: entweder Edoxaban und Placebo oder Warfarin und Placebo
Endpunkte	Primäre Endpunkte:

	» Zeit bis zum ersten bestätigten („adjudicated“) Schlaganfall oder systemische Embolie » Schwere Blutung Sekundäre kombinierte Endpunkte: » Schlaganfall, systemische Embolie, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (inkl. Blutung) » Herzinfarkt, Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis, oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen » Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis, oder Tod allgemein “klinischer Nutzen“: » Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis, schwere Blutung, oder Tod; » invalidisierender Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, oder Tod » Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis, lebensbedrohliche Blutung, oder Tod.																																																																												
Ergebnisse	» Warfarin im TTR (Median) 68,4 %; INR zw. 1,8 und 3,2 für 83,1 % der Behandlungszeit » Anzahl der Patienten/Patientinnen, die die Studienmedikation verfrüht permanent absetzten: Edoxaban 30 mg: 2.309; Edoxaben 60 mg: 2415; Warfarin: 2.417																																																																												
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis Myokardinfarkt Mortalität	Beide Dosen Edoxaban waren hinsichtlich SAF/SE nicht unterlegen gegenüber Warfarin: » 30 mg Edoxaban: 1,61 % Pat. pro Jahr (p < 0,005) » 60 mg Edoxaban: 1,18 % Pat. pro Jahr ((p < 0,001) » Warfarin: 1.50 % Pat. pro Jahr Keine der Dosen Edoxaban waren hinsichtlich SAF/SE überlegen gegenüber Warfarin: » 30 mg Edoxaban: 2,04 % Pat. pro Jahr (p < 0,10) » 60 mg Edoxaban: 1,57 % Pat. pro Jahr (p < 0,08) » Warfarin:1,80 % Pat. pro Jahr <table><tr><td></td><td>30 mg Edoxaban % Pat./Jahr</td><td>60 mg Edoxaban % Pat./Jahr</td><td>Warfarin % Pat./Jahr</td></tr><tr><td>Hämorrhagischer SAF</td><td>0,16</td><td>0,26</td><td>0,47</td></tr><tr><td>Ischämischer SAF</td><td>1,77</td><td>1,25</td><td>1,25</td></tr><tr><td>Fataler SAF</td><td>0,38</td><td>0,42</td><td>0,45</td></tr><tr><td>SE</td><td>0,15</td><td>0,08</td><td>0,12</td></tr><tr><td>Myokardinfarkt</td><td>0,89</td><td>0,70</td><td>0,75</td></tr><tr><td>Tod kardiovaskulär</td><td>2,71</td><td>2,74</td><td>3,17</td></tr><tr><td>Tod allgemein</td><td>3,80</td><td>3,99</td><td>4,35</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">30 mg Edoxaban vs. Warfarin</td><td>60 mg Edoxaban vs. Warfarin</td></tr><tr><td></td><td>HR (95-%-KI)</td><td>p-Wert</td><td>HR (95-%-KI)</td><td>p-Wert</td></tr><tr><td>Häm. SAF</td><td>0,33 (0,22–0,50)</td><td>< 0,001</td><td>0,54 (0,38–0,77)</td><td>< 0,001</td></tr><tr><td>Ischäm. SAF</td><td>1,41 (1,19–1,67)</td><td>< 0,001</td><td>1,00 (0,83–1,19)</td><td>0,97</td></tr><tr><td>Fataler SAF</td><td>0,84 (0,61–1,15)</td><td>0,27</td><td>0,92 (0,68–1,25)</td><td>0,61</td></tr><tr><td>SE</td><td>1,24 (0,72–2,15)</td><td>0,43</td><td>0,65 (0,34–1,24)</td><td>0,19</td></tr><tr><td>Myokardinfarkt</td><td>1,19 (0,95–1,49)</td><td>0,13</td><td>0,94 (0,74–1,19)</td><td>0,60</td></tr><tr><td>Tod kardiovaskulär</td><td>0,85 (0,76–0,96)</td><td>0,008</td><td>0,86 (0,77–0,97)</td><td>0,013</td></tr><tr><td>Tod allgemein</td><td>0,87 (0,79–0,96)</td><td>0,006</td><td>0,92 (0,83–1,01)</td><td>0,08</td></tr></table>		30 mg Edoxaban % Pat./Jahr	60 mg Edoxaban % Pat./Jahr	Warfarin % Pat./Jahr	Hämorrhagischer SAF	0,16	0,26	0,47	Ischämischer SAF	1,77	1,25	1,25	Fataler SAF	0,38	0,42	0,45	SE	0,15	0,08	0,12	Myokardinfarkt	0,89	0,70	0,75	Tod kardiovaskulär	2,71	2,74	3,17	Tod allgemein	3,80	3,99	4,35		30 mg Edoxaban vs. Warfarin		60 mg Edoxaban vs. Warfarin		HR (95-%-KI)	p-Wert	HR (95-%-KI)	p-Wert	Häm. SAF	0,33 (0,22–0,50)	< 0,001	0,54 (0,38–0,77)	< 0,001	Ischäm. SAF	1,41 (1,19–1,67)	< 0,001	1,00 (0,83–1,19)	0,97	Fataler SAF	0,84 (0,61–1,15)	0,27	0,92 (0,68–1,25)	0,61	SE	1,24 (0,72–2,15)	0,43	0,65 (0,34–1,24)	0,19	Myokardinfarkt	1,19 (0,95–1,49)	0,13	0,94 (0,74–1,19)	0,60	Tod kardiovaskulär	0,85 (0,76–0,96)	0,008	0,86 (0,77–0,97)	0,013	Tod allgemein	0,87 (0,79–0,96)	0,006	0,92 (0,83–1,01)	0,08
	30 mg Edoxaban % Pat./Jahr	60 mg Edoxaban % Pat./Jahr	Warfarin % Pat./Jahr																																																																										
Hämorrhagischer SAF	0,16	0,26	0,47																																																																										
Ischämischer SAF	1,77	1,25	1,25																																																																										
Fataler SAF	0,38	0,42	0,45																																																																										
SE	0,15	0,08	0,12																																																																										
Myokardinfarkt	0,89	0,70	0,75																																																																										
Tod kardiovaskulär	2,71	2,74	3,17																																																																										
Tod allgemein	3,80	3,99	4,35																																																																										
	30 mg Edoxaban vs. Warfarin		60 mg Edoxaban vs. Warfarin																																																																										
	HR (95-%-KI)	p-Wert	HR (95-%-KI)	p-Wert																																																																									
Häm. SAF	0,33 (0,22–0,50)	< 0,001	0,54 (0,38–0,77)	< 0,001																																																																									
Ischäm. SAF	1,41 (1,19–1,67)	< 0,001	1,00 (0,83–1,19)	0,97																																																																									
Fataler SAF	0,84 (0,61–1,15)	0,27	0,92 (0,68–1,25)	0,61																																																																									
SE	1,24 (0,72–2,15)	0,43	0,65 (0,34–1,24)	0,19																																																																									
Myokardinfarkt	1,19 (0,95–1,49)	0,13	0,94 (0,74–1,19)	0,60																																																																									
Tod kardiovaskulär	0,85 (0,76–0,96)	0,008	0,86 (0,77–0,97)	0,013																																																																									
Tod allgemein	0,87 (0,79–0,96)	0,006	0,92 (0,83–1,01)	0,08																																																																									
Blutungen	<table><tr><td></td><td>30 mg Edoxaban</td><td>60 mg Edoxaban</td><td>Warfarin</td></tr><tr><td>Schwere Blutung</td><td>1,61 %</td><td>2,75 %</td><td>3,43 %</td></tr></table>		30 mg Edoxaban	60 mg Edoxaban	Warfarin	Schwere Blutung	1,61 %	2,75 %	3,43 %																																																																				
	30 mg Edoxaban	60 mg Edoxaban	Warfarin																																																																										
Schwere Blutung	1,61 %	2,75 %	3,43 %																																																																										

	Lebensbedrohliche B.	0,25 %	0,40 %	0,78 %
	Intrakranielle B.	0,26 %	0,39 %	0,85 %
	Schwere und klein. relevante nicht- schwere B.	7,97 %	11,10 %	13,02 %
	Gastrointestinale B.	0,82 %	1,51 %	1,23 %
		30 mg Edoxaban vs. Warfarin		60 mg Edoxaban vs. Warfarin
		HR (95-%-KI)	p-Wert	HR (95-%-KI) p-Wert
	Schwere B	0,47 (0,41–0,55)	< 0,001	0,80 (0,71–0,91) < 0,001
	Lebensbedrohliche B	0,32 (0,23–0,46)	< 0,001	0,51 (0,38–0,70) < 0,001
	Intrakranielle B	0,30 (0,21–0,43)	< 0,001	0,47 (0,34–0,63) < 0,001
	Schwere u. klin. relevante nicht- schwere B	0,62 (0,57–0,67)	< 0,001	0,86 (0,80–0,92) < 0,001
	GI B	0,67 (0,53–0,83)	< 0,001	1,23 (1,02–1,50) 0,03
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel			
In der Studie genannte Limitationen	K. A.			
Sponsoren	Daiichi Sankyo Pharma Development			
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	16 von 21 erhalten entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Daiichi-Sankyo, Aegerion, AngelMed, Amorce, AstraZeneca, Arena Pharmaceuticals, AtriCure, Bayer Health Care, Beckman Coulter, Biosense Webster, Biotronic, Boehringer Ingelheim, Boston Clinical Research Institute, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cardiorientis, Cardio-Insight, ChanRx, Coherex Medical, CVRx, Eisai, Eli Lilly, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, ICON Clinical Research, Janssen Pharmaceuticals, Janssen Scientific Affairs, Johnson & Johnson, Medscape, Medicines Company, Medtronic, Menarini, Merck, Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Pfizer, Portola Pharmaceuticals, Pozen, Roche Diagnostics, Sanofi, St. Jude Medical, Xoma. Eine Autorin ist Inhaberin eines angemeldeten Patents, das mit den klinischen Eigenschaften von Edoxaban in Zusammenhang steht.			
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Sowohl eine Dosis von 30 mg, als auch 60 mg Edoxaban zeigte Nicht Unterlegenheit zu Warfarin für die Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie. Beide Dosierungen waren außerdem assoziiert mit niedrigeren Raten von Blutungen oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen.			
Kommentare				

B = Blutungen, GI = gastrointestinal, IG = Interventionsgruppe, klin. = klinisch, KG = Kontrollgruppe, krns. = klinisch relevant nicht-schwer, N = number/Anzahl, Pat. = Patientinnen/Patienten, SAF = Schlaganfall, SE = systemische Embolie.

Quelle: Giugliano et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.72:

Giugliano et al. (2013) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)			x
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		X	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		X	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			
Es ist nicht klar, wie die Verblindung bei Dosisänderungen für Edoxaban aufrecht erhalten wurde (die Dosis wurde in 7,1 % der Pat. nach der Randomisierung reduziert, in 1,2 % erhöht)			
Abbruchraten der Medikamenten-Einnahmen waren hoch:			
2.417 bei Warfarin, 2.415 bei Edoxaban 60 mg, 2.309 bei Edoxaban 30 mg.			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Giugliano et al. (2013); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.73:

Giugliano et al. (2013) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Giugliano et al. (2013); Darstellung: GÖG

9.7.2.6 Rivaroxaban

Tabelle 9.74:

Patel et al. (2011)⁶⁸ – Evidenz

Titel	Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation ROCKET-AF		
Journal	The New England Journal of Medicine		
Autorinnen/Autoren	Patel, Manesh R.; Mahaffey, Kenneth W.; Garg, Jyotsna; Pan, Guohua; Singer, Daniel E.; Hacke, Werner; Breithardt, Günter; Halperin, Jonathan L.; Hankey, Graeme J.; Piccini, Jonathan P.; Becker, Richard C.; Nessel, Christopher C.; Paolini, John F.; Berkowitz, Scott D.; Fox, Keith A.A.; Califf, Robert M.; and the ROCKET AF Steering Committee		
Fragestellung	Vergleich von Rivaroxaban und Warfarin für die Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie bei Pat. mit nicht-valvulärem VHF, die ein moderates bis hohes Risiko für Schlaganfall haben.		
Land	45 Länder		
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, doppel-Dummy, ereignisorientierte Studie		
Studiendauer, Follow-up	Studiendauer: Dezember 2006 – Mai 2010, Behandlungsdauer: median 590 Tage Follow-up: median 707 Tage		
Studiengröße	IG: n = 7.131 KG: n = 7.133		
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Nicht-valvuläres VHF mit moderatem bis schwerem Schlaganfallrisiko (d. h. CHADS₂-Score ≥ 2): » Schlaganfall in der Vergangenheit » Vorübergehende ischämische Attacke » Systemische Embolie oder zumindest 2 der folgenden Risikofaktoren: » Herzinsuffizienz oder linke ventrikuläre Auswurfraction von $\leq 35\%$ » Alter ≥ 75 Jahre » Bluthochdruck » Diabetes mellitus » Anteil an Patienten/Patientinnen, die keinen Schlaganfall in der Vergangenheit, keine vorübergehende ischämische Attacke oder keine systemische Embolie sowie nicht mehr als 2 Risikofaktoren hatten, durfte pro Kohorte für eine Region 10 % nicht übersteigen. » Der restliche Anteil von Pat. mussten entweder eine Thromboembolie oder ≥ 3 Risikofaktoren haben. Ausschlusskriterien: » VHF aufgrund reversibler Ursachen » Hämodynamisch signifikante Mitralklappenstenose » Prothetische Herzklappe, atriales Myxoma, links-ventrikulärer Thrombus, geplante Kardioversion, aktive Endokarditis » Aktive interne Blutung, Erkrankung, die mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergeht; anhaltender, unkontrollierter Bluthochdruck » Bedingungen anders als VHF, die eine Antikoagulation erfordern » Schwerer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate, Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Tage vor Randomisierung » Transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 3 Tage » > 100 mg Aspirin pro Tag		
Charakteristika der Studienpopulation (weitere Details siehe Tabelle 9.41 bis Tabelle 9.43)		Rivaroxaban (N = 7.131)	Warfarin (N = 7.133)
	Alter (Median)	73	73
	Männer (%)	60,3	60,3
	VKA-erfahren (%)	62,3	62,5
	Aspirin (%)	36,3	36,7

	CHADS ₂ (Mittelwert)	3.48	3.46			
Intervention/Maßnahme	IG: Rivaroxaban pro Tag 20 mg oder 15 mg (bei Kreatinin-Ausscheidung 30–49ml/min) KG: Warfarin (Dosis-angepasst, um eine INR von 2,0–3,0 zu erreichen) Beide Gruppen erhielten zusätzlich eine Placebo-Tablette					
Endpunkte	Primäre Endpunkte: » Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) und systemische Embolie » Kombination von schwerer und nicht-schwerer, klinisch relevanter Blutung Sekundäre Endpunkte: » Kombination von Schlaganfall, systemischer Embolie oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen » Kombination von Schlaganfall, systemischer Embolie oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder Myokardinfarkt » Individuelle Komponenten dieser Kombinationsendpunkte					
Ergebnisse	» Prozent der Zeitspanne im therapeutischen Fenster mit Warfarin: Mittelwert 55 %; » Anzahl der Patienten/Patientinnen, die die Studienmedikation verfrüht absetzten: 23,7 % Rivaroxaban, 22,2 % Warfarin » 32 Pat. nicht für Follow-up verfügbar » 93 Pat. aus einem Studienzentrum aufgrund von Verstößen gegen GCP von Effektivitätsanalyse ausgeschlossen					
Schlaganfall oder systemische Embolie	primäre Analyse in der Per-Protokoll-Analyse					
		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95%-KI)	p-Wert	
		Anzahl Ereignisse (Ereignisse/100 Patientenjahren)			Nicht-Unterlegenheit	Überlegenheit
	PPT*	188 (1,7)	241 (2,2)	0,79 (0,66–0,96)	< 0,001	–
	Sicherheit*	189 (1,7)	243 (2,2)	0,79 (0,65–0,95)		0,02
	ITT	269 (2,1)	306 (2,4)	0,88 (0,75–1,03)		0,12
	ITT Während Behandlung	188 (1,7)	241 (2,2)	0,79 (0,66–0,96)		0,02
	ITT Nach Absetzen der Medikation	81 (4,7)	66 (4,3)	1,10 (0,79–1,52)		0,58
* = „as treated“						
Blutungen	Analyse bei allen Pat, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben					
		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95%-KI)	p-Wert	
		Anzahl Ereignisse (Ereignisse/100 Patientenjahren)				
	Schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutung	1.475 (14,9)	1.449 (14,5)	1,03 (0,96–1,11)	0,44	
	Schwere Blutung	395 (3,6)	386 (3,4)	1,04 (0,90–1,20)	0,58	
	Fatale Blutung	27 (0,2)	55 (0,5)	0,50 (0,31–0,79)	0,003	
	Intrakranielle Blutung	55 (0,5)	84 (0,7)	0,67 (0,47–0,93)	0,02	
	klinisch relevante nicht-schwere Blutung	1.185 (11,8)	1.151 (16,2)	1,04 (0,96–1,13)	0,35	

Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel
In der Studie genannte Limitationen	K. A.
Sponsoren	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development; Bayer HealthCare
Interessenkonflikt der Studienautoren/-autorinnen	15 von 16 erhielten entweder Honorare oder Unterstützung oder sind bei einer der folgenden Pharmafirmen angestellt: Abbott Vascular, Adolor, Alexion, Amgen, Amylin, Argolyn Bioscience, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, CardioKinetix, Cierra, Codman USA, Cordis, Daiichi Sankyo, Edwards LifeSciences, Eli Lilly, Elsevier, Forest Labs, Genentech, Genzyme, GlaxoSmithKline, Guidant, Ikarja, Innocoll Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, KCI Medical, Kowa, Luitpold Pharmaceutical, Meda Pharma, The Medicines Company, Medtronic, Merck, Momenta Pharmaceuticals, Nile, Nitrox, Novartis, Orexigen, Ortho McNeil Janssen, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer, Photothera USA, Portola Pharmaceutical, Pozen, Procter & Gamble, Regado Biotechnologies, Sanofi Aventis, Schering Plough, Scios, Sygnis Pharma Germany, St. Jude Medical, WebMD, Xoma.
Schlussfolgerungen der Studienautoren/-autorinnen	Rivaroxaban war gegenüber Warfarin nicht unterlegen für die Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie bei Pat. mit non-valvulärem VHF. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Rate schwerer und klinisch relevanter nicht-schwerer Blutungen zwischen den beiden Studiengruppen gezeigt werden. Intrakranielle und fatale Blutungen waren mit Rivaroxaban weniger häufig.

Kommentare

KI = Konfidenzintervall, GCP = Good Clinical Practice, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, N = number/Anzahl Pat. = Patientinnen/Patienten, PPT = per protocol treated / behandelt nach Protokoll

Quelle: Patel et al. (2011); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.75:

Patel et al. (2011) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			x
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		X	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		X*	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		X	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Unklar*			

Kommentare

* die primäre Analyse wurde in der Per-Protokoll-Population durchgeführt. Eine ITT-Analyse wurde ebenfalls gemacht.

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Patel et al. (2011); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.76:

Patel et al. (2011) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			X
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X
* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.			

Quelle: Patel et al. (2011); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.77:

Hankey et al. (2012)⁴³ (Subanalyse ROCKET-AF) – Evidenz

Titel	Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF
Journal	The Lancet Neurology
Autor/Autoren	Hankey, G. J.; Patel, M. R.; Stevens, S. R.; Becker, R. C.; Breithardt, G.; Carolei, A.; Diener, H. C.; Donnan, G. A.; Halperin, J. L.; Mahaffey, K. W.; Mas, J. L.; Massaro, A.; Norrving, B.; Nessel, C. C.; Paolini, J. F.; Roine, R. O.; Singer, D. E.; Wong, L.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Hacke, W.
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Pat. mit einer vorübergehenden ischämischen Attacke bzw. einen ischämischen Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte im Vergleich zu Pat. ohne diese Ereignisse in ihrer Krankengeschichte und in der gesamten Studienpopulation
Land	siehe ROCKET AF
Studiendesign	
Studiendauer, Follow-up	
Studiengröße	
Auswahlkriterien der Population	
Charakteristika der Studienpopulation	Gruppe A (TIA oder Schlaganfall in der Krankengeschichte*): 7.468 Pat. (52 %) » Alter: Median 71 Jahre » Geschlecht: 61 % Männer » CHADS₂-Score: Median 4,0 » Prozentsatz der Pat., die vor der Studie VKA einnahmen: 59 % Gruppe B (kein TIA oder Schlaganfall: 6.796 Pat. (48 %)) » Alter: Median 75 Jahre » Geschlecht: 60 % Männer » CHADS₂-Score: Median 3,0 » Prozentsatz der Pat., die vor der Studie VKA einnahmen: 66 %
Intervention/Maßnahme	Gruppe A: 3.754 von 7.468 Pat.: Rivaroxaban 3.714 von 7.468 Pat.: Warfarin Gruppe B: 3.377 von 6.796 Pat.: Rivaroxaban 3.419 von 6.796 Pat.: Warfarin
Endpunkte	siehe ROCKET AF
Ergebnisse	Gruppe A: » Mediane Dauer Medikamenteneinnahme: 584 Tage » Mediane Dauer Follow-up: 676 Tage » 16 Pat. nicht verfügbar für Follow-up » Prozentsatz von Pat. im therapeutischen INR: 57,1 % Gruppe B: » Mediane Dauer Medikamenteneinnahme: 613 Tage » Mediane Dauer Follow-up: 745 Tage » 16 Pat. nicht verfügbar für Follow-up » Prozentsatz von Pat. im therapeutischen INR: 58,6 %

Effektivitäts-Endpunkte		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95-%-KI)	p-Wert	
		Ereignisse pro 100 Pat. Jahren (N Ereignisse)				
	SAF od SE	A: 2,79 (179) B: 1,44 (90)	A: 2,96 (187) B: 1,88 (119)	A: 0,94 (0,77–1,16) B: 0,77 (0,58–1,01)	0,23	
	SAF	A: 2,66 (171) B: 1,31 (82)	A: 2,71 (172) B: 1,72 (109)	A: 0,98 (0,79–1,21) B: 0,76 (0,57–1,01)	0,16	
	Häm SAF	A: 0,34 (22) B: 0,17 (11)	A: 0,46 (30) B: 0,42 (27)	A: 0,73 (0,42–1,26) B: 0,41 (0,20–0,83)	0,21	
	Isch/unspez SAF	A: 2,34 (151) B: 1,13 (71)	A: 2,27 (1544) B: 1,29 (82)	A: 1,03 (0,82–1,30) B: 0,88 (0,64–1,21)	0,41	
	n-invalid SAF	A: 1,13 (73) B: 0,67 (42)	A: 1,05 (67) B: 0,61 (39)	A: 1,08 (0,77–1,50) B: 1,09 (0,71–1,69)	0,97	
	invalid SAF	A: 0,71 (46) B: 0,25 (16)	A: 1,53 (98) B: 1,00 (64)	A: 0,89 (0,60–1,33) B: 0,65 (0,35–1,21)	0,40	
	fat SAF	A: 0,70 (46) B: 0,33 (21)	A: 0,73 (47) B: 0,61 (39)	A: 0,97 (0,64–1,45) B: 0,54 (0,32–0,93)	0,09	
	n-ZNS SE	A: 0,17 (11) B: 0,14 (9)	A: 0,26 (17) B: 0,16 (10)	A: 0,64 (0,30–1,36) B: 0,91 (0,37–2,24)	0,56	
	MyKInf	A: 1,00 (65) B: 1,04 (65)	A: 0,89 (57) B: 1,34 (85)	A: 1,13 (0,79–1,61) B: 0,77 (0,56–1,07)	0,12	
	Tod	A: 4,40 (288) B: 4,65 (294)	A: 4,54 (294) B: 5,28 (338)	A: 0,97 (0,82–1,14) B: 0,88 (0,75–1,03)	0,41	
	Vask Tod	A: 2,93 (192) B: 2,89 (183)	A: 3,00 (194) B: 3,23 (207)	A: 0,98 (0,80–1,19) B: 0,89 (0,73–1,09)	0,53	
	Sicherheits-Endpunkte		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95-%-KI)	p-Wert
			Ereignisse pro 100 Pat. Jahren (N Ereignisse)			
S/Nskr Blut.		A: 13,31 (690) B: 16,69 (785)	A: 13,87 (706) B: 15,19 (743)	A: 0,96 (0,87–1,07) B: 1,10 (0,99–1,21)	0,08	
S Blut.		A: 3,13 (178) B: 4,10 (217)	A: 3,22 (183) B: 3,69 (203)	A: 0,97 (0,79–1,19) B: 1,11 (0,92–1,34)	0–36	
Fat Blut.		A: 0,26 (15) B: 0,22 (12)	A: 0,49 (28) B: 0,48 (27)	A: 0,54 (0,29–1,00) B: 0,46 (0,23–0,90)	0,74	
IntKra Blut.		A: 0,59 (34) B: 0,39 (21)	A: 0,80 (46) B: 0,68 (38)	A: 0,74 (0,47–1,15) B: 0,57 (0,34–0,97)	0,47	
Nskr Blut.		A: 10,78 (565) B: 12,93 (620)	A: 10,98 (566) B: 11,78 (585)	A: 0,99 (0,88–1,11) B: 1,10 (0,98–1,23)	0,20	
Wechsel von Rivaroxaban zu Warfarin:	» Mediane Zeit, um therapeutische INR zu erreichen 13 Tage (im Vergleich zu Warfarin – 3 Tage) » Anzahl Schlaganfälle oder systemischer Embolien im ersten Monat nach Beendigung von Rivaroxaban signifikant höher (22 versus 7 mit Warfarin).					
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel					
In der Studie genannte Limitationen	» Mögliche falsch-negative Testergebnisse aufgrund der geringen Anzahl von Endpunkt-Ereignissen » Zu geringe statistische Teststärke » Krankengeschichte wurde nicht überprüft, daher möglicherweise falsche Zuteilung zu Gruppen A oder B und dadurch bedingte falsche Bemessung des Risikoquotienten. » Subgruppenanalysen hatten nicht ausreichende Power, um Unterschiede in den Subgruppen zeigen zu können					
Sponsoren	siehe ROCKET AF					

Interessenkonflikt der Studienautoren	siehe ROCKET AF
Schlussfolgerungen der Studienautoren	» Rivaroxaban ist eine Alternative zu Warfarin für die Prävention von rezidivierendem als auch Erst-Schlaganfall in Patientinnen/Patienten mit AF » Pat. müssen darauf hingewiesen werden, beim Wechsel von Rivaroxaban zu Warfarin Rivaroxaban nicht vor Rücksprache mit dem Fachpersonal abzusetzen.

Kommentare

Fat = fatal. Häm = hämorrhagisch. IG = Interventionsgruppe. Invalid = invalidisierend. Isch = ischämisch. KG = Kontrollgruppe. MyKInf = Myokardinfarkt. N = number / Anzahl. N-invalid = nicht invalidisierend. N-ZNS = nicht Zentralnervensystem. Pat. = Patientinnen/Patienten. SAF = Schlaganfall. SE = systemische Embolie. Unspez = unspezifiziert. Vask = vaskulär. TIA = transitorische ischämische Attacke.

* TIA: n = 2.561; ischämischer/hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall ungewisser Art, oder Schlaganfall und TIA: n = 4.907; Zeit von Ereignis bis Randomisierung (Median): 551 Tage

Quelle: Hankey et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.78:

Hankey et al. (2012) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	-	-	-
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	-	-	-
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ROCKET-AF		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			Siehe ROCKET-AF
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		Siehe ROCKET-AF	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ROCKET-AF		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		Siehe ROCKET-AF	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		Siehe ROCKET-AF	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse)	Siehe ROCKET-AF		

durchgeführt?			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	

Kommentare

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Hankey et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.79:

Hankey et al. (2012) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	X		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Hankey et al. (2012); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.80:

Mahaffey et al. (2014)⁵⁸ (Subanalyse ROCKET-AF) – Evidenz

Titel	Clinical Outcomes With Rivaroxaban in Patients Transitioned From Vitamin K Antagonist Therapy: a subgroup analysis of a randomized trial			
Journal	Annals of Internal Medicine			
Autor/Autoren	Mahaffey, K. W.; Wojdyla, D.; Hankey, G. J.; White, H. D.; Nessel, C. C.; Piccini, J. P.; Patel, M. R.; Berkowitz, S. D.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Singer, D. E.; Califf, R. M.; Fox, K. A.; Breithardt, G.; Hacke, W.			
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei VKA-naiven versus VKA-erfahrenen Pat.			
Land	Siehe ROCKET AF			
Studiendesign				
Studiendauer, Follow-up				
Studiengröße				
Auswahlkriterien der Population	VKA-erfahren: VKA Therapie seit ≥ 6 Wochen vor Screening Randomisierung: stratifiziert nach Land, VKA-Vorerfahrung Krankengeschichte: Schlaganfall, TIA, nicht-ZNS systemische Embolie			
Charakteristika der Studienpopulation	VKA-erfahren: 7.897 (55,4 %)			
		VKA-erfahren	Randomisiert zu Rivaroxaban	Randomisiert zu Warfarin
	Anzahl Tage mit VKA-Behandlung vor Screening (Median)	884	853	914
	Median INR	1,9	1,9	1,9
	» Alter: MW 71,8 Jahre » Geschlecht: 63,2 % Männer » CHADS ₂ -Score: MW 3,4			
	VKA-naive: 6.367 (44,6 %) » Alter: MW 70,4 Jahre » Geschlecht: 56,7 % Männer » CHADS ₂ -Score: MW 3,5 » Anzahl Tage bis zur Erreichung von INR 2,0-3,0: 26			
	Intervention/Maßnahme	siehe ROCKET AF		
Endpunkte	siehe ROCKET AF			
Ergebnisse	ITT-Population n = 14.171 (ein Studienzentrum ausgeschlossen aufgrund Verstößen gegen GCP)			
VKA-erfahren		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95 %-KI)
		Werte pro 100 Patientenjahre Follow-up		
	Effektivitäts-Endpunkte			
	Schlaganfall/system. Embolie	1,98	2,09	0,94 (0,75-1,18)
	Schlaganfall	1,83	1,87	0,98 (0,77-1,24)
	Hämorrhagischer Schlaganfall	0,17	0,32	0,54 (0,28-1,06)
	Ischämischer Schlaganfall od. unbekannte Typ	1,66	1,54	1,08 (0,83-1,39)
	Myokardinfarkt	1,02	1,35	0,76 (0,56-1,02)
	Tod allgemein	4,23	4,78	0,89 (0,76-1,03)

	Vaskulärer Tod	2,60	2,94	0,88 (0,73–1,07)
	Sicherheits-Endpunkte			
	S/nskr Blutung (vor dem 7. Tag der Studie)	1,54	0,20	6,66 (3,83–11,58)
	S/nskr Blutung (nach dem 30. Tag der Studie)	14,73	14,28	1,06 (0,96–1,17)
	Schwere Blutung	3,89	3,27	1,19 (0,99–1,43)
	Fatale Blutung	0,21	0,36	0,60 (0,31–1,16)
	Intrakranielle Blutung	0,44	0,60	0,75 (0,46–1,20)
	Nskr Blutung (vor dem 7. Tag der Studie)	1,43	0,13	7,44 (4,06–13,64)
		11,63	11,45	1,05 (0,94–1,17)
VKA-naiv		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95-%-KI)
		Werte pro 100 Patientenjahre Follow-up		
	Effektivitäts-Endpunkte			
	Schlaganfall/system. Embolie	2,32	2,87	0,81 (0,64–1,03)
	Schlaganfall	2,23	2,69	0,83 (0,65–1,05)
	Hämorrhagischer Schlaganfall	0,37	0,61	0,61 (0,35–1,06)
	Ischämischer Schlaganfall od. unbekannte Typ	1,87	2,11	0,89 (0,68–1,16)
	Myokardinfarkt	1,01	0,78	1,29 (0,86–1,93)
	Tod allgemein	4,92	5,09	0,97 (0,82–1,15)
	Vaskulärer Tod	3,34	3,35	
	Sicherheits-Endpunkte			
	S/nskr Blutung (vor dem 7. Tag der Studie)	1,28	0,25	5,83 (3,25–10,44)
	S/nskr Blutung (nach dem 30. Tag der Studie)	11,20	12,87	0,84 (0,74–0,95)
	Schwere Blutung	3,18	372	0,86 (0,69–1,07)
	Intrakranielle Blutung	0,56	0,95	0,59 (0,36–0,96)
	Nskr Blutung (vor dem 7. Tag der Studie)	1,21	0,25	7,04 (3,74–13,27)
	Nskr Blutung (nach dem 30. Tag der Studie)	8,38	9,67	0,83 (0,72–0,95)
p-Wert für Interaktion von VKA-Naiv versus VKA-erfahren			p-Wert	
	Schlaganfall/system. Embolie		0,36	
	Schlaganfall		0,34	
	Hämorrhagischer Schlaganfall		0,79	
	Ischämischer Schlaganfall od. unbekannte Typ		0,30	
	Myokardinfarkt		0,036	
	Tod allgemein		0,44	

	Vaskulärer Tod	0,40
	Schwere/nicht-schwere klinisch relevante Blutung (vor dem 7. Tag der Studie)	0,53
	Schwere/nicht-schwere klinisch relevante Blutung (nach dem 30. Tag der Studie))	0,003
	Schwere Blutung	0,026
	Fatale Blutung	0,45
	Intrakranielle Blutung	0,50
	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung(vor dem 7. Tag der Studie)	0,80
	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung (nach dem 30. Tag der Studie)	0,009
Alle Pat.	In den ersten 7 Tagen nach Screening traten mit Rivaroxaban bedeutend mehr Blutungen auf als mit Warfarin, unabhängig vom VKA-Status vor Studienbeginn.	
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel	
In der Studie genannte Limitationen	» ROCKET AF hatte nicht ausreichende statistische Power, um die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban in den Subgruppen zeigen zu können. » INR-Messungen vor dem Screening waren nicht systematisch gesammelt worden. » Die p-Werte wurden nicht an multiple Vergleiche angepasst.	
Sponsoren	Siehe ROCKET AF	
Interessenkonflikt der Studienautoren	Siehe ROCKET AF	
Schlussfolgerungen der Studienautoren	Bei Wechsel von Warfarin zu Rivaroxaban zu beachten: » Mit 20 mg Rivaroxaban beginnen, Warfarin nur absetzen wenn INR < 3,0 » PatientInnen mit INR ≥ 3,0 beobachten, Rivaroxaban-Therapie erst beginnen. wenn INR< 3,0 Effektivität von Rivaroxaban bei VKA-erfahrenen und VKA-naiven Pat. war konsistent mit den Ergebnissen der primären ROCKET AF-Studie. Blutungsraten waren in den ersten 7 Tagen mit Rivaroxaban höher, nach 30 Tagen waren sie bei VKA-naiven Patientinnen/Patienten mit Rivaroxaban niedriger als mit Warfarin.	
Kommentare		

IG = Interventionsgruppe. INR = International Normalized Ratio. KG = Kontrollgruppe. N = number / Anzahl. Nskr = nicht schwer klinisch relevant. Pat. = Patientinnen/Patienten. VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.81:

Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–	–	–
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–	–	–
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ROCKET-AF		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			Siehe ROCKET-AF
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		Siehe ROCKET-AF	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ROCKET-AF		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		Siehe ROCKET-AF	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		Siehe ROCKET-AF	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ROCKET-AF		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.82:

Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	X		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.83:
Goodman et al. (2014)⁴⁰ – Evidenz

Titel	Factors Associated With Major Bleeding Events. Insights From the ROCKET AF TRIAL				
Journal	Journal of the American College of Cardiology				
Autor/Autoren	Goodman, S. G.; Wojdyla, D. M.; Piccini, J. P.; White, H. D.; Paolini, J. F.; Nessel, C. C.; Berkowitz, S. D.; Mahaffey, K. W.; Patel, M. R.; Sherwood, M. W.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Hacke, W.; Singer, D. E.; Hankey, G. J.; Breithardt, G.; Fox, K. A.; Califf, R. M.				
Fragestellung	Zusätzliche Information zur Sicherheit von Rivaroxaban und Warfarin aus der ROCKET AF-Studie in Untergruppen nach Pat.-Charakteristika				
Land	Siehe ROCKET AF				
Studiendesign					
Studiendauer, Follow-up					
Studiengröße					
Auswahlkriterien der Population					
Charakteristika der Studienpopulation					
Intervention/Maßnahme					
Endpunkte					
Ergebnisse					
Schwere Blutungen, Subgruppen hinsichtlich Baseline-Charakteristika der Pat.		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95%-KI)	p-Wert für Interaktion
		Anzahl Ereignisse (%/Jahr)			
	Gesamt	395 (3,60)	59 (2,16)	1,04 (0,90–1,20)	
	Alter <65	59 (2,21)	59 (2,16)	1,02 (0,71–1,46)	0,5914
	Alter 65–74	113 (3,03)	123 (3,24)	0,94 (0,73–1,21)	
	Alter ≥75	223 (4,86)	204 (4,40)	1,11 (0,92–1,34)	
	Männer	260 (3,92)	253 (3,68)	1,06 (0,90–1,27)	0,7034
	Frauen	135 (3,11)	135 (3,10)	1,00 (0,79–1,27)	
	CrCl (mL/min) <50	99 (4,72)	101 (4,73)	1,00 (0,75–1,31)	0,2793
	50–80	183 (3,54)	196 (3,70)	0,96 (0,79–1,18)	
	> 80	112 (3,02)	89 (2,38)	1,26 (0,95–1,66)	
	CHADS 2	58 (3,37)	49 (2,69)	1,25 (0,86–1,83)	0,6192
	CHADS 2	171 (3,70)	174 (3,62)	1,02 (0,83–1,26)	
	CHADS 4	115 (3,68)	109 (3,60)	1,02 (0,79–1,33)	
	CHADS 5	43 (3,17)	48 (3,65)	0,87 (0,57–1,31)	
	CHADS 6	8 (4,98)	6 (2,88)	1,75 (0,61–5,06)	

	Vg SAF/TIA/ nZNS SE	NEIN	209 (4,13)	200 (3,85)	1,07 (0,89–1,30)	0,6617
		JA	186 (3,14)	186 (3,11)	1,01 (0,82–1,24)	
	Kongst HISF	NEIN	162 (3,80)	153 (3,53)	1,08 (0,87–1,35)	0,6834
		JA	233 (3,47)	233 (3,41)	1,02 (0,85–1,22)	
	BHD	NEIN	39 (3,72)	37 (3,57)	1,04 (0,66–1,63)	0,9944
		JA	356 (3,58)	349 (3,44)	1,04 (0,90–1,21)	
	DM	NEIN	230 (3,47)	217 (3,17)	1,09 (0,91–1,32)	0,4089
		JA	165 (3,79)	169 (3,90)	0,97 (0,78–1,20)	
	Vg MInf	NEIN	313 (3,38)	316 (3,42)	0,99 (0,84–1,15)	0,1119
		JA	82 (4,75)	70 (3,61)	1,31 (0,96–1,81)	
	VHF pers		323 (3,61)	315 (3,49)	1,04 (0,89–1,21)	0,8355
	VHF parx		66 (3,43)	65 (3,19)	1,08 (0,76–1,51)	
	VHF neuauftretend		6 (5,00)	6 (5,11)	1,00 (0,32–3,10)	
	REGION: NA		149 (7,12)	111 (4,99)	1,43 (1,12–1,82)	0,0077
	LA		46 (3,35)	41 (2,89)	1,15 (0,75–1,75)	
	WEU		49 (3,12)	69 (4,35)	0,72 (0,50–1,04)	
	OEU		88 (2,05)	84 (1,94)	1,06 (0,78–1,43)	
	AsPac		63 (3,82)	81 (5,03)	0,76 (0,55–1,06)	
	Vg ASS	NEIN	224 (3,11)	227 (3,11)	1,00 (0,83–1,20)	0,5176
		JA	171 (4,52)	159 (4,12)	1,10 (0,89–1,36)	
Vg VKA	NEIN	125 (3,23)	137 (3,59)	0,90 (0,71–1,15)	0,1477	
	JA	270 (3,80)	249 (3,38)	1,12 (0,94–1,33)		
Risiko für schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen in verschiedenen Bereichen			Rivaroxaban (n = 7.111) n (%)	Warfarin (n = 7.125) n (%)	p-Wert	
	SB od nskr B		1.475 (20,7)	1.449 (20,3)	K. A.	
	GI (ob, unt, rektal)		394 (5,5)	290 (4,1)	< 0,0001	
	ICH		33 (0,77)	84 (1,18)	< 0,05	
	+ Intraparenchymal		37 (0,52)	56 (0,79)	< 0,05	
	– Nicht-traumatisch		33 (0,46)	54 (0,76)	< 0,05	

	- traumatisch	4 (0,06)	2 (0,03)	K. A.
	+ Intraventrikulär	13 (0,18)	30 (0,42)	< 0,01
	+ subdurales Hämatom	14 (0,20)	27 (0,38)	< 0,05
	+ Subarachnoidal	7 (0,10)	14 (0,20)	K. A.
	+ epidurales Hämatom	0	1 (0,01)	K. A.
	macrokop. Hämaturie	243 (3,4)	187 (2,6)	< 0,01
	B in Zshg mit n-kard. OP	53 (0,75)	47 (0,66)	K. A.
	intraokular/retinal	17 (0,24)	24 (0,34)	K. A.
	Intra-artikulär	16 (0,23)	21 (0,29)	K. A.
	Epistaxis	303 (4,3)	275 (3,9)	K. A.
Baseline-Charakteristika der Patienten/Patientinnen, die einen Einfluss auf das Blutungsrisiko zeigen		Schwere Blutung N = 781	Keine schwere Blutung N = 13.455	p-Wert
	Alter	Median 75 Jahre	Median 73 Jahre	p < 0,0001
	Zigarettenkonsum	40,2 %	33,2 %	p < 0,0001
	Gastrointestinale Blutung in der Vergangenheit	7,8 %	3,3 %	p < 0,0001
	Leichte Anämie zu Studienbeginn	25,1 %	13,5 %	p < 0,0001
	Aspirineinnahme vor Randomisierung	42,3 %	36,2 %	p < 0,0001
	Kreatinineausscheidung	63 ml/min	68 ml/min	p < 0,0001
	Weiblich	34,3 %	40,0 %	p = 0,0017
	Schlaganfall oder TIA in der Vergangenheit	46,2 %	52,7 %	p = 0,0017
	Die Blutungsrisiko-Scores der Stratifikationsschemata HAS-BLED oder ATRIA waren nicht prädiktiv für die ROCKET-AF Pat.			
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel			
In der Studie genannte Limitationen	» Nierendysfunktion, Lebererkrankungen oder Schlaganfall in der Vergangenheit wurden nicht als Prädiktoren verwendet. » 55 % der StudienteilnehmerInnen hatten einen Schlaganfall, TIA oder systemische Embolie in ihrer Krankengeschichte. Dies könnte die prädiktiven Werte von Schlaganfall in der Studienpopulation beeinflusst haben.			
Sponsoren	Siehe ROCKET AF			
Interessenkonflikt der Studienautoren	Siehe ROCKET AF			
Schlussfolgerungen der Studienautoren	» Obwohl Rivaroxaban zu höheren Blutungsraten im gastrointestinalen Bereich und Blutungen, die zu einem Absinken des Hämoglobinlevels geführt haben oder mit Transfusionen behandelt wurden, geführt hat, führte Rivaroxaban im Vergleich mit Warfarin zu einem ähnlichen Gesamtrisiko für schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen und zeigte ein niedrigeres Risiko für intrakranielle und tödliche Blutung. » das Blutungsrisiko bei Pat. mit VHF muss sorgfältig geprüft werden, um klinische Entscheidungen für die Schlaganfall-Präventionstherapie treffen zu können.			
Kommentare				

AsPac = Pazifisches Asien. ASS = Acetylsalicylsäure. B = Blutung. BHD = Bluthochdruck. CrCl = Kreatininausscheidungsrate. DM = Diabetes mellitus. GI = gastrointestinal. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. Kongst HSF = kongestive Herzinsuffizienz. LA = Lateinamerika. Minf = Myokardinfarkt. N = number / Anzahl. NA = Nordamerika. Nskr = nicht-schwere klinisch relevante. nZNS SE = nicht Zentralnervensystem systemische Embolie. Ob = obere. OEU = Osteuropa. Pat. = Patientinnen/Patienten. Parx = paroxysmal. Pers = persistierend. SAF = Schlaganfall. TIA = transitorische ischämische Attacke. Unt = untere. Vg = vorangegangene. VHF = Vorhofflimmern. VKA = Vitamin-K-Antagonist. WEU = Westeuropa.

Quelle: Goodman et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.84:

Goodman et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–	–	–
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–	–	–
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ROCKET-AF		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			Siehe ROCKET-AF
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		Siehe ROCKET-AF	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ROCKET-AF		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		Siehe ROCKET-AF	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		Siehe ROCKET-AF	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ROCKET-AF		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Goodman et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.85:

Goodman et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	X		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Goodman et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.86:
Mahaffey et al. (2014)⁵⁸ – Evidenz

Titel	Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial				
Journal	European Heart Journal				
Autor/Autoren	Mahaffey, K. W.; Stevens, S. R.; White, H. D.; Nessel, C. C.; Goodman, S. G.; Piccini, J. P.; Patel, M. R.; Becker, R. C.; Halperin, J. L.; Hacke, W.; Singer, D. E.; Hankey, G. J.; Califf, R. M.; Fox, K. A. A.; Breithardt, G.				
Fragestellung	Prävalenz von vorangegangenen Myokardinfarkten und Inzidenz von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei VHF-Patienten/Patientinnen, die mit Antikoagulantien behandelt werden. Das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen mit Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin in diesen Pat.				
Land	siehe ROCKET AF				
Studiendesign					
Studiendauer, Follow-up					
Studiengröße					
Auswahlkriterien der Population					
Charakteristika der Studienpopulation	Vg. Myokardinfarkt: n = 2.468 » Alter: Median 73 Jahre » Geschlecht: 74,6 % Männer » CHADS₂-Score: Median 3,0 » Prozentsatz der Pat. die vor der Studie Vitamine K Antagonist (65,8 %) oder Aspirin (47,4 %) einnahmen » Zeit im INR 2,0–3,0: 59,1 % (Median) Kein vg. Myokardinfarkt: n = 11.796 » Alter: Median 73 Jahre » Geschlecht: 57,3 % Männer » CHADS₂-Score: Median 3,0 » Prozentsatz der Patienten/Patientinnen, die vor der Studie VKA (61,7 %) oder Aspirin (34,2 %) einnahmen » Zeit im INR 2,0–3,0: 57,6 % (Median)				
Intervention/Maßnahme	siehe ROCKET AF				
Endpunkte	siehe ROCKET AF				
Ergebnisse					
alle behandelten Pat.		Vg MI N (Ereign pro 100 PatJ)	Kein vg MI N (Ereign pro 100 PatJ)	HR (95-%-KI)	p-Wert
	SAF/n-ZNS SE	71 (1,91)	361 (1,93)	0,99 (0,77; 1,18)	0,9529
	SAF	61 (1,64)	344 (1,84)	0,89 (0,68; 1,17)	0,4239
	Häm SAF	9 (0,24)	70 (0,37)	0,65 (0,32; 1,30)	0,2191
	Isch SAF	50 (1,35)	260 (1,39)	0,97 (0,72; 1,31)	0,8451
	MI	102 (2,78)	125 (0,6)	4,16 (3,20; 5,40)	< 0,001
	Tod	139 (3,74)	319 (1,70)	2,19 (1,80; 2,68)	< 0,001
	vask Tod	121 (3,25)	242 (1,29)	2,51 (2,02; 3,13)	< 0,001

	S B/Nskr B	555 (17,07)	2.369 (14,26)	1,19 (1,08; 1,30)	0,0003
	S B	152 (4,14)	629 (3,40)	1,21 (1,02; 1,45)	0,0325
	ICH	18 (0,48)	121 (0,64)	0,75 (0,46; 1,23)	0,2541
	Nskr B	442 (13,38)	1.894 (11,24)	1,18 (1,06; 1,31)	0,0018
Vg. Myokardinfarkt			Rivaroxaban Ereignisse /100 Pat. J.	Warfarin Ereignisse /100 Pat. J.	HR (95%-KI)
	Schlaganfall/system. Embolie (nicht ZNS)		1,42	2,35	0,61 (0,37; 0,99)
	Schlaganfall		1,37	1,89	0,73 (0,43; 1,21)
	Hämorrhagischer Schlaganfall		0,23	0,25	0,90 (0,24; 3,34)
	Ischämischer Schlaganfall od unbekannt		1,14	1,63	0,70 (0,40; 1,22)
	Myokardinfarkt		2,77	2,80	0,99 (0,67; 1,46)
	Tod allgemein		4,04	3,46	1,17 (0,84; 1,63)
	Kardiovaskulärer Tod		3,59	2,95	1,22 (0,85; 1,74)
	Schwere/nicht-schwere klinisch relevante Blutung		18,84	15,51	1,21 (1,03; 1,43)
	Schwere Blutung		4,75	3,61	1,32 (0,96; 1,81)
	Intrakranielle Blutung		0,34	0,61	0,56 (0,21; 1,50)
	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung		14,94	12,01	1,24 (1,03; 1,50)
Kein vg. Myokardinfarkt		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95%-KI)	p-Wert Interaktion MI
	Schlaganfall/system. Embolie (kein ZNS)	1,75	2,11	0,83 (0,67; 1,02)	0,2522
	Schlaganfall	1,71	1,97	0,87 (0,70; 1,07)	0,5355
	Hämorrhagischer Schlaganfall	0,27	0,48	0,55 (0,34; 0,90)	0,5007
	Ischämischer Schlaganfall od. unbekannte Typ	1,44	1,50	0,96 (0,76; 1,22)	0,3069
	Myokardinfarkt	0,57	0,77	0,73 (0,51; 1,04)	0,2626
	Tod allgemein	1,46	1,95	0,75 (0,60; 0,94)	0,75
	Kardiovaskulärer Tod	1,14	1,44	0,79 (0,61; 1,02)	0,0533
	Schwere/nicht-schwere klinisch	14,20	14,31	0,99	0,0352

	relevante Blutung			(0,92; 1,08)	
	Schwere Blutung	3,38	3,42	0,99 (0,84; 1,15)	0,1119
	Intrakranielle Blutung	0,52	0,77	0,68 (0,47; 0,97)	0,7240
	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung	11,24	11,23	1,00 (0,92; 1,10)	0,0427
Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Mittel				
In der Studie genannte Limitationen	» Die ROCKET AF-Studie hatte keine ausreichende statistische Power, um den Einfluss der Behandlung in den Subgruppen zeigen zu können. » Bei den Pat. mit vg. Myokardinfarkt wurden nur deskriptive Analysen durchgeführt » Die Anzahl der Myokard-Ereignisse war relativ klein, d. h. statistische Modelle, die das Verständnis dafür verbessern würden, welchen Einfluss Änderungen in der Antiplättchen-Therapie haben konnten nicht durchgeführt werden. » Die p-Werte wurden nicht an multiple Vergleiche angepasst.				
Sponsoren	siehe ROCKET AF				
Interessenkonflikt der Studienautoren	siehe ROCKET AF				
Schlussfolgerungen der Studienautoren	» Pat. mit vg. Myokardinfarkt haben ein höheres Risiko für kardiologische oder Blutungsereignisse als Pat. ohne Myokardinfarkt. » Rivaroxaban führte zu einer 14%igen Reduktion im Risikoquotienten für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder instabile Angina. » Die Studienergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin auf die Endpunkte Schlaganfall und systemische Embolie waren konsistent für Pat. mit und ohne vg. Myokardinfarkt. » Patientinnen/Patienten mit vg. Myokardinfarkt hatten mit Rivaroxaban hinsichtlich schwerer und nicht-schwerer klinisch relevanter Blutungen schlechtere Ergebnisse als mit Warfarin. Dies wird auf stärkere Verwendung von Aspirin in dieser Gruppe zurückgeführt. » Im Vergleich zu Warfarin führte Rivaroxaban zu einer durchgehenden Reduktion von intrakranieller und tödlicher Blutung bei beiden Pat.-Gruppen.				
Kommentare					

IA = instabile Angina, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, Kv = kardiovaskulär, MI = Myokardinfarkt, N = number/Anzahl, Pat. = Patientinnen/Patienten, Vg = vorangegangener.

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.87:

Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	–	–	–
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	–	–	–
VERGLEICHBARKEIT			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	Siehe ROCKET-AF		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	Siehe ROCKET-AF		
ENDPUNKTE			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			Siehe ROCKET-AF
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 % ?		Siehe ROCKET-AF	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	Siehe ROCKET-AF		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		Siehe ROCKET-AF	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	Siehe ROCKET-AF		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		Siehe ROCKET-AF	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	Siehe ROCKET-AF		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG

Tabelle 9.88:

Mahaffey et al. (2014) (Subanalyse ROCKET-AF) – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
Externe Validität (Generalisierbarkeit)			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			X
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	X		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		X	
Übertragbarkeit auf Österreich*			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			X
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	X		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	X		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			X

* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht eindeutig vorliegt, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle: Mahaffey et al. (2014); Darstellung: GÖG