

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-078 Andexanet alfa

Stand: Juni 2019

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

Andexanet alfa [zur Behandlung schwerer Blutungen bei Faktor Xa-Inhibitor Einnahme]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa ATC-Code Ondexxya®	Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.
Es liegen keine zugelassenen Arzneimittel vor	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Indikation	7
2 Systematische Recherche	7
3 Ergebnisse	8
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	8
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews	13
3.4 Leitlinien	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

ACS	acute coronary syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRNM	Clinically relevant non-major
DAPT	dual antiplatelet therapy
DOACs	direct oral anticoagulants
DTI	direkter Thrombin-Inhibitor
DVT	Deep vein thrombosis
EP	Endpunkt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LMWH	low-molecular-weight heparin
LoE	Level of Evidence
MACE	major adverse cardiovascular events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
PE	pulmonary embolism
PTS	Post-thrombotic syndrome ()
RR	Relatives Risiko
SAP	single antiplatelet agent
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
THA	total hip arthroplasty

TIA	transitorische ischämische Attacke
TKA	total knee arthroplasty
TRIP	Turn Research into Practice Database
UFH	unfraktionierte Heparine
VKA	Vitamin K antagonists
VTE	venous thromboembolism
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden (unter Berücksichtigung schwerer Blutungen).

Hinweis zur Synopse: Aufgrund der insgesamt dünnen bzw. fehlenden Evidenz zur Fragestellung, wurden zusätzlich qualitativ hochwertigere Leitlinien für die Indikation der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und Prophylaxe venöser Thromboembolien aufgenommen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten die mit direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1022 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA-Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Robertson, L. et al., 2015 [8].

Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism

Fragestellung

to assess the effectiveness of oral DTIs and oral factor Xa inhibitors for the long-term treatment of pulmonary embolism.

Methodik

Population:

- Patients with a pulmonary embolism, confirmed by standard imaging techniques (CTPA, V/Q scan).

Intervention:

- Oral DTIs (e.g. dabigatran, ximelagatran) (although ximelagatran was withdrawn from the market in 2006 due to safety issues, we have included it in the review to make the results as comprehensive as possible).
- Oral factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban, betrixaban, edoxaban).
- Other anticoagulants (e.g. LMWH, UFH, VKAs).

Komparator:

- One oral DTI versus another oral DTI.
- One oral factor Xa inhibitor versus another oral factor Xa inhibitor.
- Oral DTI versus oral factor Xa inhibitor.
- Oral DTI or oral factor Xa inhibitor versus another anticoagulant.

Treatment had to be for a minimum duration of three months as this is standard anticoagulation practice for a pulmonary embolism.

Endpunkte:

Primary outcomes:

- Recurrent pulmonary embolism, confirmed by standard imaging techniques (CTPA, V/Qscan).
- Recurrent venous thromboembolism (clinically overt DVT, confirmed by standard imaging techniques including proximal leg vein ultrasound scan or D-dimer test, or both; or clinically overt pulmonary embolism, confirmed by CTPA or V/Q scan, or both).
- Clinically overt DVT confirmed by standard imaging techniques (proximal leg vein ultrasound scan, venography) or D-dimer test, or both.

Secondary outcomes:

- All-cause mortality
- Adverse effects of treatment including major bleeding (as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Schulman 2005).
 - i) Fatal bleeding
 - ii) Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome
 - iii) Bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells
 - iv) Any combination of points 1 to 3
- Health-related quality of life, as reported in included studies

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Vascular Trials Search Co-ordinator (TSC) searched the Specialised Register last searched January 2015 and the Cochrane Register of Studies (CRS)
- The Specialised Register is maintained by the TSC and is constructed from weekly electronic searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL and AMED, and through hand searching relevant journals

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool for assessing risk of bias for each of the included studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Qualität der Studien:

- With the exception of selection and funding bias where the risk was unclear, the risk of bias was low in all included studies, reflecting good methodological quality
- One of the five included studies was open-label because of the complexity of monitoring international normalised ratio (INR) in the standard anticoagulation arm
- This potentially could have influenced the time frame of reported safety outcomes and therefore we deemed the risk of other bias to be unclear

Studienergebnisse:

Major bleeding

- major bleeding (OR 0.97, 95% CI 0.59 to 1.62; two studies; 4507 participants; high quality evidence)
 - Results of our meta-analysis indicate that direct oral anticoagulants (DOACs) offer no reduction in major bleeding compared to standard anticoagulation. The included studies all used the strict definition of major bleeding provided by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
- Oral factor Xa inhibitors versus standard anticoagulation for the treatment of pulmonary embolism

Major bleeding ⁸	Study population	OR 0.97 (0.59 to 1.62)	4507 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²⁴	-
	14 per 1000 13 per 1000 (8 to 22)				

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is no evidence of a difference between oral DTIs and standard anticoagulation in the prevention of recurrent pulmonary embolism. Using the GRADE criteria, the quality of evidence was high. The evidence of the effectiveness of oral factor Xa inhibitors for the prevention of recurrent pulmonary embolism was too heterogeneous to combine in a pooled analysis. For the outcomes recurrent venous thromboembolism, DVT, all-cause mortality and major bleeding there is no evidence of a difference between DOACs and standard anticoagulation. According to GRADE criteria, the quality of evidence was moderate to high.

Kommentare zum Review

- All five studies were funded by the pharmaceutical companies that manufacture dabigatran, rivaroxaban and edoxaban.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

Robertson, L. et al., 2015 [7].

Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis

Fragestellung

To assess the effectiveness of oral DTIs and oral factor Xa inhibitors for the treatment of DVT.

Methodik

Population:

- People with a DVT, confirmed by standard imaging techniques (venography, impedance plethysmography, whole-leg compression ultrasound, proximal compression ultrasound).

Intervention:

- Oral DTIs (e.g. dabigatran, ximelagatran) (although ximelagatran was withdrawn from the market in 2006 due to safety issues, we included it in the review to make the results as comprehensive as possible)
- Oral factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
- Other anticoagulants (e.g. LMWH, UFH or VKAs)

Komparator:

- Oral DTI or oral factor Xa inhibitor versus another anticoagulant
- One oral DTI versus another oral DTI
- One oral factor Xa inhibitor versus another oral factor Xa inhibitor
- Oral DTI versus oral factor Xa inhibitor

Endpunkte:

Primary outcomes:

- Recurrent VTE (clinically overt DVT confirmed by
- standard imaging techniques including proximal leg vein ultrasound scan or D-dimer test, or both; or clinically overt PE confirmed by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) or ventilation/perfusion (V/Q) scan, or both).
- PE (fatal/non-fatal), confirmed by CTPA or V/Q scan

Secondary outcomes

- All-cause mortality
- Post-thrombotic syndrome (PTS)
- Adverse effects of treatment including major bleeding (as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Schulman 2005);
 - fatal bleeding;
 - symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome;
 - bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells;
 - any combination of the above
- Health-related quality of life (as reported in studies)

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator (TSC) searched the Specialised Register (last searched January 2015) and the Cochrane Register of Studies (CRS) (last searched January 2015).
- The Specialised Register is maintained by the TSC and is constructed from weekly electronic searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, and through hand searching relevant journals.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool for assessing risk of bias for each of the included studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies

Qualität der Studien:

- The quality of the evidence was generally high as the studies were of good quality, they answered the question we addressed directly, the results of the studies were consistent and the effect estimates were precise.

Studienergebnisse:

Oral factor Xa inhibitors versus another anticoagulant

- Adverse events
 - 8 studies in the meta-analysis of major bleeding.
 - The incidence was 0.92% (81 events/8789 participants) in the factor Xa inhibitor group and 1.57% (123 events/7856 participants) in the standard anticoagulation group.

- OR of 0.57 (95%CI 0.43 to 0.76; $I^2 = 28\%$), indicating that factor Xa inhibitors reduces the risk of major bleeding compared with standard anticoagulation.
- When analysed according to treatment duration, there was no difference in the incidence of major bleeding between the two groups when treatment was for three months.
- However, when treatment was for more than three months, participants treated with factor Xa inhibitors had a lower incidence of major bleeding compared to those treated with standard anticoagulation (OR 0.50; 95% CI 0.36 to 0.71).

Anmerkung/Fazit der Autoren

NOACs such as DTIs and factor Xa inhibitors may be an effective and safe alternative to conventional anticoagulation treatment for acute DVT.

Kommentare zum Review

- All 11 included studies were funded by the pharmaceutical company that developed the particular drug being tested and, therefore, could potentially have biased design, collection or reporting of results. In addition, the AMPLIFY trial analysed non-inferiority using an ITT analysis.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

3.3 Systematische Reviews

Khan S.U. et al., 2018 [5].

Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome

Fragestellung

We conducted a meta-analysis to assess the safety and efficacy of adding NOACs (apixaban, rivaroxaban, and dabigatran) to single antiplatelet agent (SAP) or dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with ACS.

Methodik

Population:

- patients with acute coronary syndrome (ACS)

Intervention:

- Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran

Komparator:

- Placebo, Warfarin

Endpunkte:

- The primary safety outcome was clinically significant bleeding
- The secondary efficacy outcome was major adverse cardiovascular events (MACE; composite of myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed or MEDLINE, Scopus, and Cochrane library (inception to August 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- the assessment of risk was done at study level, and quality assessment was done by Cochrane bias risk assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies

Charakteristika der Population:

- patients with acute coronary syndrome (ACS); adult population (aged ≥ 18 years)

Qualität der Studien:

- Overall, all the studies were prospective randomized controlled trials and had a low risk of selection, attrition, and reporting bias

Studienergebnisse:

- In 31,574 patients, addition of NOAC to SAP did not increase the risk of clinically significant bleeding;

- the risk of clinically significant bleeding was significantly increased with NOAC plus DAPT (HR 2.24, 95% CI 1.75 to 2.87, $p < 0.001$)
- NOACs had no statistically beneficial effect on MACE when used with SAP
- a modest reduction in MACE was observed when NOACs were combined with DAPT (HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.93, $p < 0.001$)

Subgroup analysis based on individual new oral anticoagulants

Clinically significant bleeding

Drugs	Single antiplatelet therapy		Dual antiplatelet therapy	
	HR (95 % CI)	P-value	HR (95 % CI)	P-value
Apixaban	1.81 (0.66–4.93)	0.25	2.56 (1.92–3.43)	<0.001
Rivaroxaban	1.35 (0.42–4.37)	0.62	1.95 (1.36–2.79)	<0.001

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in patients with ACS, the addition of NOAC to DAPT resulted in increased risk of clinically significant bleeding, whereas only a modest reduction in MACE was achieved. The addition of NOACs to SAP did not result in significant reduction of MACE or increase in clinically significant bleeding.

Kommentare zum Review

- Die Subgruppenergebnisse zu Dabigatran wurden nicht dargestellt.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

Sun et al., 2019 [9].

Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to perform a meta-analysis to compare outcomes of venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with low-molecular-weight heparin (LMWH) vs other anticoagulants in patients who received total knee (TKA) or total hip arthroplasty (THA).

Methodik

Population:

- patients undergoing hip or knee arthroplasty or replacement

Intervention:

- enoxaparin

Komparator:

- placebo, factor Xa inhibitors, or direct thrombin inhibitors

Endpunkte:

- VTE, DVT, PE, or major bleeding

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane, EMBASE, and Google Scholar databases were searched until June 30, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thirty-two randomized controlled studies
- TKR patients: 4956 received factor Xa inhibitor / THA patients: 10,158 received factor Xa inhibitor / TKR + THA, there were 5 studies included (...) 422 received factor Xa inhibitor

Qualität der Studien:

- Overall, the included studies were shown to be of good quality.

Studienergebnisse:

- Clinical Outcomes for TKA
 - Eleven studies provided data with respect to major bleeding: 1 study compared LMWH vs placebo, 5 compared LMWH vs factor Xa inhibitors, and 4 compared LMWH vs direct thrombin inhibitors. The major bleeding rate was similar between LMWH and factor Xa inhibitor and direct thrombin inhibitors.
- Clinical Outcomes for THA
 - Seventeen studies provided major bleeding rate data: 6 compared LMWH vs factor Xa inhibitors and 6 compared LMWH vs direct thrombin inhibitors. LMWH was associated with a similar major bleeding rate as factor Xa inhibitors and director thrombin inhibitors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis is the first, to our knowledge, to evaluate the overall relative effectiveness of enoxaparin (LMWH) with placebo and 2 major classes of anticoagulants (factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitor) for VTE prophylaxis in patients undergoing TKA or THA. In general, LMWH was more effective than placebo, and factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors were more effective than LMWH. There were some exceptions however: direct thrombin inhibitors and LMWH provided similar results with respect to VTE and DVT in TKA patients, and the results were similar with respect to DVT in THA patients. In THA and TKA patients, the PE rates were similar between the 3 classes of drugs, as were the rates of major bleeding complications. These results suggest that factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors may provide better outcomes with respect to VTE prophylaxis in patients undergoing TKA or THA.

Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

Ning et al., 2016 [6].

Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

- to further explicate the benefits and harms of rivaroxaban for thromboprophylaxis after THA or TKA.

MethodikPopulation:

- Only trials enrolling adult patients undergoing THA or TKA were included in this meta-analysis.

Intervention:

- rivaroxaban.

Komparator:

- enoxaparin

Endpunkte:

- symptomatic venous thromboembolism, major bleeding, all-cause mortality, clinically relevant non-major bleeding, and postoperative wound infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and CENTRAL until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool / GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies (15,829 participants)
- Five of the trials compared rivaroxaban with enoxaparin for THA treatment; four trials^{30–33} compared the two treatments in TKA patients. Within these trials, 8781 participants were randomized to the rivaroxaban treatment, and 7048 patients were randomized to the enoxaparin treatment.

Qualität der Studien:

- All the trials were judged to be at high risk of bias or unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Major bleeding:
 - Eight randomized controlled trials randomized 15,615 participants and compared rivaroxaban with enoxaparin. Rivaroxaban was associated with a significant increase in the risk of major bleeding (RR = 1.37, 95% CI 1.05 to 1.78, P = 0.02; I² = 0%) compared with enoxaparin.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, rivaroxaban was more beneficial than enoxaparin for preventing symptomatic VTE and symptomatic DVT, but not symptomatic PE, after THA and TKA. Moreover, rivaroxaban was not associated with an increase in all-cause mortality, clinically relevant non-major bleeding or postoperative wound infection. However, rivaroxaban was associated with an increase in major bleeding. According to the TSA results, more evidence is needed to verify the incidence of major bleeding associated with rivaroxaban.

Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

Cohen et al., 2015 [2].

Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

to conduct a systematic review and network meta-analysis (NMA) comparing the efficacy and safety of NOACs for the initial and long-term treatment and secondary prevention of VTE.

Methodik

Population:

- Adult patients (≥ 18 years of age) with an objectively confirmed symptomatic VTE (DVT and/or PE), who were receiving initial/long-term treatment following an acute VTE event. Patients receiving extended treatment for secondary prevention of VTE were not eligible for inclusion.

Intervention:

- Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban

Komparator:

- Warfarin/VKA

Endpunkte:

- Recurrent VTE and VTE-related death, Major bleeding, CRNM bleeding, Major or CRNM bleeding, All-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- on 14th July 2014 (Embase 1980 onwards; MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations; OVID MEDLINE 1946 onwards; Cochrane Library (NHS EED), 1968 onwards) and conference proceedings (American Society of Hematology, International Society on Thrombosis and Haemostasis, European Hematology Association)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of RCTs was assessed according to the methodology checklist of the NICE Guidelines Manual 2009

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 publications met the inclusion criteria and were included in the systematic review. Ten publications reported on the extended treatment of VTE in patients who had received prior initial treatment and were excluded from the current meta-analysis. Therefore seven publications detailing six unique RCTs reported relevant outcome data for the initial and long-term treatment of VTE and were included in the meta-analysis

Qualität der Studien:

- All studies were judged to be of good quality

Studienergebnisse:

- NMA: (...) Our analysis shows a similar efficacy on mortality for the NOACs compared with conventional therapy, with apixaban being the only NOAC to show a significantly improved bleeding profile for all reported measures.
- Direkte Vergleiche:
 - (...) apixaban was associated with a significantly lower risk of 'major or CRNM bleeding' compared with dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban. Apixaban also had a significantly lower risk of major bleeding and CRNM bleeding compared with dabigatran and rivaroxaban, respectively, and of both outcomes compared with edoxaban. Rivaroxaban was associated with a significantly higher risk of CRNM bleeding compared with dabigatran and edoxaban, and 'major or CRNM bleeding' compared with dabigatran. Finally, dabigatran treatment was associated with a significantly lower risk of 'major or CRNM bleeding' or CRNM bleeding compared with edoxaban. (...)

Anmerkung/Fazit der Autoren

With regard to the relative efficacy and safety of the NOACs, the current NMA indicates that although the NOACs report a similar reduction in VTE or VTE-related death and allcause mortality, reductions in 'major or CRNM bleed' for initial/long-term treatment were significantly better with apixaban compared with all other NOACs, and with dabigatran compared with rivaroxaban and edoxaban. The use of NOACs represents an important step forward in the management of VTE and may therefore reduce the significant burden on patients with VTE.

Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

3.4 Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015 [1].

Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE); S3 Leitlinie

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Das Ziel der Leitlinie ist, eine möglichst effektive Prophylaxe venöser Thromboembolien zu empfehlen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Recherche wurde auf ein Publikationsdatum ab dem 01.01.2008 beschränkt und am 07.08.2013 durchgeführt.
- Für die vorliegende Aktualisierung der S3-Leitlinie (publiziert 2015) wurde eine systematische Recherche in MEDLINE (via PubMed) und Embase (via Embase) durchgeführt.

LoE und GoR:

Graduierung der Evidenz- und Empfehlungsstärke

Studienqualität	Evidenzstärke	Empfehlung	Beschreibung	Symbol
Systematische Übersichtsarbeit, mit oder ohne Metaanalyse oder RCT (Nutzen einer Therapie), Validierende Kohortenstudien (Testgüte diagnostischer Verfahren) von hoher Qualität	hoch	"soll"	Starke Empfehlung	↑↑
RCT bzw. Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität	moderat	"sollte"	Empfehlung	↑
RCT bzw. Kohortenstudien von schlechter Qualität, alle anderen Studiendesigns	niedrig/ sehr niedrig	"kann"	Empfehlung offen	↔

Empfehlungen

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe stehen Heparine, Fondaparinux, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) und Vitamin-K Antagonisten zur Verfügung.

- Unter Abwägung von Effektivität, Blutungs- und HIT II-Risiko soll NMH gegenüber UFH bevorzugt werden. ↑↑ Kontraindikationen, fach- und substanzspezifische Besonderheiten sowie Fachinformationen sollen berücksichtigt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)
- ASS soll zur VTE-Prophylaxe nur in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)

2.6 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe

2.6.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe

Beim Einsatz von Antikoagulanzen zur VTE-Prophylaxe soll das Eingriffs- und patientenspezifische Blutungsrisiko bedacht werden. ↑↑ Bei Auswahl und Anwendung der Antikoagulanzen sollen die Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)

3.3 Intensivmedizin

- Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑
- Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll mit NMH oder unfraktioniertem Heparin subkutan in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen. ↑↑ Es sollten bevorzugt NMH eingesetzt werden. (Expertenkonsens)
- Bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ die intravenöse Verabreichung von UFH in niedriger Dosierung („low-dose“) erfolgen. ⇔
- Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten physikalische Maßnahmen, bevorzugt intermittierende pneumatische Kompression (IPK), eingesetzt werden. ↑
- Die Dauer der medikamentösen Prophylaxe richtet sich nach dem Abklingen der akuten Erkrankung und der Zunahme der Mobilität. (Expertenkonsens)

¹⁾ Referenzen aus Leitlinien

²⁾ Studie zu Rivaroxaban: 26. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(5):636-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407299>.

³⁾

- Die Metaanalyse dieser vier RCTs zeigt für den primären Wirksamkeitsendpunkt aus symptomatischer VTE und Tod nach zwei Wochen eine Odds Ratio von 0,44 (95%CI 0,230,79) bzw. am Ende der Medikationsperiode von 0,38 (0,22-0,62). Wobei sich zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied in der Rate von schweren Blutungskomplikationen ergab [26]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 6 bis 10 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

⁴⁾

Studie zu Apixaban: 193. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the advance-2 and advance-3 trials. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2012;94 B(2):257-64 <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27850>.

- Bei Gabe von 2 x 2,5 mg Apixaban tgl. zeigte sich in den europäischen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenksendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin (40mg 1 x tgl.) bezüglich des primären Studienendpunktes (proximale TVT, LE und VTE-bedingte Mortalität) eine signifikante Überlegenheit mit einer Risikodifferenz von -0,8 % (95% CI -1,2- -0,3) bei vergleichbarer Rate an Blutungen [193]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 12 bis 24 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

Wein T et al., 2018 [10].

Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The 2017 update of The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke is a collection of current evidence-based recommendations intended for use by clinicians across a wide range of settings. The goal is to provide guidance for the

prevention of ischemic stroke recurrence through the identification and management of modifiable vascular risk factors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The Canadian Stroke Best Practice Recommendations development and update process follows a rigorous framework adapted from the Practice Guideline Evaluation and Adaptation Cycle.
- These recommendations are an update to the previously published fifth edition, using the same methodology that has been reported previously and are available on our website at www.strokebestpractices.ca.
- An interprofessional group of experts was convened to participate in reviewing, drafting, and revising all recommendation statements.
- Members with extensive experience in the topic area were selected as were those who are considered leaders and experts in their field, having been involved in research on the topics addressed in this module. Persons with experience in the review and appraisal of research evidence and individuals (or family members of individuals) who had experienced a stroke were also included either as group members or external reviewers in the development process.
- The interprofessional writing group and external reviewers include stroke neurologists, nurses, family physicians, emergency department clinicians, epidemiologists, pharmacists, care coordinators, and health system planners.

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature for this module was updated to September 2017.

LoE/GoR:

Summary of criteria for levels of evidence reported in the Canadian Stroke Best Practice Recommendations (update 2017).

Level of evidence	Criteria
A	Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials or consistent findings from two or more randomized controlled trials. Desirable effects clearly outweigh undesirable effects or undesirable effects clearly outweigh desirable effects.
B	Evidence from a single randomized controlled trial or consistent findings from two or more well-designed nonrandomized and/or noncontrolled trials, and large observational studies. Desirable effects outweigh or are closely balanced with undesirable effects or undesirable effects outweigh or are closely balanced with desirable effects.
C	Writing group consensus and/or supported by limited research evidence. Desirable effects outweigh or are closely balanced with undesirable effects or undesirable effects outweigh or are closely balanced with desirable effects, as determined by writing group consensus. Recommendations assigned a Level-C evidence may be key system drivers supporting other recommendations, and some may be expert opinion based on common, new or emerging evidence or practice patterns.
Clinical consideration	Reasonable practical advice provided by consensus of the writing group on specific clinical issues that are common and/or controversial and lack research evidence to guide practice.

Empfehlungen

7.2 Prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation

- i. Patients with transient ischemic attack or ischemic stroke and nonvalvular atrial fibrillation should receive oral anticoagulation [Evidence Level A].
 - a. In most patients requiring anticoagulants for atrial fibrillation, direct non-vitamin K oral anticoagulants (DOAC) such as apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban should be prescribed in preference over warfarin [Evidence Level A].
 - b. For patients already receiving warfarin with good International Normalized Ratio (INR) control (range 2.0–3.0, with TTR >70%), continuing warfarin is a reasonable anticoagulation option [Evidence Level B].
 - c. When selecting choice of oral anticoagulants, patient specific criteria should be considered [Evidence level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack, available at www.strokebestpractices.ca.
- ii. For patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation, routine use of bridging with heparin is not recommended [Evidence Level B].
 - a. Bridging with antiplatelet therapy is suggested until the patient is anticoagulated [Evidence Level C]. Refer to Section 6 on Antiplatelet Therapy for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack for additional recommendations on antithrombotic therapy.
- iii. For patients with ischemic stroke or transient ischemic attack and atrial fibrillation who are unable to take oral anticoagulant therapy (DOAC or warfarin), aspirin alone is recommended [Evidence Level A] (New for 2017).
 - a. The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, may be reasonable and decisions should be individualized based on patient bleeding risk [Evidence Level B].
- iv. For patients with a mechanical heart valve, warfarin is recommended for stroke prevention with careful INR monitoring; nonvitamin K oral anticoagulants are contraindicated [Evidence Level B].
- v. For patients in whom long-term anticoagulant therapy is contraindicated, a left atrial appendage closure procedure may be considered [Evidence Level B].

Clinical considerations (new for 2017)

- i. The optimal timing to start anticoagulant therapy after stroke has not been defined by clinical trial evidence, and should be based on individual benefit/risk assessment taking into account the clinical circumstances, infarct size, imaging appearances, age, comorbidities, and estimated stroke recurrence risk.
- ii. According to expert consensus, a general approach to the target timing of initiation of DOAC therapy post stroke may include: 1 day post-event or same day after a TIA, 3 days post stroke after a mild stroke, 6 days post stroke after a moderate stroke, and 12–14 days post stroke after a severe stroke.⁵¹

7.3 Enhancing anticoagulant therapy effectiveness in practice and minimizing bleeding complications

- i. Medication adherence should be continually assessed and reinforced for patients on all oral anticoagulants at each follow-up visit [Evidence Level B].
 - a. For patients with atrial fibrillation taking warfarin, careful dosing and consistent international normalized ratio monitoring is recommended to minimize adverse events; warfarin efficacy is dependent on maintaining therapeutic INR control (INR range 2.0–3.0; if the presence of mechanical valve range is 2.5–3.5), and declines

significantly when the international normalized ratio falls below 2.0 [Evidence Level A].

b. Patients who are prescribed a DOAC should be reassessed at intervals and educated regarding the short half-life of this class of drugs, the importance of daily medication adherence and the dangers of missed doses or prolonged interruptions of therapy [Evidence Level B].

ii. For patients prescribed apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban, creatinine clearance should be routinely monitored at least once annually, and when there is a change in health status [Evidence Level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack at www.strokebestpractices.ca.

a. Dose adjustments or a change in selected agent may be required based on changes in renal function if detected.

b. More frequent monitoring of renal function (every 6 months or more frequently) may be considered for patients with moderate or severe renal impairment or a dehydrating illness for medication adjustment if required [Evidence Level C].

iii. Concomitant antiplatelet therapy with oral anticoagulant therapy is not routinely recommended in patients with atrial fibrillation due to increased bleeding risk unless there is a specific additional medical indication [Evidence Level B].

Referenzen aus Leitlinien

45. Wachter R, Grotschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 282–290.

46. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477.

47. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486.

48. Bruins Slot KM and Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Aug 8(8): Cd008980. doi: 10.1002/14651858.CD008980.pub2.

49. Kwong JS, Lam Y-Y, Yan BP and Yu C-M. Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 23–35.

50. Gladstone DJ, Geerts WH, Douketis J, Ivers N, Healey JS and Leblanc K. How to monitor patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A practice tool endorsed by Thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society. *Ann Intern Med* 2015; 163: 382–385.

AWMF, 2015 [4],[3].

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke, S3-Leitlinie - Teil 1 (Langversion)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- Ziele der LL:
 - die Unterstützung von Ärzten, Patienten und medizinischen Einrichtungen durch evidenzbasierte und formal konsentierete Empfehlungen
 - die Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
 - die Optimierung der Sekundärprophylaxe für Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

Tabelle 3:
Evidenzgraduierung: Studien zu diagnostischen Interventionen

Ia	Evidenz aus einem systematischen Review guter Diagnosestudien vom Typ Ib
Ib	Evidenz aus mindestens einer Studie an einer Stichprobe der Zielpopulation, bei der bei allen Patienten der Referenztest unabhängig, blind und objektiv eingesetzt wurde
II	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ II oder mindestens eine, bei der an einer selektierten Stichprobe der Zielpopulation der Referenztest unabhängig, blind und unabhängig eingesetzt wurde
III	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ III oder mindestens eine, bei der der Referenztest nicht bei allen Personen eingesetzt wurde
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tabelle 4:
Evidenzgraduierung: Studien zu therapeutischen Interventionen

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs)
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCTs
Ila	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
Ilb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tabelle 5:
Empfehlungsgrade

A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
0	„Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertengruppen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren
GCP	„Good Clinical Practice“: Empfohlen als gute klinische Praxis („Good Clinical Practice“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist

Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Schlüsselfrage 3:

- Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

Statement 3.7

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie nicht unterlegen (zu den detaillierten Studienergebnissen siehe Begründung).

Evidenzebene Ib

Statement 3.8

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen auftreten.

Evidenzebene Ib

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger intrakranielle Blutungen auftreten.

Evidenzebene Ib

Statement 3.9

Die Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren mit denen in der Gesamtstudie jeweils vereinbar.

Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.10

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; siehe Empfehlung 3.1

Die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.11³

Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) und im Verlauf der Behandlung mindestens einmal jährlich muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert.

Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten oder in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), die Nierenfunktion öfter überprüft werden.

Good clinical practice

Schlüsselfrage 4:

- Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Apixaban einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

Empfehlung 3.12

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern, die für Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind und bisher dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden und bei denen keine Kontraindikation für die Gabe von Apixaban vorliegt, sollten mit Apixaban behandelt werden.

Empfehlungsgrad B. Evidenzebene Ib

Alternativ zu Apixaban können in dieser Konstellation auch Dabigatran oder Rivaroxaban eingesetzt werden.

Good clinical practice

Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt (siehe Empfehlung 3.2).

Good clinical practice

Statement 3.13

Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten vermindert die Behandlung mit Apixaban die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie in größerem Maße als die Behandlung mit Acetylsalicylsäure ohne wesentliche Zunahme klinisch relevanter Blutungen.

Evidenzebene Ib

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2019)
am 25.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Factor Xa Inhibitors"/AE,TU]
2	(apixaban OR rivaroxaban OR edoxaban OR "Factor Xa Inhibitors"):ti,ab,kw
3	direct oral anticoagulants OR "Direct Factor Xa Inhibitors" OR "direct-acting oral anticoagulants" OR DOAC:ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	[mh Hemorrhage/DT] OR [mh antidotes] OR (h*emorrhage OR bleeding OR reversal OR reversing OR antidot*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.04.2019

#	Suchfrage
zu breit	(Anticoagulants/TU[mh]) OR Anticoagulants/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/TU[mh]
1	Factor Xa Inhibitors/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/TU[mh]
zu breit	"apixaban"[nm] OR "rivaroxaban"[nm] OR "edoxaban"[nm] OR Factor Xa Inhibitors[nm] OR Anticoagulants[nm] OR
2	"apixaban"[nm] OR "rivaroxaban"[nm] OR "edoxaban"[nm] OR Factor Xa Inhibitors[nm] OR "apixaban"[tiab] OR "rivaroxaban"[tiab] OR "edoxaban"[tiab] OR „Factor Xa Inhibitors“[tiab]
3	„direct oral anticoagulants“[tiab] OR "Direct Factor Xa Inhibitors"[tiab] OR „direct-acting oral anticoagulants“[tiab] OR DOAC[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hemorrhage/drug therapy* OR hemorrhage[tiab] OR haemorrhage[tiab] OR bleeding[tiab] OR reversal[tiab] OR reversing[tiab] OR antidotes[mh] OR antidot*[tiab]
6	#4 AND #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])

	OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2019 ¹

#	Suchfrage
1	Factor Xa Inhibitors[mh] OR Factor Xa[mh] OR Blood Coagulation Factors[mh] OR Hemorrhage[mh] OR Anticoagulants[mh] OR antidotes[mh]
2	„direct oral anticoagulants“[tiab] OR “Direct Factor Xa Inhibitors“[tiab] OR „direct-acting oral anticoagulants“[tiab] OR DOAC*[tiab] OR hemorrhage[tiab] OR haemorrhage[tiab] OR bleeding[tiab] OR reversal[tiab] OR reversing[tiab] OR antidot*[tiab] OR anticoagulant*[tiab] OR anti-coagulation*[tiab] OR anticoagulation*[tiab]
3	„acute coronary syndrome“[tiab] OR “atrial fibrillation“[tiab] OR atrial flutter[tiab] OR “artery disease“[tiab] OR “coronary heart disease“[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR “percutaneous coronary intervention“[tiab] OR stroke[tiab] OR thromboemboli*[tiab] OR haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab] OR stable ischaemic heart disease[tiab] OR stemi[tiab] OR “cardiovascular diseases“[tiab]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

of systematic reviews"[Journal] NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE); S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer: 003-001. Berlin (GER): AWMF; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.
2. **Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al.** Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(12):e0144856.
3. **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer: 030-133. Berlin (GER): DSG; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133m_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.
4. **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke; S3-Leitlinie, Teil 1 (Langversion) [online]. AWMF-Registernummer: 030-133. Berlin (GER): DSG; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.
5. **Khan SU, Arshad A, Riaz IB, Talluri S, Nasir F, Kaluski E.** Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2018;121(3):301-307.
6. **Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shangguan L, Feng SQ, Zhou Y.** Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2016;6:23726.
7. **Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE.** Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(6):Cd010956. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010956.pub2>.
8. **Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE.** Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(12):Cd010957. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010957.pub2>.
9. **Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, et al.** Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty 2019;34(4):789-800.e786.

10. **Wein T, Lindsay MP, Cote R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al.** Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018;13(4):420-443.

