

Leitlinienreport S3-Leitlinien – Teil 1

»Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke«

AWMF-Register Nr. 030-133

Autoren des Leitlinienreports

Prof. P. U. Heuschmann

Dr. I. Wellwood

Dr. M. C. Olma

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Kontakt

Dr. Manuel C. Olma

Clinical Epidemiology and Health Services Research in Stroke (CEHRIS)

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Telefon: +49 30 450 560 533

Fax: +49 30 450 560 947

Email: manuel.olma@charite.de

INHALT

1. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	4
2. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	5
Adressaten	5
Zielorientierung der Leitlinie	5
Versorgungsbereich	6
3. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE, BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	7
Mitglieder der Steuergruppe	7
Mitherausgebende Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen und deren stimmberechtigte Mandatsträger	7
Expertengruppe	8
Leitlinienkoordination und Projektmanagement	8
Methodische Beratung/Moderation des Konsensusprozesses	8
4. METHODOLOGISCHE EXAKTHEIT	9
Formulierung von Schlüsselfragen	9
Berücksichtigung von Nutzen, nebenwirkungsrelevanten Outcomes	9
Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Leitlinien	9
Systematische Literaturrecherche	11
Auswahl der Evidenz	12
Erstellung von Evidenztabelle	12
Bewertung und Vergabe von Evidenzgraden und Ableitung von Empfehlungsgraden	12
Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung	14
Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften /Berufsverbände/Organisationen	16
Pilottestung	17
5. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	18
Finanzierung der Leitlinie	18
Darlegung von Umgang mit potentiellen Interessenkonflikten	18
6. VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	19
Konzept zur Verbreitung und Implementierung	19
Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen	19
Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren	20
7. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	21
Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status	21
Aktualisierungsverfahren	21
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	22
9. DANKSAGUNG	25
10. LITERATURVERZEICHNIS	26
11. ANHANG	28

1. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

Unter Federführung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) wurde in Zusammenarbeit mit den am Konsensus beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen eine S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und der transitorischen ischämischen Attacke entwickelt (AWMF Registernummer 030 - 133). Die Empfehlungen dieser Leitlinie wurden im Rahmen des Delphi-Konsensusverfahrens durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften konsentiert. Die fertig gestellte S3-Leitlinie wurde durch die Vorstände der Fachgesellschaften gegengezeichnet. Durch die Evidenzbasierung und das formale Konsensusverfahren stellt die vorliegende S3-Leitlinie nicht nur ein Update sondern auch ein methodisches Upgrade der 2008 publizierten S1-Leitlinie der DGN zur „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ dar. Die Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls wird in dieser S3-Leitlinie jedoch nicht mehr behandelt (s.u.).

Die S3-Leitlinie ist inhaltlich in zwei Teile aufgeteilt: Der erste Teil der S3-Leitlinie umfasst folgende Aspekte der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall und TIA:

1. den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern
2. die Behandlung der Hyperlipidämie
3. die orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern
4. die Therapie der arteriellen Hypertonie.

Neben der Langfassung werden eine Kurzfassung und ein Leitlinienreport herausgegeben (abzurufen auf der Leitlinienplattform der AWMF unter der Registernummer 030–133). Eine Leitliniensynopse¹ ist bei dem Methodenteam hinterlegt und kann bei Interesse angefordert werden.

Der zweite Teil der S3-Leitlinie behandelt weitere Themen zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und TIA und wird in der Folge erscheinen. Folgende Themenbereiche werden darin bearbeitet werden: Lebensstiländerungen zur Risikoreduktion, persistierendes Foramen ovale, Indikationen für orale Antikoagulation (außer Vorhofflimmern), Dissektion, Stenosen hirnversorgender Gefäße (außer Carotisstenose), Hormonersatztherapie, Diabetes und Schlafapnoesyndrom. Eine Patientenversion der kompletten S3-Leitlinie wird nach Fertigstellung des zweiten Teils verfügbar sein.

¹ Relevante Inhalte der ausgewählten Quellleitlinien (siehe Kapitel 4) werden den einzelnen Schlüsselfragen zugeordnet und in einer Leitliniensynopse zusammengefasst.

2. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

Adressaten

Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich. Sie stellt keine vollständige Leitlinie aller Bereiche der Betreuung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA dar.

Folgende Aspekte werden in dieser Leitlinie nicht behandelt:

- Primärprävention eines Schlaganfalls
- Behandlung eines akuten Schlaganfalls
- Intrakranielle Blutungen
- Schlaganfall im Kindes- und Jugendalter

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und TIA befasst sind (Neurologen, Internisten, Kardiologen, Allgemeinmediziner, Neuroradiologen, Angiologen, Geriater, Gefäßchirurgen, Hämostaseologen, Pharmakologen, u.a.) und an Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall oder TIA erlitten haben sowie deren Angehörige.

Weitere Adressaten sind:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Interessenvertretungen von Schlaganfallpatienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- Kostenträger
- sowie die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich explizit *nicht* um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns und Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung Sanktionen nach sich zieht. Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung adäquat berücksichtigt werden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Die Entscheidung einer bestimmten Empfehlung zu folgen, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der bei den individuellen PatientInnen vorliegenden Gegebenheiten und den verfügbaren Ressourcen getroffen werden (Europarat 2002).

Zielorientierung der Leitlinie

Jährlich erleiden mehr als 260.000 Bundesbürger einen erstmaligen oder wiederholten Schlaganfall; bei mehr als 10% der Überlebenden ereignet sich innerhalb des ersten Jahres ein wiederholter Schlaganfall. Es stehen effektive Maßnahmen zur Sekundärprävention zur Verfügung, um das Risiko eines wiederholten Schlaganfalls zu reduzieren. Eine S3-Leitlinie ist erforderlich, um eine Versorgung auf hohem Niveau zu gewährleisten.

Die Entwicklung und Implementierung von hochwertiger Evidenz und konsentierten S3-Leitlinien soll die Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unterstützen und stellt die Grundlage für eine Optimierung der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA dar.

Ziele der S3-Leitlinie sind:

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

Versorgungsbereich

Die Behandlung von Patienten mit Schlaganfall umfasst eine Betreuung im stationären sowie ambulanten Bereich. Abhängig von Schweregrad, Behandlungsverlauf und den individuellen Bedürfnissen der Patienten beinhaltet die Betreuung Akutbehandlung, Rehabilitation, ambulante Nachsorge sowie Sekundärprophylaxe. Die in dieser Leitlinie thematisierten Maßnahmen zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und TIA werden größtenteils durch Neurologen stationär initiiert und durch Hausärzte, die meist die weitere ambulante Nachbehandlung dieser Patienten übernehmen, gemeinsam mit niedergelassenen Neurologen und Internisten/Kardiologen kontrolliert.

3. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE, BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN

Mitglieder der Steuergruppe (stimmberechtigt)

Prof. Matthias Endres	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Hans-Christoph Diener	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Joachim Röther	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)
Dr. Michaela Behnke (früher Hänzel)	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) ²

Mitherausgebende Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen und deren stimmberechtigte Mandatsträger

Mandatsträger	Fachgesellschaften
1. Prof. Martin Grond	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (federführend)
2. Prof. Günther Deuschl	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (federführend)
3. Prof. Jens Fiehler	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
4. Prof. Ulrich Laufs	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ³
5. Prof. Norbert Weiss	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
6. Prof. Rainer Kolloch	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
7. Prof. Joachim Schrader	Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® / Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
8. Prof. Ralf Lobmann	Deutsche Diabetes Gesellschaft
9. PD Dr. Rupert Püllen	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V.
10. Prof. Thomas Hohlfeld	Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie
11. Prof. Hans-Henning Eckstein	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
12. Dr. Markus Wagner	Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
13. Hr. Willi Daniels	Insult Hilfe e.V.
14. Fr. Gisela Lenz	Selbsthilfverband Schlaganfallbetroffener und gleichartig Behinderter SSB e.V.
15. Prof. Roland Nau	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG
16. Dr. Kirn Kessler	Berufsverband deutscher Neurologen
17. Prof. Martin Moser	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
18. Prof. Philippe Lyrer, Basel	Schweizerische Hirnschlaggesellschaft
19. Prof. Johann Willeit, Innsbruck	Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

2 s. Fußnote S. 18

3 s. Erläuterungen S. 19

Expertengruppe

	Arbeitsgruppe	Leitung	Mitglieder
1.	AG „Thrombozyten-funktionshemmer“	Prof. Joachim Röther	Prof. Hans-Christoph Diener Prof. Thomas Hohlfeld Prof. Martin Moser Prof. Roland Veltkamp
2.	AG „Hyperlipidämie“	Prof. Matthias Endres	Prof. Wolfram Döhner Prof. Thomas Hohlfeld Prof. Ulrich Laufs Prof. Peter Ringleb Prof. Norbert Weiss
3.	AG „Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern“	Prof. Martin Dichgans	Prof. Hans-Christoph Diener Prof. Stefan Hohnloser Prof. Marek Jauß PD Dr. Rupert Püllen Prof. Johann Willeit
4.	AG „Therapie der arteriellen Hypertonie“	Prof. Martin Grond	Prof. Hans Christoph Diener Prof. Christian Gerloff Prof. Tobias Neumann-Haefelin Prof. E. Bernd Ringelstein Prof. Joachim Schrader

Leitlinienkoordination und Projektmanagement

Prof. Peter Heuschmann	Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg
Dr. Ian Wellwood	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
Dr. Manuel Olma	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)

Methodische Beratung/Moderation des Konsensusprozesses

Prof. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Dr. Cathleen Muche-Borowski	AWMF

4. METHODOLOGISCHE EXAKTHEIT

Formulierung von Schlüsselfragen

Das erste Konsensus-Treffen der insgesamt 19 Vertreter der teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen fand unter der Moderation von Fr. Prof. Dr. I. Kopp (AWMF) am 15.09.2010 in Berlin statt. Hier wurden zunächst der Titel der S3-Leitlinie und die von der Steuergruppe vorgeschlagenen 50 Schlüsselfragen (SF) konsentiert, wovon 26 SF dem ersten Teil und 24 SF dem zweiten Teil der S3-Leitlinie zugeordnet wurden. Die thematische Auswahl relevanter Schlüsselfragen des ersten Teils orientiert sich an den vier wesentlichen Therapiemodalitäten zur Sekundärprophylaxe bei Schlaganfallpatienten (Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation, sowie Lipid- und Hypertonithherapie) und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Im Rahmen der zweiten Konsensuskonferenz am 01.12.2011 wurde beschlossen, dass eine SF aus der AG Thrombozytenfunktionshemmer inhaltlich geändert und erneut bearbeitet werden soll. Die veränderte SF wird beim nächsten Leitlinien-Update ergänzt werden.

Die Fragestellungen wurden auf dem sogenannten PICO-Schema aufgebaut:

- P steht hier für Patient oder klinisches Problem,
- I für Intervention, prognostische Faktoren oder Exposition,
- C für die Vergleichstherapie (comparison) und
- O für primäre und sekundäre Endpunkte (outcome).

Berücksichtigung von Nutzen, nebenwirkungsrelevanten Outcomes

Insbesondere bei Schlüsselfragen, die eine pharmakologische Intervention thematisieren (verglichen zur Standardtherapie oder Placebo), wurden Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte zueinander in Beziehung gesetzt, um letztendlich den Nettonutzen für den Patienten beurteilen zu können, wobei nicht immer alle Effektivitätsendpunkte vorliegen mussten.

Effektivitätsendpunkte:

- verringertes Auftreten des kombinierten vaskulären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod)
- verringertes Auftreten eines Schlaganfalls
- verringertes Auftreten einer systemischen Embolie

Sicherheitsendpunkte:

- vermehrtes Auftreten schwerwiegender oder tödlicher Blutungen

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Leitlinien (Leitlinienadaption)

Eine strukturierte systematische Literaturrecherche erfolgt gemäß den Vorgaben der AWMF in hierarchischen Schritten:

Zunächst wird Evidenz aus qualitativ hochwertigen Quelleitlinien identifiziert und ggf. aktualisiert. Es erfolgte eine systematische Recherche nach nationalen und internationalen systematischen Leitlinien (01.01.2005 bis 31.08.2010) unter den Suchbegriffen

„secondary prevention“ und „stroke“ in folgenden Datenbanken:

- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov)
- Tripdatabase
- National Library for Health Guidelines finder (www.library.nhs.uk/guidelinefinder/)
- National Institute for Clinical Excellence (www.nice.org.uk)
- Royal College of Physicians (London)
- Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (www.leitlinien.de)
- New Zealand Guidelines Group

Im Verlauf wurden weitere internationale Leitlinien bis zum 01.07.2011 berücksichtigt.

Die Auswahl möglicher Referenzleitlinien erfolgte auf der Grundlage der im Instrument DELBI zusammengefassten methodischen Qualitätskriterien (<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi/>). Als Cut-off Wert wurde in der Domäne 3, welche die methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung beurteilt, der Wert 0,5 (Summenscore von mindestens 50%) als Minimum für die Verwendbarkeit bei der Leitlinien-Entwicklung gewählt. Die DELBI-Bewertung wurde durch zwei unabhängige Rater durchgeführt. Hierbei kam es zu einem ausreichenden Konsens (der Raterdissens lag durchschnittlich unter 25%). Der Mittelwert aus beiden Bewertungen wurde errechnet. In Tabelle 1 sind die detaillierten Ergebnisse der DELBI-Evaluation dargestellt:

Tabelle 1
DELBI-Auswertung

Rang	Leitlinie	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6	Domäne 7	Domäne 8	Gesamt
1.	AUSTRALIA 2010	0,83	0,54	0,60	0,92	0,28	0,42	0,64	0,00	4,22
2.	CANADA 2008	0,56	0,42	0,55	0,75	0,61	0,58	0,56	0,17	4,19
3.	SIGN 2008	0,72	0,63	0,64	0,63	0,39	0,50	0,42	0,13	4,05
4.	SPAIN 2009	0,56	0,42	0,64	0,83	0,28	0,58	0,44	0,00	3,75
5.	RCP 2008	0,67	0,63	0,57	0,50	0,22	0,42	0,42	0,20	3,62
6.	NICE 2008	0,61	0,54	0,52	0,67	0,28	0,25	0,36	0,07	3,30
7.	ICSI 2010	0,67	0,29	0,36	0,67	0,28	0,33	0,47	0,07	3,13
8.	DEGAM 2006	0,44	0,42	0,48	0,54	0,06	0,50	0,50	0,00	2,94
9.	AHA 2010	0,61	0,08	0,38	0,63	0,17	0,50	0,25	0,00	2,62
10.	DGN 2008	0,67	0,08	0,29	0,67	0,06	0,33	0,39	0,00	2,48
11.	ESO 2008	0,56	0,00	0,26	0,50	0,22	0,33	0,33	0,00	2,21
12.	MALAYSIA 2006	0,44	0,21	0,19	0,58	0,00	0,33	0,31	0,00	2,07

Selektionskriterium zur Nutzung als Quelleleitlinie:

Domäne 3 (methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) > 0,5

Sechs Leitlinien wurden als qualitativ hochwertig beurteilt und als Quelle für die Leitlinienarbeit genutzt (=Quelleleitlinie, siehe Tabelle 2). Diese Leitlinien wurden hinsichtlich der Beantwortung der Schlüsselfragen innerhalb der Arbeitsgruppen analysiert und

Tabelle 2
Quelleleitlinien

Rang	Leitlinie	Titel
1.	AUSTRALIA 2010	Clinical Guidelines for Stroke Management
2.	CANADA 2008	Canadian best practice recommendations for stroke care
3.	SIGN 2008 (UK)	Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention; a national clinical guideline
4.	SPAIN 2009	Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Development group of the stroke prevention Guideline
5.	RCP 2008 (UK)	National clinical guideline for stroke
6.	NICE 2008 (UK)	Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA)

es wurde entschieden, ob durch eine Quelleleitlinie eine Schlüsselfrage bereits ausreichend beantwortet ist. Falls dies nicht der Fall war, erfolgte eine primäre Literaturrecherche (s.u.). Themenrelevante Passagen der Quelleleitlinien wurden extrahiert und in einer Synopse zusammengefasst; diese kann im Leitliniensekretariat angefordert werden.

Systematische Literaturrecherche

Die Handlungsempfehlungen einer evidenzbasierten Leitlinie beruhen auf der best verfügbaren Evidenz. Diese wird durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert.

Einer systematischen Literaturrecherche geht neben der sorgfältigen Planung der Suchstrategie (z.B. Zeitraum, Auswahlkriterien für Publikationen, Suchbegriffe (MeSH)) die Formulierung klinisch relevanter, suchtauglicher Fragestellungen voraus, die auf dem PICO Schema beruhen (s.o.). Die Suchstrategien inklusive der Eingrenzungen und die resultierenden Trefferzahlen sind im Anhang V aufgeführt.

Die systematische Literaturrecherche umfasste dabei einen Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 01.06.2011 für den Fall, dass eine Primärliteraturrecherche durchgeführt wurde. Wurde eine Schlüsselfrage primär durch eine Quelleleitlinie beantwortet, wurde nur noch derjenige Zeitraum gesucht, den die Quelleleitlinie nicht mehr abgedeckt hat.

Es wurden folgende Datenbanken verwendet:

1. Medline
2. Embase
3. Cochrane Library (systematic Cochrane reviews)

Die Trefferlisten wurden den Arbeitsgruppenmitgliedern vom Methodenteam elektronisch für die weitere Selektion zur Verfügung gestellt. Innerhalb des o.g. Suchzeitraums wurden einzelne Studien durch die Experten der Arbeitsgruppe auch per Handsuche identifiziert. Zusätzlich wiesen die Experten der Arbeitsgruppen darauf hin, wenn relevante Subgruppenanalysen bereits identifizierter Studien noch nach Ende der systematischen Literaturrecherche veröffentlicht wurden, sodass diese bei der Entwicklung der Empfehlungen berücksichtigt werden konnten (bis 08.05.2012).

Auswahl der Evidenz

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch die Mitglieder der Arbeitsgruppen und auch unabhängig durch die Mitglieder des Methodenteams. Zunächst wurde auf Titel- und Abstract-Ebene überprüft, ob Studien bereits die Einschlusskriterien verfehlten. Für den Einschluss mussten die PICO-Kriterien (s.o.) erfüllt sein. Bei einem Dissens wurden telefonisch Argumente ausgetauscht, bis ein Konsens erzielt werden konnte. Im nächsten Schritt wurden die Volltexte der selektierten Abstracts durch das Methodenteam zur Verfügung gestellt, um erneut zu überprüfen, ob die PICO-Kriterien erfüllt waren. Bei einem Dissens bezüglich der Literatursauswahl erfolgte ein Gespräch, um einen Konsens zu finden. Diejenigen Studien, die auf diese Weise von zwei unabhängigen Ratern identifiziert wurden, wurden durch das Methodenteam ausgewertet (s.u.) und in Form einer Evidenztabelle den Arbeitsgruppenmitgliedern zur Verfügung gestellt.

Erstellung von Evidenztabelle

Die als relevant selektierten Publikationen wurden durch das Methodenteam in Form von Evidenztabelle zusammengefasst und ein entsprechender Evidenzgrad wurde bestimmt (s.u.). Die Evidenztabelle sind in englischer Sprache zu den einzelnen Schlüsselfragen im Anhang I aufgeführt.

Bewertung und Vergabe von Evidenzgraden und Ableitung von Empfehlungsgraden

Graduierung der Evidenz

Grundlage der Evidenzdarlegung ist die Klassifikation der britischen Guideline NICE-SCIE in der Modifikation, die in der Quellleitlinie verwendet wurde (s. Tabelle 3 und 4).

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
IIa	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	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

Die Bestimmung des Evidenzgrades erfolgte durch die Mitglieder des Methodenteams und für 10% der selektierten Publikationen zusätzlich durch die AG-Leiter. Bei einem Dissens bzgl. des zu vergebenden Evidenzgrades erfolgte ein argumentativer Austausch zwischen beiden Ratern solange bis ein diesbezüglicher Konsens erzielt wurde.

Nach a priori festgelegten Kriterien wurde die methodische Qualität der selektierten Publikationen mithilfe standardisierter Fragebögen (SIGN) ausgewertet. Hierbei kamen gemäß dem zugrundeliegenden Studientyp standardisierte Instrumente zur Bewertung der Evidenz zum Einsatz. Folgende Studientypen wurden unterschieden:

- Systematische Reviews und Metaanalysen
- Randomisierte kontrollierte Studien
- Kohortenstudien
- Fall-Kontroll-Studien
- Diagnostische Studien

Bei Mängeln der methodischen Qualität wurde der Evidenzgrad um ein Grad herabgestuft. Bei schweren Mängeln der methodischen Qualität konnte der Evidenzgrad um zwei Grade herabgestuft werden. Die jeweiligen Begründungen für solche Herabstufungen sind dem Hintergrundtext der entsprechenden Schlüsselfrage zu entnehmen.

Graduierung der Empfehlungen

Bei den Empfehlungen wird zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung („soll“, „sollte“, „kann“) und Symbole (A, B, O) ausgedrückt wird. Die Empfehlungsgrade stehen zu den Evidenzgraden in Beziehung (s. Tabelle 5).

Darüber hinaus werden Behandlungsempfehlungen ausgesprochen, die der guten klinischen Praxis entsprechen und im Expertenkonsens ohne formalisierte Evidenzbasierung konsentiert wurden. Solche Empfehlungen sind als „good clinical practice“ (GCP) gekennzeichnet und werden auch durch „soll“, „sollte“, „kann“ abgestuft. Insbesondere bei Empfehlungen mit fehlender oder lückenhafter Evidenz, können „good clinical practice“ als Resultat interdisziplinärer Diskussionen verabschiedet werden. Die GCP entsprechen somit lediglich einer Expertenmeinung, die durch mindestens die Mehrheit der Konsensusgruppenmitglieder getragen wird.

Die Grundlage der Empfehlungsgrade stellt die vorhandene Evidenz für den Effekt eines Verfahrens dar. Zusätzlich wurden bei der Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch klinische Aspekte berücksichtigt, insbesondere:

- Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien
- Relevanz der Effektstärken
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe
- Einschätzung der Relevanz des Effekts im klinischen Einsatz

Entsprechend dieser Konsensusaspekte konnte eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzebene erfolgen.

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 Expertenkreisen 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

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Alle Empfehlungen und Empfehlungsgrade dieser Leitlinie wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess, NPG, (Black et al. 1999))

bzw. im Delphi-Verfahren (mittels Online-Fragebögen) durch die insgesamt 23 stimmberechtigten Mitglieder der Leitliniengruppe (s.o.) verabschiedet. Die Abstimmungsergebnisse sind im Anhang II dargelegt.

Der Ablauf des NGP erfolgte in sechs Schritten:

1. Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren durch den Moderator
2. Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
3. Vorabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
4. Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
5. Debattieren und Diskutieren
6. endgültige Abstimmung

Der Ablauf des Delphi-Verfahrens erfolgte in drei Schritten:

1. Einholen der Beiträge schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen
2. Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe
3. Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort (Konsens oder begründeter Dissens)

Das Delphi-Verfahren wurde auf der Internet-Plattform www.leitlinienentwicklung.de anhand von online Fragebögen durchgeführt. Diese Befragungen wurden solange wiederholt, bis keine neuen Änderungsvorschläge mehr zur Abstimmung vorgeschlagen wurden. Die in dieser Leitlinie dargelegten Abstimmungen wurden in zwei Konsensuskonferenzen (15.09.2010 und 01.12.2011) und insgesamt 7 Delphi-Runden durchgeführt. Die Konsensstärke wurde entsprechend Tabelle 6 bewertet. Für die einzelnen Empfehlungen wurde ein möglichst starker Konsens angestrebt.

Tabelle 6:
Definition der Konsensstärke

Starker Konsens	≥ 95% der Teilnehmer
Konsens	> 75-95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	≤ 50% der Teilnehmer

Ein Großteil (89,4%) der Empfehlungen/Statements wurden im „Konsens“ verabschiedet (Zustimmung von >75% der teilnehmenden Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen), hiervon die Mehrzahl (64,3%) sogar mit „starkem Konsens“ (Zustimmung von >95% der teilnehmenden Fachgesellschaften, Berufsverbände, und Organisationen). 10,6% wurden mehrheitlich verabschiedet (Zustimmung von >50% und ≤ 75% der teilnehmenden Fachgesellschaften/Berufsverbände/Organisationen).

Somit ist die Mehrzahl der verabschiedeten Empfehlungen/Statements der S3-Leitlinie durch einen Konsens der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände, und Organisationen getragen. Die finalen Abstimmungsergebnisse inklusive der Enthaltungen sind im Anhang II aufgeführt.

Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften /Berufsverbände/Organisationen

Zur externen Begutachtung wurde die Leitlinie den nicht an der Leitlinie beteiligten Prof. Franz Fazekas und Prof. Anthony Rudd vorgelegt. Die Kommentare der externen Gutachter wurden dokumentiert und in inhaltliche bzw. redaktionelle Kommentare klassifiziert. Bei begründeten Änderungswünschen erfolgte die Entscheidung zur entsprechenden Berücksichtigung in der Leitlinie innerhalb der Steuergruppe. Außerdem wurde am 15.10.2013 allen Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen das Gesamtmanuskript per Email zugesandt, um es durch ihre Vorstände bzw. Vorsitzenden verabschieden und autorisieren zu lassen. Folgende Fachgesellschaften/Berufsverbände/Organisationen haben die Leitlinie offiziell verabschiedet⁴:

- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (federführend)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (federführend)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® / Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
- Deutsche Diabetes Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
- Insult Hilfe e.V.
- Selbsthilfeverband Schlaganfallbetroffener und gleichartig Behinderter SSB e.V
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG
- Berufsverband deutscher Neurologen
- Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
- Schweizerische Hirn Schlaggesellschaft
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) nahm an dieser S3-Leitlinienentwicklung als beratende Fachgesellschaft teil. Bezüglich der kardiologischen Versorgung von Schlaganfallpatienten wird von Seiten der Leitliniengruppe auf die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) verwiesen (Camm et al. 2010; Laufs et al. 2010; Camm et al. 2012; Perk et al. 2012; Mancia et al. 2013; Montalescot et al. 2013; Taylor 2013; Ryden et al. 2014).

⁴ Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hatte zunächst einen Mandatsträger benannt, der zu jedem Zeitpunkt korrekt in den Leitlinienprozess eingebunden war und der Leitlinie zugestimmt hatte. Der Vorstand der DEGAM hat Kritik an der Leitlinie formuliert und eine Reihe von Sondervoten eingebracht. Diese wurden ausführlich in einer von der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) moderierten Telefonkonferenz diskutiert. Im Wesentlichen liegt den Sondervoten das Prinzip zu Grunde, dass die DEGAM einige Daten anders gewichtet als die anderen beteiligten Fachgesellschaften. Aus Sicht der DEGAM können manche Empfehlungen nur in geänderter oder abgeschwächter Form für den primärärztlichen Sektor gelten. Von Seiten der DGN wird daher in dieser S3-Leitlinie bezüglich der hausärztlichen Versorgung auf die Schlaganfall-Leitlinie der DEGAM verwiesen, die Sondervoten werden nicht aufgeführt. Aus diesem Grund wird diese Leitlinie ohne Beteiligung der DEGAM herausgegeben, da der Dissens unter den herausgebenden Fachgesellschaften nicht aufgelöst werden konnte.

Pilottestung

Die Anwendbarkeit der primär an Ärzte gerichteten Leitlinienversion wird durch drei im ambulanten Bereich arbeitende Neurologen getestet. Hierfür stellten sich Dr. med. Eckhard Bonmann, Dr. med. Christian van der Ven und Prof. Dr. med. Jan Sobesky freundlicherweise zur Verfügung. Nach Fertigstellung des zweiten Teiles der S3-Leitlinie wird eine Befragung von Schlaganfallpatienten zur Anwendbarkeit der Patientenversion der S3-Leitlinie erfolgen.

5. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT

Finanzierung der Leitlinie

Die Reisekosten für die Konsensuskonferenzen wurden von beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen selbst getragen. Das Centrum für Schlaganfallforschung (CSB), das als Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, finanzierte für das Projektmanagement der Leitlinie einen wissenschaftlichen Mitarbeiter. Die Kosten für die Nutzung der Leitlinienplattform „www.leitlinienentwicklung.de“ wurde durch die DGN bezahlt (5300 €).

Darlegung von Umgang mit potentiellen Interessenkonflikten

Zu Beginn des Leitlinienvorhabens wurden die Erklärungen der Interessenkonflikte (über den Zeitraum der letzten 3 Jahre) von den Mitgliedern der Leitliniengruppe (=Steuergruppe, Konsensusgruppe, Arbeitsgruppen und Methodenteam) anhand des AWMF-Formblatts in schriftlicher Form abgegeben. Vor der Veröffentlichung des ersten Teils der S3-Leitlinie wurden die Erklärungen aktualisiert. Vertreter der pharmazeutischen Industrie waren an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt. Das Formblatt und die Inhalte der Interessenkonflikterklärungen sind im Anhang III und IV aufgeführt.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe gaben an, dass keine bedeutsamen Interessenkonflikte sie an der Teilnahme an dem Leitlinienvorhaben hindern würden. Die Interessenkonflikterklärungen der Konsensusgruppe wurden von der Steuergruppe evaluiert. Die Erklärung der Steuergruppenmitglieder und die des Methodenteams wurden gegenseitig ausgewertet. Die Evaluation aller Erklärungen wurde abschließend auf der zweiten Konsensuskonferenz diskutiert, mit dem Ergebnis, dass keine Interessenkonflikte vorlagen, die einen Ausschluss aus der Leitliniengruppe nach sich gezogen hätten.

Falls ein stimmberechtigtes Mitglied aufgrund von Interessenkonflikten bei der Konsentierung der Empfehlungen einzelner Schlüsselfragen nicht unbefangen abstimmen konnte, bestand die Auflage, dass sich der- bzw. diejenige bei dieser Abstimmung enthalten würde:

Im Rahmen des Konsentierungsverfahrens wurden in 263 Abstimmungen von 23 Stimmberechtigten insgesamt 6049 Einzelstimmen abgegeben. Hiervon waren 719 Einzelstimmen Enthaltungen. Dies entspricht einer Enthaltungsquote von 11,89%.

6. VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ wird als Langversion einschließlich des Leitlinienreports und der Kurzversion (sowie nach Fertigstellung des zweiten Teils der S3-Leitlinie auch die Patientenversion) kostenfrei über die Internetseite der AWMF zum Download zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus ist eine Erstversion in Kurzform der Leitlinie im DGN-Leitlinienbuch (vom Thieme-Verlag 2012 herausgegeben) veröffentlicht worden.

Die Verbreitung, Implementierung und Überführung der Leitlinieninhalte in die Praxis wird durch folgende Maßnahmen unterstützt:

- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft (idw-online.de)
- Vorstellung der Leitlinie im Rahmen der Fachkongresse der beteiligten Gesellschaften/Organisationen. Beispielsweise wurden die Inhalte dieser Leitlinie im Rahmen des DGN-Kongresses 2012 in einem eigenen Symposium präsentiert.
- Alle beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen wurden angehalten, ihre Mitglieder auf die Leitlinie aufmerksam zu machen und sie in Fortbildungsveranstaltungen bzw. in einrichtungsinternen Behandlungspfaden zu integrieren.
- Berücksichtigung der Leitlinie in lokalen Patienteninformationen/Broschüren.
- Auf Anfrage wird diese Leitlinie anderen ausländischen, themenbezogenen Leitliniengruppen in englischer Version zur Verfügung gestellt.

Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Aufgrund der immer knapper werdenden Zeitressourcen der Anwender und Anwenderinnen im beruflichen Alltag und des großen Umfangs der vollständigen Langversion der S3-Leitlinie wurde Wert darauf gelegt, dass alle handlungsrelevanten Empfehlungen in der Kurzversion leicht zugänglich und selbsterklärend zusammengefasst sind. Dies soll die Barriere reduzieren, allein wegen des umfangreichen Formates einer Langversion einer S3-Leitlinie veraltete Behandlungsstandards nicht durch leitliniengerechte Behandlungsstrategien zu ersetzen.

Weitere relevante Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen sind im Versorgungsbereich. Diese befinden sich jedoch außerhalb des Spektrums dieser Leitlinie und sollten im Rahmen einer Versorgungsleitlinie bearbeitet werden. Im Clearingreport „Schlaganfall“ des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (Balzer et al. 2005) wurden folgende Empfehlungen für Leitlinien bzgl. der Versorgungskoordination gegeben:

- die Zuständigkeiten der einzelnen Versorgungsebenen zu benennen.
- die Rolle der Hausärzte und anderer beteiligter Fachärzte bei der Langzeitbetreuung zu konkretisieren.
- die Situationen klar zu benennen, bei denen eine fachärztliche ambulante Mitbetreuung oder eine erneute qualifizierte stationäre Behandlung sinnvoll erscheint, und wann eine Rücküberweisung angezeigt ist.
- dabei insbesondere die Rehabilitation in die Koordination der Versorgung zu integrieren.
- konkrete Vorschläge an die Dokumentation und die Kommunikation der Beteiligten machen.

Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Im Bereich des medizinischen Qualitätsmanagements kann mit Hilfe von Qualitätsindikatoren überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung die Anforderungen erfüllen. „Soll-Werte“ für diese Anforderungen sollten im Vorfeld bestenfalls evidenzbasiert definiert werden (DIN EN ISO 9000:2000ff.). Diese Messgrößen ermöglichen die Evaluierung der Leitlinienumsetzung in Bezug auf die Empfehlungen auf verschiedenen Ebenen.

Aufgrund limitierter personeller Ressourcen wurden im Rahmen des ersten Teils der S3-Leitlinie keine Qualitätsindikatoren gemessen. Perspektivisch ist es geplant, themenspezifische Qualitätsindikatoren durch die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfallregister (ADSR), einem bundesweiten Netzwerk regionaler Schlaganfallregister, zu etablieren.

7. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN

Ein wesentliches Ziel einer S3-Leitlinie besteht darin, dass die ausgesprochenen Empfehlungen auf der besten verfügbaren Evidenz beruhen. Dafür ist eine regelmäßige Aktualisierung notwendig. Die vorliegende S3-Leitlinie ersetzt die S1-Leitlinie „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ der deutschen Gesellschaft der Neurologie (DGN) von 2008.

Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie:

Dr. Manuel C. Olma
Clinical Epidemiology and Health Services Research in Stroke (CEHRiS)
Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Telefon: +49 30 450 560 533
Fax: +49 30 450 560 947
E-Mail: manuel.olma@charite.de

Spätestens 5 Jahre nach der Online-Publikation dieser Leitlinie bei der AWMF wird eine Aktualisierung erscheinen (31.01.2020)

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die vorliegende S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ wurde im Juli 2013 zuletzt inhaltlich überarbeitet. Im April 2014 wurde die Empfehlung 3.11. an die aktuellsten Sicherheitsempfehlungen der Fachinformation zu den neuen oralen Antikoagulantien angepasst.

Aktualisierungsverfahren

Verantwortlich für das Aktualisierungsverfahren sind die Koordinatoren des Methodenteams. Neu veröffentlichte relevante Studien werden von den AG-Leitern dahingehend überprüft, ob sich daraus Änderungen der Empfehlungen ergäben. In diesem Fall wird ein Addendum auf der AWMF-Internetseite publiziert. Sollte es von Seiten der Adressaten entsprechende Hinweise geben, ist es ausdrücklich gewünscht, diese an den oben genannten Ansprechpartner der Leitlinie zu senden. Nur die jeweils neueste Version der Leitlinie, veröffentlicht im AWMF-Register, ist gültig.

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ADP	Adenosindiphosphat
AE	Adverse effects
AF	Atrial fibrillation
ASA	Acetylsalicylic acid
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BP	Blood pressure
cBP	Clinical blood pressure
CHD	Chronic heart disease
CHF	Congestive heart failure
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
COX	Cyclooxygenase
CrCl	Creatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
DBP	Diastolic blood pressure
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
ECG	Electrocardiography
END	Early neurological deterioration
ESO	European Stroke Organisation
GFR	Glomerular filtration rate
GI	Gastrointestinal
H pylori	Helicobacter pylori
HR	Hazard ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICH	Intracerebral haemorrhage
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individual patient data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Ischaemic stroke
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
LTA	Light transmission aggregometry
MB	Microbleeds
MEA	Multiple electrode platelet aggregometry
MI	Myocardial infarction
MidReC	Midland Research Practices Consortium
MMSE	Mini Mental Status Examination
MRC	Medical Research Council

MRI	Magnetic resonance imaging
mRS	Modified Ranking Scale
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIHR	National Institute for Health Research
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NTH	Numbers needed to harm
NTT	Numbers needed to treat
NYHA	New York Heart Association
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risiko Reduktion
SAE	Serious adverse effect
SAH	Subarachnoid haemorrhage (Subarachnoidalblutung)
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	Transient ischemic attack (transitorische ischämische Attacke)
TTR	Time in therapeutic range
UK	United Kingdom
US	United States
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein
Vit	Vitamin
VLN	Very low normal
WMH	White matter hyperintensities

Studien

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACTIVE-A	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATHENA	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (AF/AFL)
AVERROES	Apixaban Versus ASA to Reduce the Risk of Stroke
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged
CAPRIE	Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
CORONA	Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure
EAFI	European Atrial Fibrillation Trial
EARLY	Early Treatment with Aspirin plus Extended-Release Dipyridamole for Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke within 24 h of Symptom Onset
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESPRIT	European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
ESPS-2	European Stroke Prevention Study 2
FASTER	Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence
GREACE	Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation
HPS	Heart Protection Study
IST	The International Stroke Trial
JASAP	Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients With Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIHR	National Institute for Health Research
PALLAS	Permanent Atrial Fibrillation Outcomes Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy
PRoFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
RELY	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy
RESCUE	Randomized Evaluation of Patients With Stable Angina Comparing Utilization of Diagnostic Examination
ROCKET AF	Rivaroxaban - Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WASID	Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease

9. DANKSAGUNG

Folgende Personen haben bei Entstehung der Leitlinie mitgeholfen, denen an dieser Stelle gedankt werden soll:

Sofia Banzhoff, Leon Danyel, Maike Grube, Daniel Heppe, Sarah Hoffmann, Nils Ipsen, Fabian Kiessling, Michael Knops, Thomas Liman, Stephan Maul, Cleopatra Moshona, Hermann Neugebauer, Christian Nolte, Tim Nowe, Corinna Pelz, Jan Scheitz, Robert Steinicke, Juliane Herm, Lena Ulm, Matthias Wendt und Silke Wiedmann.

10. LITERATURVERZEICHNIS

- Balzer K DW, Frommelt P, Habscheid W, Kolominski-Rabas P L, Köppel C, Leclaire J, Schuierer G, Schwarz M. Leitlinien Clearingbericht Schlaganfall. ÄZQ-Schriftenreihe 2005;21.
- Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, Marteau T. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 1999;4(4):236-248.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, 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, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-2429.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 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. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-2747.
- Europarat VdSÄuÄ, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002;96(Suppl III):3-60.
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Bohm M, Diener HC, Endres M, Grond M, Hacke W, Meinertz T, Ringelstein EB, Rother J, Dichgans M. Cardiological evaluation after cerebral ischaemia: Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol* 2010;99(10):609-625.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-1357.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-1701.
- Quelleleitlinie Australia (2010). Clinical Guidelines for Stroke Management. NS Foundation. Melbourne, Australia.
- Quelleleitlinie Canada (2008). Canadian best practice recommendations for stroke care. CSSBPasW Group, Canadian Stroke Network and the Heart and Stroke Foundation of Canada.
- Quelleleitlinie NICE (2008). Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). NCCfC Conditions. London, Royal College of Physicians.
- Quelleleitlinie RCP (2008). National clinical guideline for stroke, 4th edition. London, Royal College of Physicians.

Quelleleitlinie SIGN (2008). Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention; a national clinical guideline. SIGN (SIGN). Edinburgh, SIGN.

Quelleleitlinie Spain (2009). Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Development group of the stroke prevention Guideline. Iberoamerican Cochrane Centre. Madrid, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research.

Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2014.

Taylor J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(28):2108-2109.

11. ANHANG: WEITERE TABELLEN

Anhang I: Evidenztabelle

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 1

Source ⁴	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: McQuaid et al.</p> <p>YEAR: 2006</p> <p>JOURNAL: American Journal of Medicine.</p>	<p>Meta-analysis of trials of secondary prevention in patients with previous ischaemic disease to define relative and absolute risk of adverse events with aspirin and clopidogrel</p> <p>55 trials identified from original search, 25 trials included in meta-analysis</p> <p>Jadad score used to assess quality of studies entered in meta-analysis, most scoring > 4 suggesting "good" quality</p> <p>Selected studies where > 100 subjects in the THF arm(s) and where planned duration of TFH was > 2 months</p> <p>Multiple comparisons are made including multiple bleeding endpoints, but summary descriptions of the populations included in the studies are not reported.</p> <p>Multiple comparisons were performed largest for any major bleeding participants = 53,385</p>	<p>Low dose aspirin ranged from 75 mg to 325 mg daily or clopidogrel given for primary or secondary prevention of cardiovascular disease</p> <p>Comparisons in trials included:</p> <p>aspirin v control (A v Control)</p> <p>aspirin v clopidogrel (A v Clop)</p> <p>aspirin v aspirin + clopidogrel (A v A + Clop)</p> <p>clopidogrel v aspirin + clopidogrel (Clop v A + Clop)</p>	<p>Primary outcomes: Relative risk (RR) and absolute risk were estimated for studies which included information on: Bleeding, noncardiovascular deaths, discontinuations due to adverse events or symptoms other than bleeding or cardiovascular events</p> <p>Numbers needed to treat (NTT) and numbers needed to harm (NTH) are reported for selected comparisons.</p>	<p>Composite outcome: Aspirin versus placebo increases the risk of: Major bleeding (RR 1.71; 95% CI, 1.41-2.08); major GI bleeding (RR 2.07; 95% CI, 1.61-2.66); intracranial bleeding (RR 1.65; 95% CI, 1.06-5.99);</p> <p>Absolute annual increases attributable to aspirin were: major bleeding 0.13% (95% CI, 0.08-0.20); major GI bleeding; 0.12% (95% CI, 0.07-0.28); 0.19); intracranial bleeding 0.03% (95% CI, 0.01-0.08).</p> <p>Authors conclude that low dose aspirin increases the risk of major bleeding by approximately 70%, but with modest absolute increase 769 patients (95% CI, 500-1250) needed to treat with aspirin to cause one additional major bleeding episode / yr. Aspirin compared to clopidogrel increases the risk of GI bleeding (but not other bleeding); 883 patients (95% CI, 357 - ∞) NTT with clopidogrel v aspirin to avoid one major GI bleed annually. Provider costs are estimated.</p>	<p>Some risk of selection bias with limited literature search, and exclusion of smaller studies No formal testing for publication bias</p> <p>Complex reporting of a series of analyses some of which depended on reported assumptions (e.g. using duration of study where length of follow up was not reported) and relatively few studies and event rates These limitations are acknowledged but may have limited impact on the main results reported.</p> <p>Source of funding: Funded by Bayer HealthCare.</p> <p>With a small risk of selection bias this study is graded as Level of evidence Ib</p>

⁴ Die vollständigen Referenzen sind im Literaturverzeichnis der Langversion der S3-Leitlinie aufgeführt.

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Bhatt et al.</p> <p>YEAR: 2002</p> <p>JOURNAL: Am J Card</p>	<p>Subgroup analysis of an already published multicenter RCT (CAPRIE); parallel group, double blind</p> <p>Subgroup analysis limited to patients with a history of diabetes (defined by each investigator at the time of enrolment without specific laboratory testing) and with atherosclerotic vascular disease (manifested as ischemic stroke, myocardial infarction, or symptomatic peripheral artery disease)</p> <p>N = 3866 with a history of diabetes mellitus</p>	<p>Daily treatment with either 75 mg clopidogrel or 325 mg aspirin</p>	<p>Primary outcome: composite of all cause stroke, myocardial infarction, vascular death, or rehospitalization for ischemia or bleeding</p> <p>Follow up on study drug averaged 1.63 yrs for all patients in the CAPRIE trial</p>	<p>Rates of primary outcome were 15.6% per year (p.y.) in the clopidogrel group and 17.7% p.y. in the aspirin group</p> <p>Multivariable COX regression adjusted for potential confounders showed an independent association of clopidogrel compared to aspirin therapy with a decrease in the rate of the primary outcome (aHR 0.869; p=0.032)</p>	<p>Not prespecified secondary analysis of the CAPRIE trial; about 15% of included patients with a history of diabetes in the clopidogrel and about 14% in the aspirin group had a prior ischemic stroke (defined as focal neurological deficit likely to be of atherothrombotic origin; onset \geq 1 week and \geq 6 months)</p> <p>Primary outcome of this secondary analysis includes also rehospitalization for ischemia or bleeding compared to the primary outcome of the CAPRIE study</p> <p>Source of funding: Sanofi and Bristol-Myers Squibb</p> <p>We propose to downgrade the level of evidence from Ib to Ila because of methodological constraints</p>
<p>AUTHOR: Sudlow et al.</p> <p>YEAR: 2009</p> <p>JOURNAL: Cochrane review</p>	<p>Meta-analysis of trials of thienopyridine derivatives compared with aspirin to avoid vascular events in high risk vascular patients</p> <p>Patients at high risk of occlusive vascular disease due to previous clinical manifestation of cerebral, coronary or peripheral circulation</p> <p>10 trials trials including 26,865 patients included in meta-analysis.</p>	<p>Thienopyridine antiplatelet drug (ticlopidine and clopidogrel) compared with aspirin (most commonly 325 mg/d) given for secondary prevention of vascular disease</p>	<p>Primary outcomes: Composite outcome of Stroke, MI or vascular death Stroke (all) and subtypes, vascular events and intracranial hemorrhage</p> <p>Adverse events included: GI bleeding, indigestion / vomiting, skin rash,</p>	<p>Compared to aspirin, thienopyridine derivatives reduced the odds of composite outcome of stroke, MI or vascular death (OR 0.92; 95% CI, 0.85-0.99) avoiding 10 (95% CI, 0-0) serious vascular events per 1000 patients treated for about 2 yrs.</p> <p>Odds of stroke (all types) were reduced, but not significantly (OR 0.91; 95% CI, 0.82-1.01). Odds of severe GI hemorrhage are reduced with thienopyridines</p>	<p>Well conducted meta-analysis with low risk of bias.</p> <p>Source of funding: Wellcome Trust UK Royal Perth Hospital Educational Fund, Australia</p> <p>Level of evidence Ia</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>The majority provided by CAPRIE study (>19,000 subjects with clopidogrel)</p> <p>Quality of studies entered in meta-analysis was generally considered to be high.</p> <p>1585 stroke events (all types) in comparison including 26,244 subjects</p> <p>Mean age 62 yrs, 70% men</p>		<p>Diarrhea, thrombocytopenia, neutropenia</p> <p>Follow up mean approx. 24 months (range 3 to 40 months)</p>	<p>(OR 0.67; 95% CI, 0.47-0.95)</p> <p>Thienopyridines increased the odds of skin rash and diarrhea (ticlopidine more than clopidogrel). Ticlopidine, but not clopidogrel, significantly increased the odds of neutropenia.</p>	

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
AUTHOR: Leonardi-Bee et al	Individual patient data (IPD) meta-analysis of trials of secondary prevention in patients with previous ischaemic cerebrovascular disease	dipyridamole, given with or without aspirin	Primary outcomes: Stroke (fatal and nonfatal) at the end of study period	Primary outcomes: -adjusted for age, sex, qualifying event Stroke (all)	Efforts made to minimize bias with broad literature search, testing for publication bias and IPD methods
YEAR: 2005	7 trials identified – 11,459 subjects Mean age 65.4 yrs (SD 11.0), 60% male	Conventional 150 mg to 300 mg in 6 trials and modified release 400 mg daily in 1 trial.	Secondary outcomes Nonfatal stroke, combined fatal and nonfatal MI, vascular death and composite outcome of nonfatal stroke, nonfatal MI and vascular death	- dipyridamole v control (D v C) OR 0.82 (95% CI, 0.68-1.00) - aspirin + dipyridamole v control (AD v C) OR 0.61 (95% CI, 0.51-0.71) - aspirin + dipyridamole v aspirin (AD v A) OR 0.78 (95% CI, 0.65-0.93) - aspirin + dipyridamole v dipyridamole (AD v D) OR 0.74 (95% CI, 0.60-0.90)	Inconsistent availability of data prevented further adjustment for other potentially important prognostic factors e.g. ischaemic heart disease, smoking, diabetes.
JOURNAL: Stroke	IPD available for 5 trials – 11,240 subjects Mean time from onset of stroke to enrolment 33.8 d (SD 64.7 d) Broad literature search and testing for publication bias	Daily dose aspirin ranged from 50 mg to 1300 mg daily. Comparisons in trials included: dipyridamole v control (D v C) aspirin + dipyridamole v control (AD v C) aspirin + dipyridamole v aspirin (AD v A) aspirin + dipyridamole v dipyridamole (AD v D)	Follow up at 15 to 72 months after enrolment	Composite outcome: -(AD v A) OR 0.84 (95% CI, 0.72-0.97) - (AD v D) OR 0.76 (95% CI, 0.64-0.90) - (AD v C) OR 0.66 (95% CI, 0.57-0.75)	Source of funding: Conducted free of pharmaceutical funding. Indirectly funded by Stroke Association (UK). Boehringer Ingelheim and individual trialists collaborated in supply of data.
				Vascular death was not significantly reduced in any groups Higher drop out rates and headache reported with dipyridamole and higher levels of bleeding (any) with aspirin	Level of evidence Ia

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Uchiyama et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: Cerebrovascular Disease</p>	<p>Double-blind RCT to establish noninferiority of aggrenox (extended release dipyridamole) plus aspirin v aspirin in the secondary prevention of stroke</p> <p>Patients aged > 50 yrs with ischaemic stroke (excluding cardiogenic cerebral embolus) with onset between 1 week and 6 months before enrolment in 157 centers in Japan</p> <p>Randomization stratified by age and time since first stroke Concomitant use of anticoagulant and antiplatelet therapies prohibited</p> <p>Blinded interim analysis at 500 patients, at this stage required sample increased from 1000 to 1250 subjects due to low event rate</p> <p>Mean age 66.1 yrs +/- 8.4 yrs. 71.5% men</p> <p>Intention to treat and per protocol analyses 3 patients excluded from analysis Additional post-hoc analyses conducted</p>	<p>aggrenox 200 mg + aspirin 25 mg twice / d</p> <p>vs.</p> <p>aspirin 81 mg / once per day for minimum of 52 weeks and max of 124 weeks.</p> <p>1 week run-in period</p> <p>Mean treatment duration aggrenox + aspirin 447 d, aspirin 471 d</p>	<p>Primary outcomes: Efficacy Recurrent ischaemic stroke (fatal and nonfatal) Safety Included bleeding events (major and minor), adverse events, discontinuation, headache. Secondary Included cerebral hemorrhage, SAH, TIA, acute coronary syndromes, other vascular events, ischaemic vascular event, composite endpoint (ischemic stroke, TIA, MI, angina, sudden death from thromboembolism), stroke (composite endpoint, ischaemic stroke, cerebral hemorrhage or SAH)</p> <p>Follow up at week 0 + 1, then every 4 weeks up to max. 124 weeks</p>	<p>1294 subjects randomized, 1291 analyzed in efficacy analysis 1280 entered into per protocol analysis. 907 completed study</p> <p>In aggrenox group 45 (6.9%) patients and aspirin group 32 (5.0%) had recurrent stroke. Noninferiority of stroke was not demonstrated in the efficacy analysis (HR 1.47; 95% CI 0.93 to 2.31) or the per protocol analysis.</p> <p>The event rate for stroke was higher for those in the aggrenox group, with a CI that was marginally significant. HR 1.5 (95% CI; 1.01-2.29) No other significant differences reported between groups on mortality (4 (0.6%) deaths in aggrenox group, 10 (1.6%) deaths in aspirin group) or secondary end points Major bleeding events and serious adverse events were similar between groups but total number of adverse events was significantly greater in aggrenox group.</p>	<p>Efforts were taken to reduce risk of bias in this noninferiority trial, however, event rate was low and there was relatively short exposure to intervention (mean 1.3 yrs).</p> <p>Study was underpowered to demonstrate noninferiority (53% power on primary efficacy outcome)</p> <p>Study of Japanese population which may not be easily generalizable to Western populations</p> <p>Source of funding: Boehringer Ingelheim</p> <p>Authors provide disclosures.</p> <p>Due to methodological limitations the study is graded at Level of evidence IIa</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: IQWiG</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: IQWiG report for Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)</p>	<p>Systematic review and meta-analysis of RCTs of dipyridamole and aspirin for secondary prevention after stroke or TIA in adults (> 18 yrs)</p> <p>Literature search up to Sep 2010 of sources of published and unpublished trial data</p> <p>6 studies identified: 1 placebo controlled and 2 active-controlled short-term studies (duration of short-term studies ranged from 7 – 30 d, active comparator was aspirin, study size 40 to 548 patients</p> <p>Remaining 3 trials had longer follow up (1 to 4.5 yrs, study size 1295 to 20,332 patients), two were 2-arm active-controlled studies (comparators: aspirin and clopidogrel) and one was a 3-arm active and placebo controlled trial (comparators: aspirin and placebo).</p> <p>Risk of bias in included trials considered to be low</p> <p>Results from the ESPRIT study were excluded on the basis of methodological and generalizability concerns. Further exploration of results from this study in sensitivity analyses were limited by heterogeneity.</p>	<p>Combination dipyridamole + aspirin</p> <p>vs.</p> <p>placebo treatment or another anticoagulant drug</p> <p>for secondary prevention of stroke or TIA</p>	<p>Overall mortality</p> <p>Vascular mortality</p> <p>- Fatal Stroke</p> <p>- nonstroke-related vascular death</p> <p>Cerebral vascular morbidity</p> <p>Nonfatal stroke</p> <p>TIA</p> <p>Physical and mental impairment from complications of ischemic event</p> <p>Combined endpoint of stroke / death</p> <p>Nonfatal MI</p> <p>Hospitalization</p> <p>Adverse events</p> <p>- bleeding</p> <p>- overall rates of adverse events (AE)</p> <p>- overall rates of serious adverse events (SAEs)</p> <p>Study discontinuations due to AE</p> <p>Health-related quality of life</p> <p>Disability</p> <p>Dependency</p>	<p>Multiple comparisons are reported including those below:</p> <p>Results provided for short and long term studies and for placebo and active comparators</p> <p>ns = not statistically significant difference</p> <p>Overall mortality</p> <p>Placebo comparator:</p> <p>Short term: No data</p> <p>Long term: No difference RRR (SE) 8.5 (8.8), p = 0.324</p> <p>Active comparator:</p> <p>Short term: v aspirin: ns RD 0.00 (95% CI, -0.01-0.01)</p> <p>Long term: v aspirin /clopidogrel: ns RR 0.98 (95% CI, -0.87-1.09)</p> <p>Vascular death</p> <p>Placebo comparator</p> <p>Short term: No difference = ns</p> <p>Long term: No difference RRR(SE): 5.27 (11.73), p = 0.541</p> <p>Active comparator: Short term v aspirin: No difference RD 0.00 (95% CI, -0.01-0.01)</p> <p>Long term: v aspirin / clopidogrel: Results of 3 trials were not combined due to heterogeneity. Considered together the individual trials were judged not to provide proof of benefit of intervention. No evidence of additional benefit of intervention over aspirin in short term or aspirin / clopidogrel in long term studies.</p>	<p>Systematic review and meta-analysis with methods likely to reduce the risk of bias</p> <p>Limited availability of data for some pooled analyses and heterogeneity of results noted for some outcomes</p> <p>Report provides considerable information on methods, justification and interpretation – notably around study selection / exclusion (e.g. JASAP and ESPRIT), the use of combinations of therapy in active comparators and in estimating balance of benefit / harm.</p> <p>Source of funding: Commissioned by German Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)</p> <p>Declarations of interest are provided by authors, experts and reviewers.</p> <p>Level of evidence Ia</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Trials were analyzed depending on duration of follow up (short (up to 3 month) and long term).			<p>Nonfatal stroke Placebo comparator Short term: No data Long term study: no difference RRR (SE) 10.65 (19.73), p = 0.492 Active comparator: Short term: v aspirin: ns RD 0.00 (95% CI, -0.01-0.01) Long term: v aspirin / clopidogrel ns RD 0.00 (95% CI, -0.00-0.00)</p> <p>Nonfatal MI Placebo comparator Short term No data Long term No difference - RRR (SE): 38.23 (18.34), p = 0.095 Active comparator Short term vs. aspirin No difference (p=0.352). Long term study vs. aspirin / clopidogrel No difference OR 0.90 (95% CI, -0.76-1.08) No evidence of additional benefit of intervention over aspirin in short term or aspirin / clopidogrel in long term studies</p> <p>Major & minor bleeding Placebo comparator Short term No data Long term Significant difference - worse with intervention for both major & minor</p>	

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>bleeding ($p < 0.001$) Active comparator Short term vs. aspirin = ns</p> <p>Long term vs. aspirin / clopidogrel No difference in minor bleeds OR 0.95 (95% CI, 0.82-1.10) Marginal but significant difference in Major bleeding OR 1.15 (95% CI, 1.00-1.31)</p> <p>Intracranial bleeding Placebo comparator: - no data Active comparator: Short term: v aspirin: no difference RD 0.00 (95% CI, -0.01-0.01) Long term: vs. aspirin clopidogrel: Significant difference – disadvantage with intervention HR 1.38 (95% CI, 1.09-1.75) with a greater risk seen in subgroup analyses by age for those < 65 yrs OR 2.08 (95% CI, 1.39-3.12)</p>	

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 5

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Hankey et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Stroke</p>	<p>Pre-specified sub-study (rather than primary outcome) in a large trial using randomized methods and blinded follow up (CHARISMA)</p> <p>Comparison of groups based on outcome event – stroke</p>	<p>clopidogrel 75 mg daily + background low dose aspirin (within 75 mg to 162 mg/d dose) versus placebo + background low dose aspirin (as above)</p>	<p>Primary outcomes: Functional severity of stroke measured by modified Rankin Scale (mRS) measured at 3 months after stroke onset</p>	<p>Median duration of follow up in main study - 28 months.</p> <p>Median time to follow up in sub-study varied significantly between the groups (163 d for clopidogrel and 130 d for placebo (p=0.03)).</p> <p>Primary outcomes: – There were nonsignificant differences in mRS score between groups treated with clopidogrel + low dose aspirin (mean mRS 3.6 [SD 2.4]) v placebo + low dose aspirin (mean mRS 3.3 [SD2.1]) p = 0.15.</p>	<p>There are a number of potential methodological weaknesses that increase the risk of bias. These largely surround the use, validity and delivery of the mRS which was not measured at baseline entry to trial, was measured significantly later than the control group (potentially allowing more time for recovery) and the mRS may be limited in its potential to detect differences in this sample size (possibly underpowered).</p> <p>Source of funding: Sponsored by Sanofi-Aventis and Bristol-Myers Squibb. Due to the methodological points above, the study was been downgraded from Level of evidence IIa to Level of evidence IIb</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 8

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Gremmel et al.</p> <p>YEAR : 2009</p> <p>JOURNAL: Thromb Haemost</p>	<p>Observational diagnostic study (cross sectional)</p> <p>N = 80 consecutive patients with peripheral, coronary or carotid artery disease after elective percutaneous intervention with stent implantation; patients received: acetylsalicylic therapy (100 mg/d) for at least two weeks before intervention; a loading dose of 300 mg clopidogrel 24 h prior to intervention; followed by a daily dose of 75 mg clopidogrel</p>	<p>To compare diagnostic accuracy of four different diagnostic tests (VerifyNow P2Y assay; vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation assay; multiple electrode platelet aggregometry (MEA); and Impact-R test) for testing residual ADP-inducible platelet reactivity compared with light transmission aggregometry (LTA) as reference standard</p>	<p>Residual ADP-inducible platelet reactivity</p> <p>Cut-off values for the residual ADP-inducible platelet reactivity were defined by quartiles of the respective tests</p> <p>Sensitivity and specificity of the different tests were based on LTA results</p> <p>Each test was performed by one single operator blinded to the results from the other operators</p> <p>Time interval between blood sampling and testing was between 1 and 3 hours</p> <p>Blood was taken 24 h after percutaneous intervention</p>	<p>Results from all four tests correlated significantly with LTA test results (ranging from $r = 0.61$ for VerifyNow assay to $r = -0.33$ for Impact R test).</p> <p>Among the four tests the VerifyNow assay demonstrated highest sensitivity (55%) and specificity (85%) whereas MEA showed lowest sensitivity (35%) and specificity (78%) based on results from LTA.</p>	<p>39% of included patients undergoing percutaneous intervention with stent implantation had a previous history of cerebrovascular disease.</p> <p>The used reference standard LTA is considered as gold standard but is labor-intensive and operator-dependent.</p> <p>Source of funding: not reported</p> <p>Level of evidence III</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 9

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Leoo et al.</p> <p>YEAR: 2008</p> <p>JOURNAL: Cerebrovasc Dis.</p>	<p>Observational study (cross section) based on consecutive patients with recurrent ischemic stroke or intracerebral hemorrhage or undetermined stroke from Stroke Units at 23 Swedish hospitals with following inclusion criteria: aged 18 yrs or older; history of previous ischemic stroke, primary intracerebral hemorrhage or undetermined stroke; no time limit since previous stroke; informed consent; stroke onset between 11/2004 and 07/2006.</p> <p>N = 889 patients were included in the study.</p>	<p>To assess the prevalence of vascular risk factors and their association with type of stroke in patients with recurrent stroke</p>	<p>Proportion of vascular risk factors for recurrent stroke; association between vascular risk factors and type of recurrent stroke; management of vascular risk factors</p> <p>No follow up</p> <p>Length between recurrent stroke and onset of first stroke was: > 12 months 75%; 4 - 12 month 19%; 1 - 3 months 5%; < 1 month 1%.</p>	<p>Mean age was 77 yrs, 57% were males; most frequent risk factor was hypertension (75%) followed by hyperlipidemia (56%), ischemic heart disease (37%), atrial fibrillation (29%) and diabetes mellitus (24%).</p> <p>From the 889 patients with recurrent stroke, 805 (91%) were ischemic strokes; 78 (9%) intracerebral hemorrhage; and 6 (<1%) undetermined strokes.</p> <p>Etiology of ischemic stroke according to TOAST criteria was: large artery atherosclerosis (LAA) 26%; cardiac embolism (CE) 22%; small artery occlusion; 34%; other etiology 2%; and undetermined etiology 15%.</p> <p>79% of all patients with ischemic recurrent stroke were on antiplatelets (ranging from 71% in patients with CE to 84% in patients with LAA).</p>	<p>Multicenter-center cross sectional study based on 889 patients with recurrent stroke from an unknown source population</p> <p>Source of funding: Sanofi-Aventis and Bristol-Myers Squibb</p> <p>Due to risk of selection bias and limited reporting the study has been downgraded to</p> <p>Level of evidence III</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 10

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Lai et al.</p> <p>YEAR: 2006</p> <p>JOURNAL: Clin Gastroenterol Hepatol.</p>	<p>Double-blind, active controlled RCT with patients, who developed ulcer bleeding after the continuous use of low-dose aspirin (due to e.g. ischemic heart disease or stroke); studied from Nov 2002 - Apr 2005</p> <p>Randomization (sealed envelope) to 2 groups after 6 weeks, during which ulcers could heal and H pylori was eradicated if present; Groups similar at baseline; Age 45 – 91 yrs, Duration of aspirin use 2 weeks – 6 yrs</p> <p>History of stroke / TIA in 34 (39.5%) and 42 (50%) patients in esomeprazole and clopidogrel groups respectively</p> <p>Patients returned for follow up visits every 8 weeks after initial dose of study medication. Median follow-up period 52 weeks (range 12-52 weeks)</p> <p>Included total of 170 patients</p>	<p>esomeprazole 20 mg/d and aspirin 100 mg/d or clopidogrel 75 mg/d for 52 weeks</p>	<p>Primary endpoint: Recurrence of gastric and duodenal ulcer complications (bleeding with melena or hematemesis, or a decrease of 2 g/dL or more with positive occult blood in the stool, perforation, and obstruction) as assessed by independent blinded team of gastro-enterologists</p> <p>Other: Mortality, cardiovascular, cerebrovascular events, adverse events</p>	<p>Planned interim analyses at 80 and 170 patients</p> <p>86 assigned to esomeprazole and aspirin and 84 assigned to clopidogrel</p> <p>The cumulative incidences of recurrent ulcer complications were 0% (N=0) in patients receiving esomeprazole and aspirin and 13.6% in patients receiving clopidogrel (N=9).</p> <p>Absolute difference 13.6%; 95% CI for the difference, 6.3 - 20.9; log-rank test, (p=0.0019)</p> <p>No differences in cerebrovascular and cardiovascular events or number of deaths between groups</p>	<p>High rate of ulcer bleeding occurred in the clopidogrel arm.</p> <p>Study was stopped for ethical reasons after 2nd interim analysis demonstrated significantly different primary end point between groups.</p> <p>Source of funding: Supported by the Hong Kong Society of Gastroenterology and the Gastrointestinal Ulcer Research Fund of the University of Hong Kong.</p> <p>AstraZeneca, Hong Kong, supplied esomeprazole for this study.</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 12

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Maulaz et al.</p> <p>YEAR: 2005</p> <p>JOURNAL: Arch Neurol</p>	<p>Observational study (case-control study) based</p> <p>Cases: N = 309 patients with ischemic stroke or transient ischaemic attack admitted to a single-center Stroke Unit between January 2002 and April 2004 receiving aspirin either as monotherapy or in combination with other antithrombotic drugs; patients with "poor compliance" and patients using other antiplatelet drugs as monotherapy (clopidogrel, ticlopidine, or dipyridamole) were excluded</p> <p>Controls: N = 309 stroke patients from outpatients with no history of ischemic stroke or TIA within the previous 6 months who were taking long-term aspirin; matched to cases by age, sex, and type of antiplatelet therapy</p>	<p>To assess the association between risk of stroke and discontinuation of aspirin therapy within the last four weeks before stroke (cases) or the interview (controls)</p>	<p>Ischemic stroke or TIA</p>	<p>Discontinuation frequency within 4 weeks of event (cases) or interview (controls) was 4.2% in cases and 1.3% in controls.</p> <p>Discontinuation of aspirin was associated with risk of stroke or TIA after adjusting for CHD as potential confounder (OR 3.4; 95% CI, 1.08-10.63).</p>	<p>Stroke patients with no history of ischemic stroke within 6 months from an outpatient clinic were chosen as controls.</p> <p>Patients with first or recurrent stroke or TIA might be included as cases.</p> <p>Source of funding: Partially by Switzerland Federal Commission for Scholarships for Foreign Students</p> <p>Level of evidence we propose to downgrade the level of evidence from IIb to III because of methodological constraints</p>
<p>AUTHOR: Burger et al.</p> <p>YEAR: 2005</p> <p>JOURNAL: J Intern Med</p>	<p>Review on studies on cardiovascular risk because of periprocedural aspirin withdrawal</p> <p>7 observational descriptive studies (case series or case reports) were included.</p> <p>The descriptive studies and case reports regarded different patient populations, including the following disease populations: 1 acute myocardial infarction on long-term</p>	<p>Withdrawal of aspirin for secondary cardiovascular prevention prior to surgical or diagnostic procedures</p>	<p>Risk of acute cardiovascular events after aspirin withdrawal</p>	<p>No RCTs or descriptive analytic (cohort, case control) studies were identified on this topic.</p> <p>In the 3 consecutive case series the proportion of patients reporting aspirin withdrawal for various reasons before an acute thrombotic event ranged from 2.3% of patients with myocardial infarction previously on long term aspirin to 10.2% of patients with acute coronary syndrome previously on long term aspirin.</p>	<p>Literature was identified via Medline search with cross referencing for further literature.</p> <p>Heterogeneous patient populations and study designs included in review and analysis; Heterogeneity statistics for meta-analysis are not reported.</p> <p>Heterogeneous reasons for withdrawing aspirin; different time periods for defining aspirin withdrawal</p>

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer – Schlüsselfrage 12

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>aspirin pre event, 1 acute coronary syndrome, 1 acute limb ischemia; 1 cerebrovascular events; 3 with different thrombotic complications before cutaneous operation or prostatectomy or coronary artery bypass surgery</p>				<p>Source of funding: Not reported</p> <p>Level of evidence: We propose to downgrade the level of evidence from III to IV because of methodological constraints.</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 1

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Mills et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: Q J Med</p>	<p>Meta-analysis of RCTs</p> <p>76 RCTs included</p> <p>N = 170,255 patients</p> <p>The 76 RCTs analysed included patients from the following primary disease populations: 42 studies with CHD; 7 studies with atherosclerosis; 4 studies with diabetic patients; 2 studies with elderly patients; 2 studies with patients with renal disease; 4 studies with transplant patients; 1 study of patients with previous stroke; 2 studies with congestive heart failure; 1 study with hypercholesterolemic patients with chronic liver disease; and 11 primary prevention trials</p>	<p>Any statin treatment (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin) for cardiovascular disease prevention compared to any nondrug control (either placebo, standard therapy or no-treatment)</p>	<p>All-cause mortality, CVD mortality, fatal MI, nonfatal MI, major CV events (stroke, revascularization)</p>	<p>Statin therapy compared to control intervention reduced the probability of the composite endpoint of fatal and nonfatal stroke (RR 0.86; 95% CI, 0.78-0.95).</p> <p>There was no significant reduction in deaths from stroke in patients treated with statins compared to patients in control group (RR 0.92; 95% CI, 0.80-1.07).</p> <p>Statin therapy compared to control intervention reduced all-cause mortality (RR 0.90; 95% CI, 0.86-0.94).</p> <p>CVD mortality was reduced in patients treated with statins compared to patients in control group (RR 0.80; 95% CI, 0.74-0.87).</p>	<p>Patients with heterogeneous pre-existing diseases were included (p for heterogeneity 0.07); different treatment strategies were mixed; only one trial with patients with previous stroke was included.</p> <p>Source of funding: Not reported</p> <p>We propose to downgrade the level of evidence from Ia to Ib because of methodological constraints.</p>
<p>AUTHOR: Putala et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: Neurology</p>	<p>Observational study (cohort) based on consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischaemic stroke occurring between 1994 and 2007 (N=1008)</p> <p>215 patients were included in the present analyses with ischemic stroke of undetermined aetiology despite extensive evaluation according to the TOAST criteria (patients with multiple causes or incomplete evaluation were not included).</p>	<p>To assess the association between statin use and risk of vascular events in patients aged 15 to 49 with ischemic stroke of undetermined aetiology</p>	<p>Composite vascular endpoint of any stroke, myocardial infarction, other arterial occlusive event, revascularisation, or vascular death</p> <p>Length of follow up: 9 yrs (+/- 4 yrs) in survivors</p>	<p>33% of patients received a statin at some time during follow up.</p> <p>Risk of the composite vascular endpoint was reduced in patients on continuous or discontinuous statin use after stroke compared to patients never on statin after adjustment for age, sex, dyslipidemia, hypertension, antihypertensive medication and year of stroke (HR 0.23; 95% CI, 0.08-0.66). HR and CI remained unchanged including a propensity score for the probability of receiving statin treatment.</p>	<p>Single-centre cohort study based on 215 young stroke patients (15-49 yrs) with stroke of undetermined aetiology despite extensive evaluation</p> <p>Source of funding: Not provided</p> <p>Level of evidence IIb</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Baigent et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Lancet.</p>	<p>Meta-analysis of individual patient data (IPD) from randomized trials including > 1000 participants with minimum 2 yrs treatment duration of more v. less intensive statin regimes and of statin v. control</p> <p>Included 26 trials:</p> <p>More v less intensive 5 trials 39,612 participants</p> <p>Statin v control 21 trials 129,526 participants</p>	<p>Statin therapy (no dosage given)</p>	<p>Cause specific mortality, major coronary event (coronary death and nonfatal MI), coronary revascularization (angioplasty or bypass grafting) (limited to > 30 d post randomization), stroke (subdivided by type) and new cancer (subdivided by site)</p>	<p>More v. less intensive lipid lowering – more produced a further 15% (95% CI 11-18; p=0.0001) reduction in major vascular events. And significant reductions in individual outcomes in MI, coronary revascularization and stroke (reduced 16% 95% CI, 5-26; p=0.005) (i.e. similar reductions in risk as trials of statin v. control)</p> <p>Most combined reduction in all cause mortality was attributable to reductions in coronary events (Stroke RR 0.96, 95% CI, 0.84-1.09; p=0.5).</p> <p>No significant effects on cancer and other nonvascular causes at low LDL concentrations or on cancer incidence even at low LDL concentrations</p> <p>Authors conclude that each 1.0 mmol/L reduction would reduce annual rate of major vascular events by over a fifth with no evidence of threshold within cholesterol range studied.</p>	<p>Carefully conducted IPD meta-analysis with large numbers of participants</p> <p>Some risk of selection bias – only including larger studies and studies in which IPD were made available (Discussion of the implications of excluding these studies; GREACE and those which report increased risk of hemorrhagic stroke: SPARCL, CORONA)</p> <p>Source of funding UK MRC, British Heart Foundation, EU Biomed Programme, Australian National Health & MRC and National Heart Foundation.</p> <p>Other conflicts of interest are reported.</p> <p>Additional data appended in web appendix</p> <p>Although there are a large number of trials, there is some risk of selection bias. Therefore the meta-analysis is graded as Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Amarenco et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: Stroke</p>	<p>Observational study (cross sectional) based on consecutive patients from a French Stroke Unit with following inclusion criteria: aged 18 yrs or older; acute ischemic stroke within 10 d of symptom onset defined by neuroimaging; Rankin Scale < 5; stroke not caused by carotid</p>	<p>To assess the prevalence of coronary artery disease in patients with nonfatal ischemic strokes</p>	<p>Prevalence of coronary artery disease was defined as positive history of CHD or evidence for CHD in coronary angiography in patients without positive history of CHD (classified as plaques with or without stenosis)</p>	<p>In patients with no history of CHD coronary plaques were found in 62% and a coronary stenosis ≥ 50% in 26% in coronary angiography.</p> <p>Factors associated with the prevalence of coronary plaques</p>	<p>Single-center cross sectional study based on 378 patients with ischemic stroke; including 63 patients with history of CHD and 315 patients with no past medical history for CHD that were willing to undergo coronary angiography</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>or vertebral artery dissection or secondary to a revascularization; informed consent; stroke onset between 06/2005 and 12/2008 (N=405)</p> <p>N = 378 were included in the analyses consisting of 63 patients with known coronary heart disease (CHD; defined as history of acute coronary syndrome, myocardial infarction, or previous coronary revascularization) and 315 patients with no history of CHD who underwent coronary angiography (92% out of originally 342 patients with no history for CHD).</p>		<p>No follow up</p> <p>Mean length between stroke onset and coronary angiography: 8 d (median; IQR 6 to 11)</p>	<p>and coronary stenosis \geq 50% (including patients with a history of CHD) were older age, male sex, hypertension, dyslipidemia, current smoking, and family history of CHD.</p> <p>The prevalence of coronary plaques or coronary stenosis \geq 50% (including patients with a history of CHD) was significantly associated with the prevalence of plaques in the femoral and the carotid arteries.</p>	<p>Source of funding: SOS-ATTAQUE CEREBRALE Association</p> <p>Level of evidence III</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Blanco et al.</p> <p>YEAR: 2007</p> <p>JOURNAL: Neurology.</p>	<p>PROBE-design (mRS-rater and CT-evaluator blinded for study-arm)</p> <p>89 patients on statins from cohort of 314 patients from a single centre</p> <p>“Randomization” by odd or even day of admission</p> <p>inclusion criteria: acute hemispheric ischemic stroke admitted within 24 h onset</p> <p>exclusion criteria: chronic inflammatory, infectious, or hematologic diseases; cancer; renal or liver failure; treatment with corticoids or anti-inflammatory drugs in 7 d before stroke; acute treatment with fibrinolytic or investigational drugs; and life expectancy < 6 months</p> <p>mean age 67 yrs, male 50%; no significant differences in basic characteristics of the study population</p>	<p>Withdrawal of a premedicated statin-therapy for 3 d after admission v received 20 mg atorvastatin</p> <p>From day 4 all patients in both groups were given atorvastatin 20 mg/d at least until 3 month follow up.</p>	<p>Primary outcomes: Death or dependency (mRS >2 at 3 months)</p> <p>Secondary outcomes: Early neurological deterioration (END) (=deterioration of at least 4 NIHSS points within 48 h) and stroke volume on day 4 to 7</p> <p>CT evaluation carried out blinded to group allocation</p>	<p>Primary outcomes: 27 (60%) statin withdrawal v 16 (39 %) (atorvastatin); OR 2,39 (95%CI, 1.02-5.62); adj OR 4.66 (1.46-14.9) END: 65% v 21%, OR 7.08 (2.7-18.4); adj OR 8.7 (3.1-24.6)</p> <p>Stroke volume: 75 ml v 26 ml (p =0.02)</p> <p>Adjusted for age and NIHSS at admission</p>	<p>Small, prospective randomized study with small number of events</p> <p>Alternate day randomization may be considered a weak method.</p> <p>Non-ITT analysis</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Manktelow et al.</p> <p>YEAR: 2009</p> <p>JOURNAL: The Cochrane Library</p>	<p>Meta-analysis of 8 RCTs</p> <p>Involving approximately 10,000 participants</p> <p>Patients over 18 yrs of age with a history of ischaemic or haemorrhagic stroke, including TIA</p>	<p>Interventions in the treatment of serum lipid levels for the prevention of stroke recurrence</p> <p>This included drugs (e.g. statins, fibrates, niacin) and diet (e.g. fibre) given at any dose and for any duration.</p> <p>Fish oils were classified as either a drug or diet intervention according to the method of administration.</p>	<p>Primary outcome: All ischaemic or haemorrhagic strokes</p> <p>Secondary outcomes: -Fatal and disabling stroke events -All-cause mortality, including sudden deaths -Serious vascular events (nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction (MI), vascular death) - All cardiovascular events (fatal and nonfatal MI, congestive cardiac failure, symptomatic peripheral vascular disease)</p>	<p>Statin therapy in patients with a history of stroke or TIA only marginally reduces the risk of stroke recurrence (OR 0.88, 95% CI, 0.77-1.00)</p> <p>The treatment effects of the two fibrate trials tended to favour the control group although this was not statistically significant (OR 1.48; 95% CI, 0.94-2.30)</p> <p>Three statin trials showed a reduction in subsequent serious vascular events (OR 0.74, 95% CI, 0.67- 0.82)</p> <p>There was no evidence that intervention in treatment of serum lipid levels reduced all-cause mortality or sudden death (OR 1.00; 95% CI, 0.83-1.20).</p>	<p>Source of funding: Not reported</p> <p>Level of evidence: Ia</p>
<p>AUTHOR: Bruckert et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Atherosclerosis</p>	<p>Meta-analysis of 11 RCTs</p> <p>Involving 2682 adults in active group and 3934 in the control group</p> <p>RCTs were included regardless of the population characteristics (i.e., primary or secondary prevention of cardiovascular disease), the control group, and whether they involved multifactorial interventions.</p>	<p>Various doses of nicotinic acid, 1–3 g/d, alone or in combination with other lipid lowering drugs compared to either placebo, usual care or another lipid lowering drug</p>	<p>Clinical endpoints: major coronary event (combined outcome of nonfatal myocardial infarction and cardiac death), stroke (fatal and nonfatal, ischaemic or haemorrhagic), any cardiovascular event (major coronary event or stroke or angina or ischemia requiring hospitalization or revascularization procedure [coronary or carotid or peripheral])</p>	<p>Niacin significantly reduced major coronary events (OR 0.75; 95% CI, 0.65-0.86), stroke (OR 0.74; 95% CI, 0.59-0.92), and any cardiovascular events (OR 0.73; 95% CI, 0.63-0.85).</p>	<p>Heterogeneous populations were included; nicotinic-acid treatment combines different dosages of nicotinic acid and different treatment regimens. Individual studies of different quality were included.</p> <p>Source of funding: SOS-Attaque Cerebrale</p> <p>Level of evidence: we propose to change the original evidence level from Ia into Ila because of several methodological constraints</p>

Kapitel Hyperlipidämie – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Ginsberg et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: New England Journal of Medicine</p> <p>Erratum: 2010, New England Journal of Medicine</p>	<p>Multicenter RCT (ACCORD); double two-by-two factorial, parallel treatment trial; all participants randomized to intensive or standard glycemic control; participants were also randomly assigned to either simvastatin plus fenofibrate or simvastatin plus placebo (ACCORD lipid trial) or to either intensive or standard blood pressure control (ACCORD blood pressure trial).</p> <p>N = 5518 patients with type II diabetes and a glycated hemoglobin level of 7.5% or more; age 40 yrs or older with a positive history of cardiovascular disease or 55 yrs or older with anatomical evidence of atherosclerosis, albuminuria, left ventricular hypertrophy, or at least two additional cardiovascular risk factors; LDL cholesterol level of 60 to 180 mg/dl, and HDL cholesterol level below 55 mg/dl in women/blacks or below 50 mg/dl in all other groups, and a triglyceride level of below 750 mg/dl with no lipid therapy or of below 400 mg/dl with lipid therapy</p>	<p>Open label treatment with simvastatin according to current NCEP guidelines with either fenofibrate (at the start of the trial: dose of 160 mg/d; since 2004: dose adjusted according to estimated glomerular filtration rate (GFR)) or matching placebo</p>	<p>Primary outcome: composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death</p> <p>Secondary outcome included among others: any stroke; nonfatal stroke</p> <p>Follow up averaged 4.7 yrs</p>	<p>Rates of primary outcome were 2.2% per year (p.y.) in the fenofibrate group and 2.4% p.y. in the placebo group (HR 0.92; 95% CI, 0.79-1.08; p=0.32)</p> <p>Rates of prespecified secondary outcome any stroke were 0.38% p.y. in the fenofibrate group and 0.36% p.y. in the placebo group (HR 1.05; 95% CI, 0.71-1.56; p=0.80) and of nonfatal stroke 0.35% p.y. in the fenofibrate group and 0.30% p.y. in the placebo therapy group (HR 1.17; 95% CI, 0.76-1.78; p=0.48).</p> <p>Prespecified subgroup analyses showed evidence for an heterogeneity according to sex (p=0.01 for interaction): rates of primary outcome were: in men 11.2% p.y. in the fenofibrate group and 13.3% p.y in the placebo group; in women 9.1% p.y. in the fenofibrate group and 6.6% p.y in the placebo group.</p>	<p>36.5% of included patients had a previous cardiovascular event; the proportion of patients with previous stroke or TIA is not reported.</p> <p>Source of funding: National Heart, Lung and Blood Institute</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Mant et al.</p> <p>YEAR: 2007</p> <p>JOURNAL: Lancet</p>	<p>Multicentre RCT; parallel group; open label; blinded endpoint</p> <p>N = 973 patients aged 75 yrs or older with atrial fibrillation or atrial flutter (demonstrated by study ECG or an ECG done within the previous two yrs) recruited from 260 general practices in England and Wales by identification from practice register or opportunistic screening between April 2001 and November 2004; patients were excluded if their primary care physician decided that the patient should or should not be on warfarin.</p>	<p>Treatment with warfarin (with a target INR of 2.5 and an acceptable range of 2-3) versus aspirin (75 mg/d) in a nonblinded fashion</p>	<p>Primary outcome: fatal or disabling (modified Rankin Score (mRS) 2 - 5 at 1 month or longer after stroke; or deterioration in the score if baseline mRS was \geq 2; or hospital admission \geq 30 d) stroke, intracranial hemorrhage, or clinically significant (if diagnosis had been confirmed by vascular imaging, scintigraphy, surgery, or autopsy) arterial embolism</p> <p>Follow up averaged 2.7 yrs (mean)</p>	<p>Rates of primary outcome were 1.8% per year (p.y.) in the warfarin group compared with 3.8% p.y. in the aspirin group (RR 0.48; 95% CI, 0.28-0.80)</p> <p>Rates of all major hemorrhages was 1.9% p.y. in the warfarin group compared to 2.0% p.y. in the aspirin group (RR 0.96; 95% CI, 0.53-1.75)</p> <p>Rates of the composite of primary outcome and major hemorrhage was 3.0% p.y. in the warfarin and 5.1% in the aspirin group (RR 0.59; 95% CI, 0.38-0.89)</p> <p>There was no statistically significant interaction between the effectiveness of warfarin and age group (75-79y, 80-84y, 85+y), sex, method of identification, on warfarin before entry, history of stroke or TIA, already known atrial fibrillation, or CHADS2 score (1-2 versus 3-6).</p>	<p>13% of included patients had a previous history stroke or TIA; 39% of included patients were on warfarin before study entry.</p> <p>Frequency or method of INR testing was not altered by the study protocol.</p> <p>Source of funding: Medical Research Council, UK; supported by the MidReC and Primary Care Research Trust</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Flaker et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Circ Cardiovasc Qual Outcomes</p>	<p>Observational (cohort) analysis based on participants of a multicentre, parallel group, open label, blinded endpoint RCT conducted in 31 countries (N=3371 patients allocated to oral anticoagulation therapy)</p> <p>The paper relates to the</p>	<p>Patients randomized to warfarin were managed by individual physicians or anticoagulation clinics according to local practice guidelines with a targeted INR of 2.0 to 3.0.</p>	<p>Time in therapeutic range (TTR)</p> <p>Vascular events (composite of stroke, myocardial infarction, non-CNS embolism, vascular death)</p> <p>Major and minor bleeding</p> <p>Length of follow up: 1.28 yrs (median)</p>	<p>Low MMSE was an independent predictor of low TTR (<65%) in multivariable analyses adjusted for potential confounders of anticoagulation control.</p> <p>MMSE \geq 26 compared with < 26 was associated with lower risk of vascular events (HR 0.46; 95% CI, 0.27-0.78) and of minor or</p>	<p>Secondary analysis of the ACTIVE-W trial showing superiority of warfarin compared with clopidogrel and aspirin in stroke prevention in AF patients</p> <p>MMSE was used for measuring cognitive function, but was measured at baseline only.</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>N = 2510 patients in this trial allocated to oral anticoagulation therapy on whom a completed Mini Mental Status Examination (MMSE) was available and who had atrial fibrillation plus one or more risk factors of stroke (age 75 yrs or older; treated hypertension; previous stroke TIA or non-CNS systemic embolism; left ventricular dysfunction; peripheral artery disease; age 65 - 74 with either treated diabetes or previous coronary artery disease).</p> <p>Subgroup analysis assessing the association between cognitive function, time in therapeutic range and vascular events</p>			<p>major bleeding (HR 0.56; 95% CI, 0.37-0.85) in univariate analysis.</p> <p>After adjustment for TTR, the association between MMSE \geq 26 compared with $<$ 26 and risk of vascular events (aHR 0.72; 95% CI, 0.45-1.14) and of minor or major bleeding (aHR 0.75; 95% CI, 0.53-1.05) was no longer statistically significant.</p>	<p>Complete baseline measurements including MMSE were available in 74.5% of all randomized patients; of those, 6.8% had an MMSE $<$ 24 and 7.7% and MMSE of 24-25.</p> <p>About 14.1% of included patients had a previous stroke, TIA or non-CNS event.</p> <p>Source of funding: Sanofi-Aventis and Bristol-Myers-Squibb</p> <p>Level of evidence: We propose to downgrade the level of evidence from IIb to III because of methodological constraints</p>
<p>AUTHOR: Gage et al.</p> <p>YEAR : 2005</p> <p>JOURNAL: Am J Med</p>	<p>Observational (cohort) study based on anonymous patients records provided by the Quality Improvement Organizations from a random sample of Medicare records and chart-abstract data from 3586 hospitals in the US (N=23,657 patients hospitalized for atrial fibrillation between April 1998 and March 1999)</p> <p>N = 1245 patients at high risk of fall defined by physicians' documentation in medical records were identified.</p> <p>Outcomes were compared to N = 18,261 other patients.</p>	<p>To assess the risk of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation in patients prone to fall compared to patients not prone to fall</p> <p>To identify independent predictors of intracranial hemorrhage</p> <p>To quantify the benefits of warfarin therapy in patients at high risk for falls</p>	<p>Risk of subsequent hospitalization for an intracranial hemorrhage (defined by ICD-9 codes) after the index hospitalization</p> <p>Composite outcome of hospitalization for stroke, any hemorrhage, myocardial infarction, or out-of-hospital death</p> <p>Length of follow up: not given</p>	<p>Risk of intracranial hemorrhage in patients at high risk of falls was 2.8 (95% CI, 1.9-4.1) per 100 patient years compared to 1.1 (95% CI, 1.0-1.3) in other patients.</p> <p>In multivariable analysis independent predictors being associated with higher risk of an intracranial hemorrhage were high risk for falls (aHR 1.9; 95% CI, 1.3-2.9), prior stroke (aHR 2.2; 95% CI, 1.7-2.8), prior bleed (aHR 1.8; 95% CI, 1.4-2.4), and neuropsychiatric impairment (aHR 1.4; 95% CI, 1.0-1.9).</p> <p>Warfarin prescription was associated with lower probability of the composite outcome in</p>	<p>Analysis based on information from routine datasets</p> <p>Outcome assessment based on ICD-9 codes with a positive predictive value of the used ICD-9 codes for intracranial hemorrhage of 77%</p> <p>Exposure definition for risk of falls based on routine physician documentation in medical records</p> <p>Source of funding: American Heart Association</p> <p>Level of evidence: We propose to downgrade the study from IIb to III because of methodological constraints</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				patients at high risk for falls with a CHADS2 score between 2 and 6 controlled for bleeding risk factors, aspirin prescription, sex, and nursing home residency (aHR 0.75; 95% CI, 0.61-0.91).	
AUTHOR: Lou et al. YEAR: 2010 JOURNAL: Stroke	Observational study (cross sectional) 1. N = 79 consecutive patients with intracerebral hemorrhage (ICH) with MRI imaging performed within 72 h of stroke onset aged 45 yrs or older admitted during 2006 to 2008; patients with secondary causes of ICH or patients undergoing neurosurgical procedures before MRI or patients with a previous history of ischemic stroke or ICH were excluded 2. N = 34 out of the 79 patients described in 1) that had a baseline CT scan within 12 hours and a repeated CT scan within 72 hours of ICH onset	To assess the association between the severity of white matter hyperintensities (WMH) in MRI with ICH volume and hematoma growth	ICH volume in MRI performed within 72 h of ICH onset (mean 37.6 h; SD 22.3) Hematoma growth between baseline CT Scan within 12 h (mean 6.1 h) and repeated CT Scan within 72 h (mean 29.8 h) of ICH onset	The severity of WMH (defined by an visually rated ordinal score based on the modified Schelten scale) was associated with large ICH volume (≥ 30 ml) in multivariable analysis controlled for other potential confounders (aOR 1.152; 95% CI, 1.035-1.282). The association between WMH score and hematoma growth (increase in ICH volume $\geq 30\%$ between baseline and follow up CT scan) was statistically nonsignificant in multivariable analysis (aOR 1.286; 95% CI, 0.978-1.692).	Source of funding: different types of personal governmental funding to some of the authors are reported Level of evidence III
AUTHOR: Smith et al. YEAR: 2002 JOURNAL: Neurology	Observational study (case-control study) from a single-center Cases: N = 26 patients with intracerebral hemorrhage (ICH) taking warfarin and with a positive history of ischemic stroke from consecutive ICH patients aged 55 yrs or older admitted to a single hospital between July 1994 and July 2000	To assess the association between risk of warfarin related ICH after ischemic stroke and clinical and radiographic characteristics	Warfarin related ICH	ICH cases had higher mean INR, a higher proportion of more than one previous stroke, and a higher proportion of carotid artery stenosis compared to controls in univariate analysis. Any leukariosis was detected in 92% of ICH cases and 48% of controls; mean grade of leukariosis (defined by an ordinal scale from 0 to 4 based	Anticoagulated patients from an outpatient anticoagulation therapy unit with various time periods after first or recurrent ischemic stroke with no history of ICH were chosen as controls. Most recent available CT scan from each participant was reviewed for leukariosis.

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Controls: N = 56 patients with a positive history of ischemic stroke and an available brain CT scan without a history of a ICH from a randomly selected list of 600 anticoagulated patients aged 60 yrs or older enrolled in an Anticoagulation Therapy Unit during the same time period			on van Swieten et al) was 2.23 (SD 1.3) in cases and 0.96 (SD 1.2) in controls. The relationship between ICH and leukariosis remained statistically significant in multivariable analysis controlled for other potential confounders (aOR 8.4; 95% CI, 1.4-51.5).	Source of funding: NIH grant Level of evidence: we propose to downgrade the level of evidence from Ia to Ib because of methodological constraints
AUTHOR: Lovelock et al. YEAR: 2010 JOURNAL: Stroke	Systematic review of published and unpublished data from cohort studies with stroke or TIA to compare presence of cerebral microbleeds in: Antithrombotic users v nonantithrombotic users with intra cranial hemorrhage (ICH) Antithrombotic users v nonantithrombotic users with ischaemic stroke (IS) or TIA ICH v ischaemic events stratified by antithrombotic use Search until Sep 2009, included studies with ≥ 10 subjects Results included 14 published and 6 unpublished cohort studies. 8 cohorts contributing half of subjects came from Asian populations	Pooled analysis of observational studies reporting the presence of MB by user / nonuser in treatment groups: warfarin, antiplatelets antithrombotics	Odds ratios and 95% CI in groups with vascular outcomes for the presence of MB at baseline Heterogeneity reported using chi-squared test.	1460 patients with ICH 3817 patients with IS / TIA MB were more frequent in ICH than IS / TIA in all treatment groups (OR and range): Nonantithrombotic users OR 2.8 range 2.3 - 3.5 Antiplatelet users OR 5.7 range 3.4 - 9.7 Warfarin users OR 8.0 range 3.5 - 17.8 Excess of MB in warfarin users v nonusers with ICH OR 2.7 (95% CI, 1.6 -4.4); p < 0.001 No difference in MB in warfarin users with IS / TIA O.R. 1.3 (95% CI, 0.9-1.7); p = 0.33 (p difference=0.01) Excess of MB in antiplatelet users v nonusers with ICH OR 1.7 (95% CI, 1.3-2.3); p < 0.001, and for antiplatelet	Systematic review with meta-analysis including unpublished data Authors note the following limitations: inconsistencies noted in scanning methods and classification of MB between studies; Limited data on warfarin users available; Comparisons were not adjusted for all possible confounders e.g. hypertension or previous stroke; Heterogeneity in analyses including the use of antiplatelets and antithrombotics. These points increase the risk of bias in the findings. Source of funding: UK MRC, Dunhill Medical Trust, Stroke Association UK, NIHR, Thames Valley Primary Care Research Partnership, Wellcome Trust, Scottish Funding Council, Chief Scientist's Office Scotland, Korean Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health Korea

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
				<p>users with IS / TIA OR 1.4 (95% CI, 1.2-1.7); p < 0.001 (p difference =0.25)</p> <p>Pooled follow up data (N=768 antithrombotic users) MB at baseline associated with increased risk of ICH. OR 12.1 (95%CI, 3.4-42.5); p < 0.001 but with high risk of heterogeneity in estimate p = 0.74.</p> <p>Authors suggest cautious interpretation of results until further data available.</p>	<p>Level of evidence: Downgrade level of evidence from Ia to Ib due to methodological constraints</p>
<p>AUTHOR: Debette et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: BMJ</p>	<p>Systematic review of published prospective longitudinal studies using MRI to test association of white matter hyperintensities (WMH) and risk of stroke, dementia and death (in adults in general population and hospital-based settings).</p> <p>Search until Nov 2009. Studies ≥ 50 subjects</p> <p>Detailed inclusion / exclusion criteria provided in appendix to paper; Studies only using CT were excluded.</p> <p>Results included 46 published studies 12 for stroke, 17 for dementia, 19 cognitive decline, 10 for mortality.</p>	<p>Prospective longitudinal studies where WMH are assessed by MRI</p>	<p>Hazard ratios and 95% CI of the risk of association between white matter hyperintensities and Stroke, Cognitive decline, Dementia, Death</p> <p>Reported overall and by subgroups – general population or high risk population</p> <p>Heterogeneous definitions across studies may cause some difficulties in combining studies.</p>	<p>46 studies, including subjects N =13,539 for stroke N = 8252 for cognitive decline N = 8803 for dementia N = 9788 for death</p> <p>Stroke, HR 3.3 (95% CI, 2.6-4.4) (I²= 28%) Based on 6 studies – general population (I²=0%), 3 studies high risk population (I²=53%)</p> <p>Cognitive decline, HR were not estimated</p> <p>Dementia, HR 1.9 (95% CI, 1.3-2.8)</p> <p>Death, HR 2.0 (95% CI, 1.6-2.7)</p>	<p>Systematic review with meta-analysis of selected studies</p> <p>Heterogeneity is reported in the pooled analyses, particularly for incident dementia and death and results should be interpreted with caution.</p> <p>Methods that excluded continuous measures of WMH from analyses may increase risk of selection bias.</p> <p>Authors reported that effects persisted when adjusted for vascular risk factors but that there is residual possibility of confounding.</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Meta-analyses were conducted when at least 3 studies existed.</p> <p>Only included studies where WMH were measured categorically not continuously.</p> <p>Analyses included comparisons using deep WMH and periventricular hyperintensities where data available</p>				<p>Source of funding: European Neurological Society, Fulbright grant, Bettencourt-Schueller and Lilly foundations</p> <p>Level of evidence: Downgrade level of evidence from 1a to 1b due to methodological constraints</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Connolly et al.</p> <p>YEAR: 2009</p> <p>JOURNAL: New England Journal of Medicine</p> <p>Erratum: Connolly SJ et al, 2010 New England Journal of Medicine</p>	<p>Multicenter RCT; three parallel groups; open label; blinded endpoint; noninferiority trial</p> <p>N = 18,113 adults with atrial fibrillation (documented on ECG at screening or ≤ 6 months beforehand) and at risk for stroke (at least one of the following: previous stroke, TIA or systemic embolism; ejection fraction < 40% in the last 6 months; heart failure NYHA class ≥ 2 in the last 6 months; age ≥ 75; or age 65-74 and treated diabetes, documented coronary artery disease, or treated hypertension)</p>	<p>Treatment with one of two fixed doses of dabigatran (110 mg or 150 mg twice daily) in a blinded fashion or with INR adjusted dose warfarin in a nonblinded fashion</p>	<p>Primary outcome: stroke or systemic embolism</p> <p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>Primary net clinical benefit outcome: composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death or major hemorrhage</p> <p>Follow up averaged 2.0 yrs (median).</p>	<p>Rates of primary outcome were 1.71% per year (p.y.) in the warfarin group compared with 1.54% p.y. in the dabigatran 110 mg group (p<0.001 for noninferiority; RR 0.90; 95% CI, 0.74-1.10) and 1.11% p.y. in the dabigatran 150 mg group (p<0.001 for noninferiority; RR 0.65; 95% CI, 0.52-0.81).</p> <p>Rates of Primary safety outcome were 3.57% p.y. in the warfarin group compared with 2.87% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.80; 95% CI, 0.70-0.93) and 3.32% p.y. dabigatran 150 mg group (RR 0.93; 95% CI, 0.81-1.07).</p> <p>Rates of net clinical benefit outcome was 7.91% p.y. in the warfarin group compared with 7.34% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.92; 95% CI, 0.84-1.01) and 7.11% in the dabigatran 150 mg group (RR 0.90; 95% CI, 0.82-0.99).</p>	<p>20% of included patients had a previous stroke or TIA; patients with severe disabling stroke within the previous 6 months or any stroke within the previous 14 d were excluded.</p> <p>After the original publication, a number of additional primary and safety outcome events were reported in an addendum in 2010; in the results section, the updated figures were reported where available.</p> <p>Source of funding: Boehringer-Ingelheim</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Diener et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: Lancet Neurology</p>	<p>Analysis of an previously published multicentre RCT (RE-LY trial); three parallel groups; open label; blinded endpoint</p> <p>Subgroup analysis limited to patients with atrial fibrillation (documented on ECG at screening or ≤ 6 months beforehand) and with previous history of stroke or TIA</p>	<p>Treatment with one of two fixed doses of dabigatran (110 mg or 150 mg twice daily) in a blinded fashion or with INR adjusted dose warfarin in a nonblinded fashion</p>	<p>Primary outcome: stroke or systemic embolism</p> <p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>Primary net clinical benefit outcome: composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death or major hemorrhage</p>	<p>Rates of primary outcome were 2.78% per year (p.y.) in the warfarin group compared with 2.32% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.84; 95% CI, 0.58-1.20) and 2.07% p.y. in the dabigatran 150 mg group (RR 0.75; 95% CI, 0.52-1.08).</p> <p>Rates of major bleeding were 4.15% p.y. in the warfarin group</p>	<p>Pre-specified secondary analysis of the 20% of patients included in the RE-LY trial who had a previous stroke or TIA; patients with severe disabling stroke within the previous 6 months or any stroke within the previous 14 d were excluded in the RE-LY trial.</p> <p>Source of funding: Boehringer-Ingelheim</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	N = 3623 patients, including those with previous history of stroke (N=2273) or TIA (N=1663) or both (N=313)		<p>Primary outcome: stroke or systemic embolism</p> <p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>Primary net clinical benefit outcome: composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death or major hemorrhage</p> <p>Follow up averaged 2.0 yrs (median).</p>	<p>compared with 2.74% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.66; 95% CI, 0.48-0.90) and 4.15% p.y. dabigatran 150 mg group (RR 1.01; 95% CI, 0.77-1.34).</p> <p>Rates of net clinical benefit outcome was 8.73% p.y. in the warfarin group compared with 7.12% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.81; 95% CI, 0.66-1.00) and 8.70% in the dabigatran 150 mg group (RR 1.01; 95% CI, 0.84-1.23).</p> <p>Test for interaction between patients with previous stroke or TIA and without were nonsignificant for the effects of both dabigatran doses compared to warfarin on the primary, the primary safety, and the primary net clinical benefit outcome.</p>	Level of evidence: Ib
<p>AUTHOR: Patel et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: New Engl. J Med.</p>	<p>Double-blind RCT of 14,264 patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) who were at increased risk for stroke</p> <p>Predefined primary noninferiority analysis, followed by superiority analysis if appropriate</p> <p>Parallel group study with double dummy medication / placebo</p> <p>Data collected from multiple sites 1178 sites across 45 countries</p>	<p>Rivaroxaban 20 mg once per day (or 15 mg once per day for selected patients with creatinine clearance of 30-49 ml/min) versus warfarin (dose adjusted with target INR range 2.0-3.0)</p>	<p>Primary outcomes: Efficacy (occurrence of stroke (ischaemic or hemorrhagic) or systemic embolism) and safety (occurrence of major bleeding and nonmajor clinically relevant bleeding)</p> <p>Major bleeding - clinically overt bleeding associated with any of the following: fatal outcome, involvement of a critical anatomic site (intracranial, spinal, ocular, pericardial, articular, retroperitoneal, or intramuscular with compartment</p>	<p>Occurrence of stroke or systemic embolism</p> <p><i>Per protocol, as-treated population</i> (N = 13,962): 188 events in rivaroxaban group (1.7% per year (p.y)); 241 events in warfarin group (2.2% p.y.) (HR 0.79; 95%CI, 0.66-0.96; p<0.001 for noninferiority)</p> <p><i>Safety, as treated population:</i> 189 events in rivaroxaban group (1.7% p.y); 243 events in warfarin group (2.2% p.y.) (HR 0.79; 95%CI, 0.65-0.95; p=0.02 for superiority)</p>	<p>About 54.8% of included patients had a previous stroke, systemic embolism or TIA.</p> <p>Efforts made to minimize bias with randomization, double-dummy delivery of intervention and double-blinding, blinded outcome assessors</p> <p>Protocol violation site's data removed; Few lost to follow up</p> <p>Groups appear balanced at baseline.</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Patients followed up at 1, 2 and 4 weeks and monthly thereafter until study completed</p> <p>3 analytical approaches: per protocol as treated; safety as treated; and intention to treat</p>		<p>syndrome), fall in hemoglobin concentration >2 g/dL, transfusion of >2 units of whole blood or packed red blood cells, or permanent disability</p> <p>Nonmajor clinically relevant bleeding - overt bleeding not meeting criteria for major bleeding but requiring medical intervention, unscheduled contact (visit or telephone) with a physician, temporary interruption of study drug, pain, or impairment of daily activities</p> <p>Follow up averaged 707 d (median).</p>	<p><i>Intention-to- treat population:</i> 269 primary outcome events (2.1% p.y.) among patients assigned to rivaroxaban and 306 (2.4% p.y.) among those assigned warfarin (HR 0.88; 95% CI, 0.75-1.03; p<0.001 for noninferiority; p=0.12 for superiority)</p> <p>Major and nonmajor clinically relevant bleeding 1475 events in the rivaroxaban group (14.9% p.y.) and 1449 events in the warfarin group (14.5% p.y.) (HR 1.03; 95% CI, 0.96-1.11; p=0.44)</p> <p>Major bleeding 395 events (3.6% p.y.) in the rivaroxaban group and 386 (3.4% p.y.) in the warfarin group (HR 1.04; 95% CI, 0.90-1.20; p=0.58)</p>	<p>Different doses combined in reported analysis groups for rivaroxaban and the paper does not provide clear information related to the different doses studied.</p> <p>Source of funding: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Granger et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: New Engl. J Med.</p>	<p>Double-blind, double-dummy trial of 18,201 patients with atrial fibrillation (documented 2 or more episodes of atrial fibrillation ≤ 12 months before enrolment by ECG) and at increased risk for stroke (at least one of the following: prior stroke, TIA, or systemic embolism; age of 75 yrs or older; heart failure ≤ 3 months or left ventricular ejection fraction of ≤ 40%; diabetes mellitus; or hypertension requiring pharmacologic treatment) assigned to receive apixaban or warfarin</p>	<p>apixaban 5 mg twice per day (or 2.5 mg twice a day for selected patients) versus warfarin (dose adjusted to keep in INR range 2.0 to 3.0)</p>	<p>Primary outcomes: Efficacy occurrence of stroke (ischaemic or hemorrhagic) or systemic embolism and Safety Major bleeding Secondary outcomes included: Efficacy: Death from any cause Safety: Composite of major and nonmajor clinically relevant bleeding ; any bleeding; other adverse events; liver function abnormalities Median duration of follow up</p>	<p>All based on ITT analysis (n=18,201) Primary outcomes: -efficacy - occurrence of stroke or systemic embolism 212 primary outcome events (1.27% per year) in patients assigned to apixaban and 265 (1.60% per year) in those assigned warfarin Hazard ratio (HR) with apixaban (HR 0.79; 95% CI, 0.66-0.95) P value (for Noninferiority p<0.001) (for Superiority p=0.01)</p>	<p>19.4% of included patients had a previous stroke, TIA or systemic embolism; patients with stroke ≤ 7 d or a need for aspirin at a dose of >165 mg a day or for both aspirin and clopidogrel were excluded.</p> <p>Efforts made to minimize bias with randomization, double-dummy delivery of intervention and double-blinding, blinded outcome assessors. Exclusively reporting intention to treat analysis with noninferiority study designs can lead to increased</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Predefined primary noninferiority analysis, followed by superiority analysis if appropriate</p> <p>Parallel group study with double dummy medication / placebo</p> <p>Data collected from multiple sites 1034 sites across 39 countries</p> <p>Intention to treat Analysis (ITT)</p>		1.8 yrs; up to 30 months reported in paper	<p>Safety – major bleeding 327 (2.13% p.y.) cases of major bleeding in the apixaban group and 462 (3.09% p.y.) in the Warfarin group</p> <p>Hazard ratio with apixaban (HR 0.69; 95% CI, 0.60-0.80 p<0.001)</p>	<p>risk of Type I error (see Piaggio et al. 2006).</p> <p>Groups appear balanced at baseline.</p> <p>Different doses combined in reported analysis groups for apixaban and the paper provides limited information related to the different doses of apixaban studied.</p> <p>Relevant subgroups are considered in analyses but when reporting stroke type, the authors collapse groups (e.g. hemorrhagic v ischaemic + “unknown”), thereby limiting the reporting.</p> <p>Source of funding: sponsored by Bristol-Myers Squibb and Pfizer.</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Eikelboom et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: Circulation</p>	<p>Analysis of a previously published multicentre RCT (RE-LY trial); three parallel groups; open label; blinded endpoint; noninferiority trial (Connolly et al 2009; see evidence table OAC 3-1)</p> <p>Analysis of the primary safety outcome major bleeding in different subgroups: age: < 75 and ≥ 75 yrs; gender; weight: < 50, 50-100, > 100kg; crea-clearance: < 50, 50-79, > 79 ml/min; usage of aspirin or PPI or amiodarone</p>	<p>Treatment with one of two fixed doses of dabigatran (110 mg or 150 mg twice daily) in a blinded fashion or with INR adjusted dose warfarin in a nonblinded fashion</p>	<p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>(Primary efficacy outcome: combined outcome of stroke or systemic embolism)</p> <p>Follow up averaged 2.0 yrs (median).</p>	<p>Rates of primary safety outcome were 3.57% p.y. in the warfarin group compared with 2.87% p.y. in the dabigatran 110 mg group (RR 0.80; 95% CI 0.70-0.93) and 3.32% p.y. dabigatran 150 mg group (RR 0.93; 95% CI, 0.81-1.07).</p> <p>significant treatment by age interaction:</p> <p>- for 110 mg v warfarin: < 75 yrs (1.89% v 3.04%; p<0.001) ≥ 75y (4.43% v 4.37 % p=0.89;</p>	<p>20% of included patients had a previous stroke or TIA; patients with severe disabling stroke within the previous 6 months or any stroke within the previous 14 d were excluded.</p> <p>Source of funding: Boehringer-Ingelheim</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	N = 18,113 adults with atrial fibrillation (documented on ECG at screening or ≤ 6 months beforehand) and at risk for stroke (at least one of the following: previous stroke, TIA or systematic embolism; ejection fraction < 40% in the last 6 months; heart failure NYHA class ≥ 2 in the last 6 months; age ≥ 75; or age 65-74 and treated diabetes, documented coronary artery disease, or treated hypertension)			<p>p<0.001 for interaction)</p> <p>- for 150 mg v warfarin: < 75 yr (2.12% v 3.04%; p=0.001) ≥ 75 yr (5.10% v 4.37%; p=0.07; p<0.001 for interaction)</p> <p>No significant interaction for the other subgroups (weight, creatinine clearance, usage of aspirin or PPI or amiodarone)</p>	
<p>AUTHOR: Hankey et al.</p> <p>YEAR: 2012</p> <p>JOURNAL: Lancet Neurol.</p>	<p>Analysis of a previously published trial ROCKET-AF: a double-blind RCT of 14,264 patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) who were at increased risk for stroke</p> <p>It featured a predefined primary noninferiority analysis, followed by superiority analysis if appropriate.</p> <p>Parallel group study with central randomization and double-dummy medication / placebo and independent blinded adjudication of events</p> <p>Data collected from multiple sites 1178 sites across 45 countries (Dec 2006 to June 2009)</p> <p>Patients followed up at 1, 2 and 4 weeks and monthly thereafter until study completed.</p>	<p>Rivaroxaban 20 mg once per day (or 15 mg once per day for selected patients with creatinine clearance of 30 – 49 ml/min) vs. warfarin (dose adjusted with target INR range 2.0 to 3.0)</p>	<p>Primary outcomes:</p> <p>Efficacy outcome was composite of stroke (ischaemic or hemorrhagic) or non- CNS systemic embolism.</p> <p>Safety outcome was occurrence of major bleeding and nonmajor clinically relevant bleeding.</p> <p>Follow up averaged 676 d (range 510-845 d) for patients with previous stroke or TIA and 745 (range 530-937 d) without (median).</p>	<p>Events per 100 person-years for the efficacy endpoint in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin (intention-to-treat population):</p> <p>- with previous stroke or TIA 2.79% in the rivaroxaban group v 2.96% in the warfarin group (HR 0.94; 95% CI, 0.77-1.16)</p> <p>- without previous stroke or TIA 1.44% in the rivaroxaban group v 1.88% in the warfarin group (HR 0.77; 95% CI, 0.58-1.01)</p> <p>Events per 100 person-years for the safety endpoint in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin (safety on treated population):</p> <p>- with previous stroke or TIA 13.31% in the rivaroxaban group v 13.87% in the warfarin group (HR 0.96; 95% CI, 0.87-1.07)</p>	<p>Efforts made to minimize bias with randomization, double-dummy delivery of intervention and double blinding, blinded outcome assessors.</p> <p>Few lost to follow up</p> <p>Different doses combined in reported analysis groups for rivaroxaban and the paper does not provide clear information related to the different doses studied.</p> <p>Authors advise caution around discontinuation of rivaroxaban due to increased time to reach therapeutic INR for those transitioned to Vit. K antagonists and increased primary event rates in the first month after discontinuation.</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Pre-specified secondary analysis of the N = 7468 (52%) of patients included in the Rocket-AF trial who had a previous stroke (n=4907) or TIA (N=2561)			- without previous stroke or TIA 16.69% in the rivaroxaban group v 15.19% in the warfarin group (HR 1.10; 95% CI, 0.99-1.21) Test for interaction between patients with previous stroke or TIA and without were non-significant for the effects of both rivaroxaban doses compared to warfarin on the primary, and the primary safety outcome.	Source of funding: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare Level of evidence Ib
AUTHOR: Easton et al. YEAR: 2012 JOURNAL: Lancet Neurology	Analysis of a previously published trial ARISTOTLE; a double-blind, double-dummy, trial of 18,201 patients with atrial fibrillation (AF) (documented 2 or more episodes of AF ≤ 12 months before enrollment by ECG) and at increased risk for stroke (at least one of the following: prior stroke, TIA, or systemic embolism; age of 75 yrs or older; heart failure ≤ 3 months or left ventricular ejection fraction of ≤ 40%; diabetes mellitus; or hypertension requiring pharmacologic treatment) assigned to receive apixaban or warfarin. Parallel group study with double-dummy medication / placebo Data collected from multiple sites 1034 sites across 39 countries	Apixaban 5mg twice a day (or 2.5 mg twice a day for selected patients) v warfarin (dose adjusted to keep in INR range 2.0 to 3.0)	Primary outcomes Efficacy outcome was the composite of stroke (ischaemic or hemorrhagic) or non-CNS systemic embolism (intention-to-treat population). Safety outcome was occurrence of major bleeding (on treatment population). Median duration of follow up 1.8 yrs (IQR 1.4 -2.3); up to 30 months reported in the main paper Granger et al. 2011.	Efficacy (Events per 100 person-years for patients treated with apixaban v warfarin) - with previous stroke or TIA 2.46% p.y. in the apixaban group v 3.24% p.y. in the warfarin group (HR 0.76; 95% CI, 0.56-1.03) - without previous stroke or TIA 1.01% p.y. in the apixaban group v 1.23% p.y. in the warfarin group (HR 0.82; 95% CI, 0.65-1.03) Safety Major bleeding, patients treated with apixaban v warfarin - with previous stroke or TIA (HR 0.73; 95% CI, 0.55-0.98) - without previous stroke or TIA (HR 0.68; 95% CI, 0.58- 0.80)	19.4% of included patients had a previous stroke, TIA or systemic embolism; patients with stroke ≤ 7 d or a need for aspirin at a dose of >165 mg a day or for both aspirin and clopidogrel were excluded. Efforts made to minimize bias with randomization, double-dummy delivery of intervention and double-blinding, blinded outcome assessors Different doses combined in reported analysis groups for apixaban and the paper provides limited information related to the different doses of apixaban studied.

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	Pre-specified secondary analysis of the N = 3436 (19%) of patients included in the ARISTOTLE trial who had a previous stroke (N=1826), TIA (N=956), both (N=301) or unknown type of previous ischemia (N=353)			Test for interaction between patients with previous stroke or TIA and those patients without this history were nonsignificant for apixaban compared to warfarin on the primary, and the primary safety outcome.	<p>Risk of selection bias as only 1.5% of patients with more severe residual stroke sequelae were included</p> <p>Source of funding: sponsored by Bristol-Myers Squibb and Pfizer</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Connolly et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: N Engl J Med</p>	<p>Multicentre RCT; parallel group; double blind</p> <p>N = 5599 patients 50 yrs or older with atrial fibrillation (documented ≤ 6months before enrollment or by ECG on screening) and at increased risk for stroke (at least one of the following: prior stroke or TIA; age of 75 yrs or older; treated hypertension; treated diabetes; heart failure NYHA class ≥ 2; left ventricular ejection fraction ≤ 35%; or documented peripheral artery disease) for whom vitamin K antagonist therapy was unsuitable (either already demonstrated or expected)</p>	<p>Treatment with apixaban (at a dose of 5 mg or 2.5 mg twice daily) or aspirin (between 81 to 324 mg daily in 1 - 4 x 81 mg tablets; the dose was selected at the discretion of the local investigator)</p> <p>A reduced dose of apixaban was used for patients meeting two of the following criteria: age 80 yrs or older, body weight of 60 kg or less, or a serum creatinine level of 1.5 mg per deciliter or higher.</p>	<p>Primary outcome: stroke or systemic embolism</p> <p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>Follow up averaged 1.1 yrs (mean).</p>	<p>Rates of primary outcome were 1.6% p.y. in the apixaban group compared with 3.7% p.y. in the aspirin group (HR 0.45; 95% CI, 0.32-0.62).</p> <p>Rates of primary safety outcome were 1.4% p.y. in the apixaban compared with 1.2% p.y. in the aspirin group (HR 1.13; 95% CI, 0.74-1.75).</p> <p>Rates of the composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, vascular death, or major bleeding were 5.3% p.y. in the apixaban compared with 7.2% p.y. in the aspirin group (HR 0.74; 95% CI, 0.60-0.90).</p>	<p>14% of included patients had a previous history of stroke or TIA.</p> <p>The study was terminated early because of a clear benefit in favor of apixaban.</p> <p>The analysis does not provide clear information related to the different doses of apixaban studied.</p> <p>Source of funding: Bristol-Myers Squibb and Pfizer</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Diener et al.</p> <p>YEAR: 2012</p> <p>JOURNAL: Lancet Neurology</p>	<p>Analysis of a previously published multicentre RCT (AVERROES trial); parallel group; double blind (Connolly et al 2011; see evidence table OAC 4-1)</p> <p>Subgroup analysis limited to patients with atrial fibrillation (documented on ECG at screening or ≤ 6months beforehand) and with previous history of stroke or TIA Analysis used intention to treat time to event approach.</p> <p>N = 764 patients, including those with</p>	<p>Treatment with apixaban (at a dose of 5 mg or 2.5 mg twice daily) or aspirin (between 81 to 324 mg daily in 1 - 4 x 81 mg tablets; the dose was selected at the discretion of the local investigator)</p> <p>A reduced dose of apixaban was used for patients meeting two of the following criteria: age 80 yrs or older, body weight of 60 kg or less, or a serum creatinine level of 1.5 mg per deciliter or higher.</p>	<p>Primary efficacy outcome: combined outcome of stroke or systemic embolism</p> <p>Primary safety outcome: major bleeding</p> <p>Follow up averaged 1.1 yrs (mean).</p>	<p>In the subgroup described here: Primary efficacy outcome: apixaban 10 events cumulative hazard 2.39% (95%CI, 1.17-4.90) per year, aspirin 33 events 9.16% (95%CI, 6.27-13.40) cumulative hazard per year. HR with apixaban 0.29 (95% CI, 0.15-0.60)</p> <p>Safety outcome. apixaban 14 events cumulative hazard per year 4.10 (95% CI, 2.36-7.10) Aspirin 11 events cumulative hazard per year 2.89 (95% CI, 1.42- 5.90) HR with apixaban 1.28 (95% CI, 0.58-2.82)</p>	<p>Pre-specified secondary analysis of the 14% of patients included in the AVERROES trial who had a previous stroke or TIA</p> <p>Limited by the small number of patients with a history of stroke or TIA, relatively small number of events and short duration of follow up</p> <p>The subgroup analysis should be interpreted in the context of the main study.</p> <p>The analysis does not provide clear information related to</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>previous history of stroke (N=492) or TIA (N=326) or both (N=54) Subjects were allocated to receive apixaban (N=390), or aspirin (N=374).</p> <p>Subgroups were older, had higher CHADS2 score and had a lower rate of hypertension than main study participants.</p>			<p>Test for interaction between apixaban v aspirin effect and presence or absence of history of stroke or TIA was nonsignificant for primary efficacy (p=0.17) and primary safety (p=0.73) outcomes.</p>	<p>the different doses of apixaban studied.</p> <p>Source of funding: Bristol-Myers Squibb and Pfizer</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 5

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Connolly et al.</p> <p>YEAR: 2009</p> <p>JOURNAL: Circulation</p>	<p>Post-hoc analysis of the multicenter RCT (ATHENA); placebo-controlled, double-blind, parallel group trial</p> <p>N = 4628 patients with persistent or paroxysmal atrial fibrillation or flutter and at least 1 additional risk factor for cardiovascular events, including: age 75 yrs or older, age 70 yrs or older with at least one of the following: hypertension, diabetes, prior stroke or TIA; left atrial enlargement; or depressed left ventricular ejection fraction</p>	<p>Treatment with either dronedarone (400 mg twice daily) or matching placebo</p>	<p>Outcome for this post-hoc analysis: occurrence of stroke</p> <p>Information on stroke was gathered from hospitalization records or from death reports; in addition, strokes not leading to hospitalization or death were identified by a blinded review of adverse event listings; information on acute coronary syndrome was collected from hospital and death report forms.</p> <p>Follow up averaged 21 (mean) months.</p>	<p>Rates of stroke were 1.2% p.y. in the dronedarone group and 1.8% p.y. in the placebo group (HR 0.66; 95% CI, 0.46-0.96; p=0.027).</p> <p>Rates of the composite of stroke, acute coronary syndromes or cardiovascular death were 3.8% p.y. in the dronedarone group and 5.5% p.y. in the placebo group (HR 0.68; 95% CI, 0.55-0.84; p<0.001).</p> <p>Multivariable Cox regression analysis adjusted for potential confounders showed an independent association of randomization to dronedarone with a decrease in the risk of stroke (aHR 0.64; 95% CI, 0.44-0.93; p=0.02) compared to placebo.</p>	<p>Post-hoc analysis of the ATHENA trial</p> <p>14% of included patients in the dronedarone group and 13% in the placebo group had a prior stroke or TIA.</p> <p>60% of the population received OAC at baseline.</p> <p>Mean CHADS2 score was 2.1 (SD 1.1) in the dronedarone group and 2.0 (SD 1.1) in the placebo group.</p> <p>Original primary outcome of the ATHENA trial was first occurrence of cardiovascular hospitalization or death of any cause.</p> <p>Source of funding: Sanofi-Aventis</p> <p>Level of evidence IIa</p>
<p>AUTHOR: Connolly et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: N Engl. J Med.</p>	<p>RCT double blind placebo controlled trial</p> <p>Patients with permanent atrial fibrillation (AF) for at least the previous 6 months and at least one of following risk factors:</p> <p>Coronary artery disease; previous stroke or TIA; symptomatic heart failure (HF); left ventricular ejection fraction < 40%; peripheral artery disease or combination of: (age>75yrs, hypertension + diabetes)</p>	<p>Dronedarone (400 mg twice daily)</p> <p>vs.</p> <p>Matching placebo</p> <p>Drugs that prolong QT interval were prohibited</p>	<p>Co-Primary outcomes:</p> <ol style="list-style-type: none"> Composite of (stroke, MI, systemic embolism or cardiovascular death) Unplanned hospitalization for cardiovascular cause or death <p>Secondary death from vascular causes, death from arrhythmia, recurrent hospitalization for cardiovascular causes, total nights in hospital for cardiovascular reasons, acute coronary syndrome, stroke or systemic embolism, hospitalization for HF, nonhospitalized HF,</p>	<p>3236 patients included</p> <p>Co-Primary outcome 1. Event rate 43 with dronedarone, 19 placebo HR 2.29 (95%CI, 1.34-3.94); p = 0.002</p> <p>Co-Primary outcomes 2. Event rate 127 with dronedarone, 67 placebo HR 1.95 (95%CI, 1.45-2.62); p < 0.001</p> <p>Deaths: 25 dronedarone, 13 placebo HR1.94 (95% CI, 0.99-3.79);</p>	<p>Design included features to reduce risk of bias.</p> <p>Trial was stopped on grounds of safety.</p> <p>Authors concluded dronedarone to be hazardous in patients with permanent AF and risk factors for vascular events.</p> <p>Study lacks power due to early termination.</p>

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Schlüsselfrage 5

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>Exclusions included: those with paroxysmal AF and implantable cardioverter -defibrillators</p> <p>Recruited from 489 sites in 37 countries. – July 2010 to July 2011 prior to trial being stopped</p> <p>All available data were included “ITT principle” - 2 patients had unknown vital status at end of study; Mean age 75.0 +/-5.9yrs, 35% women; scheduled interim analysis, pre-specified and post-hoc subgroup analyses conducted</p>	Digoxin could be prescribed with caution and monitoring	<p>all cause death. All outcomes (except HF) were adjudicated by blinded committee</p> <p>Follow up at day 7, day 30, after 4 months and 4 monthly thereafter.</p> <p>Median follow up was 3.5 months.</p>	<p>p = 0.049 Increased proportion of cardiovascular deaths, including those associated with arrhythmia in dronedarone group - which did not reach statistical significance Stroke: 23 dronedarone, 10 placebo, HR 2.32 (95% CI, 1.11-4.88); p = 0.02</p> <p>Unplanned hospitalization for cardiovascular causes 113 dronedarone, 59 placebo, HR 1.97 (95% CI, 1.44-2.70); p < 0.001 with significantly higher levels of HF in dronedarone group Significant increase in a variety of adverse events with dronedarone</p>	<p>Source of funding: Sanofi-Aventis</p> <p>Declarations of interest are provided by authors.</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Hohnloser et al.</p> <p>YEAR: 2009</p> <p>JOURNAL: Circulation</p>	<p>The ATHENA study a multicenter placebo controlled RCT conducted in 551 centers in 37 countries</p> <p>Randomization was stratified by center and presence of AF / flutter at time of randomization.</p> <p>Patients with persistent AF or flutter if they had at least one of the following: Age ≥ 70, arterial hypertension, diabetes, previous stroke, TIA or systemic embolism, left atrial diameter ≥ 50mm, left ventricular ejection fraction ≤ 40%</p> <p>Included 4628 patients</p>	Dronedarone 400 mg twice/d or placebo	<p>Primary outcome: First hospitalization due to cardiovascular events or death</p> <p>Secondary outcomes: Death from any cause, death from cardiovascular causes, first hospitalization due to cardiovascular events</p> <p>Mean follow up period 21 +/- 5 months</p>	<p>2301 assigned dronedarone 2327 assigned placebo</p> <p>Primary outcome: dronedarone 734 patients (31.9%), placebo 917 (39.4%) HR for dronedarone 0.76 (95% CI, 0.69-0.84)</p> <p>Death dronedarone 116 patients (5.0%), placebo 139 (6.0%) HR for dronedarone 0.84 (95% CI, 0.66-1.08)</p> <p>Cardiovascular death dronedarone 63 patients (2.7%), placebo 90 (3.9%) HR for dronedarone 0.71 (95% CI, 0.51-0.98)</p>	<p>Due to the overall mortality figures being lower than expected the trial protocol was amended during the study (excluding younger patients and reducing the requirement for additional risks in older patients). Rates of premature discontinuation of the study drug were high (30.2%). A significantly greater proportion of patients in the dronedarone group discontinued the study drug due to adverse events. Data collection, management and analysis performed by sponsor</p> <p>Source of funding: Sanofi-Aventis</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie – Schlüsselfrage 1

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Arima H et al.</p> <p>DATE PUBL: 2010</p> <p>JOURNAL: Journal of Hypertension</p>	<p>Nonpredefined analysis of data from the PROGRESS trial: a large multi-centre RCT of blood pressure lowering in patients with a history of cerebrovascular event (stroke or TIA but not SAH) within previous 5 yrs</p> <p>Comparison of 6105 subjects by origin (Asian N = 2335 v Western N = 3770)</p> <p>At baseline: Mean age Asia 61 yrs, West 66 yrs Women, Asia 28%, West 2% Hemorrhagic stroke Asia 17% West 7% Mean BMI > in West Mean patient follow up 3.9 yrs</p> <p>Intention to treat Analysis (ITT)</p>	<p>Participants in main trial were randomized to placebo v active treatment.</p> <p>Active treatment was: perindopril (4 mg/d) with addition of indapamide (2.5 mg/d; or 2 mg/d in Japan) where the study physician judged there to be no specific indication for, or contraindication to, treatment with a diuretic.</p> <p>4 week run-in period</p>	<p>Occurrence of total major vascular events (nonfatal stroke, nonfatal MI, or death due to any vascular cause), heart failure, death due to any vascular cause, total deaths, cognitive decline and dementia</p> <p>Reported by geographical region</p>	<p>Risk of major vascular events significantly reduced in both Western and Asian participants in the PROGRESS trial: - 38% (95% CI, 23%-49%) risk reduction in Asian, 20% (95% CI, 7%-31%) risk reduction in Western participants. NNT for major vascular events over 5 yrs was 15 (95% CI, 10 -26) in Asia and 28 (95% CI, 17-94) in Western participants.</p> <p>Risk of cause-specific vascular outcomes differ between Asian and Western subjects: Asians at higher risk of all stroke, hemorrhagic stroke and lacunar stroke; Western at higher risk of cardioembolic infarction, large artery infarction, major CHD event and heart failure.</p>	<p>Efforts made to reduce bias</p> <p>Baseline differences considered “unimportant” by authors</p> <p>Insufficient power to further examine Asian v Western groups for different regimens of active intervention</p> <p>Source of funding: sponsored by Servier, Health Research Council of New Zealand, National Health & Medical research Council Australia Conducted independently of sponsors, conflicts are declared</p> <p>Level of evidence Ib</p>
<p>AUTHOR: Thompson et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: JAMA</p>	<p>Meta-analysis of randomized controlled trials of anti-hypertensive treatment among persons with systolic BP < 140 mmHg or diastolic BP < 90 mmHg</p> <p>25 trials including 64,162 patients included in meta-analysis</p> <p>Mean age ranged 55 to 68 yrs across studies, 76% men</p> <p>Inclusion criteria varied, all required a history of Cardiovascular disease (CVD) with clinical evidence of MI,</p>	<p>Anti-hypertensive drug (variety of types including beta- blocker, ACEI, calcium channel blocker, angiotensin receptor blocker and diuretic) given for prevention of cardiovascular disease events in patients with systolic BP < 140 mmHg or diastolic BP < 90 mmHg vs. control</p> <p>Mean length of study duration ranged from mean length of 1.5 to 63 months.</p> <p>Quality of studies entered in</p>	<p>Fatal or nonfatal stroke</p> <p>Fatal or nonfatal MI</p> <p>Fatal or nonfatal congestive heart failure</p> <p>Composite CVD outcome</p> <p>CVD mortality</p> <p>All cause mortality</p> <p>Follow up mean approx 24 months (range 3 – 40 months)</p>	<p>Stroke</p> <p>1082 stroke events (fatal+ nonfatal types) in comparison including 21 872 subjects</p> <p>Those with intervention had pooled relative risk (RR) of 0.77 (95% CI, 0.61-0.98) for stroke compared to controls. Absolute risk reduction Per 1000 persons was -7.7 (95% CI, -15.2 - -0.3) for stroke</p> <p>Other RR 0.80 (95% CI, 0.69-0.93) for MI RR 0.85 (95% CI, 0.80-0.90) for composite CVD events RR 0.83 (95% CI, 0.69-0.99) for CVD</p>	<p>Systematic review and meta-analysis with some features likely to reduce the risk of bias.</p> <p>Included combination of heterogeneous studies for certain relevant outcomes, limited data on event rates and reported risk of publication bias for studies of stroke mean results should be interpreted with caution.</p> <p>Source of funding: National Heart Lung Blood Institute, NIH US. Tulane University's Research</p>

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie – Schlüsselfrage 1

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
	<p>congestive heart failure (CHF) coronary artery disease or stroke and in some cases Type II diabetes</p> <p>Predefined subgroup analyses and sensitivity analyses reported</p>	<p>meta-analysis was generally considered to be high.</p>		<p>mortality</p> <p>Heterogeneity is reported in summary statistics – most notable for combined outcome of fatal or nonfatal stroke ($I^2 = 61.9\%$).</p> <p>Event rates were estimated for some studies and were not available for others.</p> <p>Results sensitive to exclusion of individual studies for the outcome of stroke</p>	<p>Enhancement Fund Louisiana</p> <p>Due to the constraints above we propose to downgrade the study from Level of evidence Ia to Level Ib.</p>

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie – Schlüsselfrage 2

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Ovbiagele et al.</p> <p>YEAR: 2011</p> <p>JOURNAL: JAMA</p>	<p>Post-hoc observational analysis of multicentre RCT – PROfESS including 20,330 recent (<120d) noncardioembolic ischaemic stroke patients > 50 yrs (those 50 to 54yrs had at least 2 additional vascular risk factors), from 695 centers in 35 countries (between 2003–2006). Mean time to randomization 15 d, Followed up for 2.5 yrs</p> <p>Factorial design used to compare groups in post-hoc analysis- Categorized by mean (post baseline) in-trial SBP (mmHg)</p> <p>Very low normal (VLN) (<120) Low normal (LN) (120 to <130) High normal (HN) (130 to <140) High (H) (140 to <150) Very high (VH) (>150)</p> <p>Patients with severe disability were excluded.</p> <p>All available data were included “ITT principle” but 2 subjects excluded</p> <p>Mean age 66.1 +/-8.6yrs, 36% women</p>	<p>Aspirin+ extended release dipyridamole vs. clopidogrel</p> <p>and</p> <p>telmisartan vs. placebo</p> <p>Patients received medication for BP control at the discretion of the investigators.</p>	<p>Primary outcomes: Recurrence of stroke (any type)</p> <p>Secondary Fatal stroke, fatal & nonfatal MI, death from vascular causes, death from all cause and composite outcome of stroke, MI or vascular death</p> <p>Evaluations at discharge from hospital or clinic visit at 1 week, 1 month, 3 month, 6 month and 6 monthly thereafter. Primary outcome and first of secondary outcomes judged by blinded committee.</p> <p>Follow up mean approx 2.5 yrs (range 1.5 to 4.4yr) SBP data up to the first event (stroke, MI, death) were used.</p>	<p>2332 patients included % rates (95%CI) for recurrent stroke</p> <p>VLN 8.0% (6.8-9.2) LN 7.2% (6.4-8.0) HN 6.8% (6.1-7.4) H 8.7% (7.9-9.5) VH 14.1% (13.0-15.2)</p> <p>Risk of all stroke (adjusted HR (95% CI) with High Normal range as reference) For primary outcome VLN 1.29 (1.07-1.56) LN 1.10 (0.95-1.28) H 1.24 (1.07-1.41) VH 2.08 (1.83-2.37)</p> <p>For secondary outcomes VLN 1.31 (1.13-1.52) LN 1.16 (1.03-1.31) H 1.24 (1.11-1.39) VH 1.94 (1.74-2.16) Authors report increased risk of recurrent stroke in the very low normal, high and very high SBP groups for this population.</p>	<p>Post-hoc analysis with risk of confounding, a number of prognostic factors were controlled for in multivariate analyses.</p> <p>Methodological limitations (e.g. “in office” BP measurement, exclusion of some patient groups) may limit generalizability of results.</p> <p>Source of funding: Boehringer-Ingelheim supported the PROfESS trial and sponsored the current study.</p> <p>Declarations of interest are provided by authors.</p> <p>Level of evidence IIb</p>

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie – Schlüsselfrage 3

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHOR: Cushman et al.</p> <p>YEAR: 2010</p> <p>JOURNAL: N Engl. J Med</p>	<p>Multicenter RCT (ACCORD); double two-by-two factorial, parallel treatment trial; all participants randomized to intensive or standard glycemic control; participants were also randomly assigned to either simvastatin plus fenofibrate or simvastatin plus placebo (ACCORD lipid trial) or to either intensive or standard blood pressure control (ACCORD blood pressure trial); ACCORD blood pressure trial was a nonblinded trial</p> <p>N = 4733 patients with type II diabetes and a glycated hemoglobin level of 7.5% or more; age 40 yrs or older with a positive history of cardiovascular disease or 55 yrs or older with anatomical evidence of atherosclerosis, albuminuria, left ventricular hypertrophy, or at least two additional cardiovascular risk factors; systolic blood pressure between 130 and 180; with three or less antihypertensive medications</p>	<p>Intensive therapy targeting systolic blood pressure values < 120 mmHg or standard therapy targeting systolic blood pressure values < 140 mmHg</p>	<p>Primary outcome: composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death</p> <p>Secondary outcome included among others: any stroke; nonfatal stroke</p> <p>Follow up averaged 4.7 yrs.</p>	<p>Rates of primary outcome were 1.87% per year (p.y.) in the intensive-therapy group and 2.09% p.y. in the standard-therapy group (HR 0.88; 95% CI, 0.73-1.06; p=0.20).</p> <p>Rates of prespecified secondary outcome any stroke were 0.32% p.y. in the intensive-therapy group and 0.53% p.y. in the standard-therapy group (HR 0.59; 95% CI, 0.39-0.89; p=0.01) and of nonfatal stroke 0.30% p.y. in the intensive-therapy group and 0.47% p.y. in the standard-therapy group (HR 0.63; 95% CI, 0.41-0.96; p=0.03).</p> <p>Serious adverse events attributed to blood pressure medications occurred in 3.3% in the intensive-therapy group and in 1.3% in the standard-therapy group (p<0.001).</p>	<p>33.7% of included patients had a previous cardiovascular event; the proportion of patients with previous stroke or TIA is not reported.</p> <p>Source of funding: National Heart, Lung and Blood Institute</p> <p>Level of evidence Ib</p>

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie – Schlüsselfrage 4

Source	Design and participants	Intervention	Outcomes	Results	Quality and comment, source of funding
<p>AUTHORS: Turan et al.</p> <p>YEAR: 2007</p> <p>JOURNAL: Circulation</p>	<p>Observational (cohort) analysis based on participants of a multicenter, parallel group, double-blind RCT</p> <p>N = 567 patients included with a TIA or a nondisabling stroke within 90 d before randomization that was attributable to a 50% to 99% stenosis of a major intracranial artery (carotid, middle cerebral, vertebral or basilar artery), that was angiographically verified</p> <p>Averaged blood pressure over the entire study period and risk of ischemic stroke during follow up were investigated.</p>	<p>To assess association between blood pressure levels and risk of stroke in patients with intracranial stenosis</p> <p>Averaged blood pressure divided into mean systolic blood pressure (SBP) (<120, 120 -139, 140-159 and ≥ 160 mmHg) and mean diastolic blood pressure (DBP) (<80, 80-89, ≥ 90 mmHg)</p> <p>Elevated blood pressure during the study was managed by the study neurologist and the patients' primary care physicians following established guidelines.</p>	<p>Primary outcomes: risk of ischemic stroke in any vascular territory and within the vascular territory of the stenotic artery</p> <p>Follow up averaged 1.8 yrs (mean).</p>	<p>Elevated mean SBP (p=0.0008; highest versus lowest SBP category: aHR 4.6; 95% CI, 1.3-16.2) and mean DBP (p=0.017; highest versus lowest DBP category: aHR 4.6; 95% CI 2.1-10.4) were associated with increased risk of any ischemic stroke after adjustment for potential confounders.</p> <p>Elevated mean SBP (p=0.0002; highest versus lowest SBP category: aHR 3.9; 95% CI, 1.1-14.1) and mean DBP (p=0.04; highest versus lowest DBP category: aHR 5.1; 95% CI 2.1-12.4) were associated with increased risk of stroke within the vascular territory of the stenotic artery after adjustment for potential confounders.</p>	<p>Secondary analysis of the primarily negative WASID trial originally comparing the treatment with aspirin or warfarin; patients with tandem extracranial stenosis, cardiac source of embolism or uncontrolled hypertension (systolic blood pressure > 180 mmHg or diastolic blood pressure 115 mmHg) were excluded; no randomized allocation of the antihypertensive treatment regimen</p> <p>Source of funding: National Institutes of Health; Investigator-initiated</p> <p>Level of evidence IIa</p>

Anhang II: Empfehlungen und Statements der Leitlinie mit Empfehlungsgrad, Evidenzebenen und Abstimmungsergebnissen

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Empfehlung 1.1 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	21/21 2 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.2 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit ASS (allein oder in Kombination mit verzögert freisetzendem Dipyridamol) oder Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.</p>	Empfehlungsgrad A	Evidenzebene Ib Leitlinienadaption (SIGN 2008)	20/20 3 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.3 Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden.</p>	Empfehlungsgrad A	Evidenzebene Ia	23/23
<p>Statement 1.4 Dosierungen zwischen 50 und 1600 mg sind wirksam.</p>		Evidenzebene Ia	16/18 5 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.5 ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden.</p>	Empfehlungsgrad A	Evidenzebene Ia	21/23 (Stichwahl 14/21, 2 Enthaltungen)
<p>Statement 1.6 Das Risiko schwerwiegender und tödlicher Blutungen nimmt ab einer Dosis von ASS von über 150 mg zu.</p>		Leitlinienadaption (Australia 2010)	21/23

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Empfehlung 1.7 Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden.</p>	Empfehlungsstärke für ASS 100 mg (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B)	modifizierte Leitlinienadaption (Australia 2010)	14/19 4 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.8 Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach ischämischem Schlaganfall, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stentimplantation haben.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	17/19 4 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.9 Die Sekundärprophylaxe mit ASS soll innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem klinischen Verdacht eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA und nach dem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	21/23
<p>Empfehlung 1.10 Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die aufgrund einer Schluckstörung nicht in der Lage sind, ASS oral aufzunehmen, kann alternativ eine Verabreichung über eine nasogastrale Sonde oder parenteral als intravenöse Infusion oder Injektion appliziert werden.</p>	Empfehlungsgrad 0	Evidenzebene IV	21/22 1 Enthaltung
<p>Statement 1.11 Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Durchführung eines TFH-Funktionstests rechtfertigen.</p>			22/22 1 Enthaltung
<p>Empfehlung 1.12 Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte erneut evaluiert werden.</p>	Good clinical practice	modifizierte Leitlinienadaption (Australia 2010)	22/22 1 Enthaltung (Stichwahl 9/17, 6 Enthaltungen)

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Empfehlung 1.13 Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit vorangegangenem abgeheilten gastrointestinalen Ulkusleiden kann die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern durch eine Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) begleitet werden.</p>	Empfehlungsgrad 0	Evidenzebene IV	18/19 4 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.14 Die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern soll dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder im Verlauf sich eine Indikation zur Antikoagulation ergibt.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	21/21 2 Enthaltungen
<p>Empfehlung 1.15 Aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen von zur Sekundärprophylaxe verordneten Thrombozytenfunktionshemmer allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen.</p>	Good clinical practice		22/22 1 Enthaltung
<p>Empfehlung 2.1 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Statin behandelt werden.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	20/20 3 Enthaltungen
<p>Empfehlung 2.2 Patienten mit Hirnblutungen sollten nur unter Abwägen von Risiko und Nutzen mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt.</p>	Empfehlungsgrad B	Leitlinienadaption (Australia 2010)	15/19 4 Enthaltungen

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Statement 2.3 Es liegt für die Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin keine direkte Evidenz vor, welche Zielwerte (insbesondere welche LDL-Cholesterinwerte) angestrebt werden sollen.</p>			<p>21/21 2 Enthaltungen</p>
<p>Empfehlung 2.4 Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien sollte auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin ein LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl (<2,6 mmol/L) angestrebt werden.</p>	Good clinical practice	Leitlinienadaption (Spain 2009)	<p>21/22 1 Enthaltung (Stichwahl: 8/20, 3 Enthaltungen)</p>
<p>Empfehlung 2.5 Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, die bereits mit einem Statin behandelt werden, soll die Statingabe fortgeführt werden. Gegebenenfalls kann das Medikament per Magensonde verabreicht werden.</p>	Empfehlungsgrad A Good clinical practice	Evidenzebene Ib Leitlinienadaption (SIGN 2008) Expertenkonsens	<p>19/20 3 Enthaltungen</p>
<p>Empfehlung 2.6 Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimibe sollen bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.</p>	Good clinical practice		<p>20/21 2 Enthaltungen</p>
<p>Statement 2.7 Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Nikotinsäurederivaten, Fibraten oder Ezetimiben, jeweils allein oder in Kombination mit Statin, liegt für Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA keine oder keine einheitliche Evidenz vor.</p>			<p>20/21 2 Enthaltungen</p>
<p>Empfehlung 3.1 Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.</p>	Empfehlungsgrad A	Leitlinienadaption (Australia 2010)	<p>21/22 1 Enthaltung</p>

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Empfehlung 3.2 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.</p>	Good clinical practice		<p>14/17 6 Enthaltungen (Stichwahl 10/17, 6 Enthaltungen)</p>
<p>Empfehlung 3.3 Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.</p>		Evidenzebene Ib	<p>20/22 1 Enthaltung</p>
<p>Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.</p>	Empfehlungsgrad B	Evidenzebene Ib	<p>22/22 1 Enthaltung</p>
<p>Statement 3.4 Sturzgefahr per se ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.</p>		Evidenzebene III	<p>22/22 1 Enthaltung</p>
<p>Statement 3.5 Eine orale Antikoagulation bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz und Vorhofflimmern ist gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet ist.</p>		Evidenzebene III	<p>21/22 1 Enthaltung</p>
<p>Statement 3.6 Eine schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von zerebralen Blutungskomplikationen bei einer oralen Antikoagulation. Mit dieser Feststellung ist keine Aussage über den Nettonutzen einer oralen Antikoagulation bei diesen Patienten getroffen.</p>		Evidenzebene III	<p>16/17 6 Enthaltungen</p>
<p>Die zerebrale Mikroangiopathie sollte für die Mehrheit der Patienten keine Kontraindikation darstellen.</p>		Evidenzebene III	<p>9/15 8 Enthaltungen</p>

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>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.</p>		Evidenzebene Ib	20/20 3 Enthaltungen
<p>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.</p>		Evidenzebene Ib	14/16 7 Enthaltungen
<p>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.</p>		Evidenzebene Ib	16/18 5 Enthaltungen (Stichwahl 14/16, 7 Enthaltungen)
<p>Statement 3.9 Die Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren mit denen in der Gesamtstudie jeweils vereinbar.</p>		Evidenzebene Ib	15/16 7 Enthaltungen
<p>Empfehlung 3.10 Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.</p>	Empfehlungsgrad A	Evidenzebene Ib	siehe Empfehlung 3.1
<p>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.</p>	Empfehlungsgrad B	Evidenzebene Ib	10/17 6 Enthaltungen (Stichwahl: 10/19 4 Enthaltungen)

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>Empfehlung 3.11 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.</p> <p>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.</p>	Good clinical practice		20/20 3 Enthaltungen (Stichwahl: 12/17, 6 Enthaltungen)
<p>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.</p>	Empfehlungsgrad B	Evidenzebene Ib	8/15 8 Enthaltungen
<p>Alternativ zu Apixaban können in dieser Konstellation auch Dabigatran oder Rivaroxaban eingesetzt werden.</p>	Good clinical practice		10/14 9 Enthaltungen
<p>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).</p>	Good clinical practice		siehe Empfehlung 3.2

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
<p>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.</p>		Evidenzebene Ib	13/17 6 Enthaltungen
<p>Empfehlung 3.14 Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mittels Antiarrhythmika ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes oder eines Schlaganfalls nicht überlegen.</p>	Good clinical practice		18/18 5 Enthaltungen
<p>Es sollte keine Behandlung mit Antiarrhythmika erfolgen, soweit sie nicht aus anderem Grund (kardiologische Indikation, z.B. aufgrund eines tachykarden Vorhofflimmerns) notwendig ist.</p>	Good clinical practice		20/20 3 Enthaltungen
<p>Empfehlung 4.1 Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit arterieller Hypertonie sollen langfristig antihypertensiv behandelt werden.</p>	Empfehlungsgrad A	Evidenzebene Ia modifizierte Leitlinien- adaption (Australia 2010)	23/23
<p>Empfehlung 4.2 Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden.</p>	Good clinical practice		21/21 2 Enthaltungen
<p>Empfehlung 4.3 Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: Der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.</p>	Good clinical practice		23/23

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Zustimmung
Empfehlung 4.4 Werte < 120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden.	Good clinical practice		20/20 3 Enthaltungen
Empfehlung 4.5 Grundsätzlich sollen bei der Festlegung der Zielblutdruckwerte die individuellen Gegebenheiten und Beschwerden des Patienten sowie die Begleiterkrankungen in die Entscheidung einbezogen werden. Eine Festlegung des Zielblutdrucks ist deshalb immer individuell vorzunehmen.	Good clinical practice		22/23
Empfehlung 4.6 Bei Patienten mit Diabetes, die einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben, sollten als Zielkorridor für eine antihypertensive Therapie systolische Werte von 120 bis < 140 mmHg und diastolische Werte von 70 bis < 90 mmHg angestrebt werden.	Good clinical practice		15/16 7 Enthaltungen
Statement 4.7 Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit intrakraniellen Stenosen ≥ 50% sind höhere Blutdruckwerte mit einem größeren Schlaganfallrezidivrisiko assoziiert als niedrige Blutdruckwerte.		Evidenzebene IIa	21/22 1 Enthaltung



Erklärung über Interessenkonflikte

Leitlinie

Sekundärprävention des Schlaganfalls

AWMF-Registernummer 030/133

zu Händen

Prof. Dr. Peter U. Heuschmann

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z.B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z.B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb der **letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z.B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Anhang IV: Angabe von Interessenkonflikten der Mitglieder der Leitliniengruppe für die Jahre 2008–2012

Die aktuelle Version vom 25.09.2012 deckt somit den gesamten Zeitraum der Leitlinienentwicklung und deren Konsentierung ab.

Leitlinie: S3-L „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ Registernr: 030-133

	J Röther	M Endres	HC Diener	M Hänsel	EB Ringelstein
1 Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Advisory Boards: Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Pfizer	Boehringer Ingelheim, Bayer HealthCare, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, MSD, Pfizer	Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin- Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, Roche, 3M Medica, Menarini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, Sanofi-Aventis, St. Jude Medical, Weber & Weber	nein	Boehringer Ingelheim, Sygnis, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi- Aventis, Solvay, Bayer Vital, M's Science, Servier, UCB, Trommsdorff
2 Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Boehringer Ingelheim, Sanofi- Aventis, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Pfizer	Boehringer Ingelheim, Bayer HealthCare, Sanofi-Aventis, Pfizer, Berlin- Chemie, Novartis, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Desitin, Eisei, Ever, GlaxoSmithKline, MSD, Takeda, Trommsdorff	Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin- Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica , Menarini, Minster,	nein	Boehringer Ingelheim, Sygnis, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi- Aventis, Solvay, Bayer Vital, M's Science, Servier, UCB, Trommsdorff

				MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, Sanofi-Aventis, St. Jude Medical, Weber & Weber		
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Sanofi-Aventis, AstraZeneca DFG (Exzellenzcluster NeuroCure; SFB TR 43; KFO 247, KFO 213), BMBF (Centrum für Schlaganfallforschung Berlin), EU (Eustroke, ARISE, WakeUp), Volkswagen Stiftung (Lichtenberg Programm), Corona Stiftung	Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag und Pfizer, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU)	nein	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	DGN, DSG	DGN	DEGAM	DGN, DSG
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Asklepios Klinik Altona	Charité Berlin	Universitätsklinikum Essen	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf	Universitätsklinikum Münster

**S3-Leitlinie: „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

	R. Veltkamp	C. Gerloff	M. Dichgans	R. Kolloch	R. Nau	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Bayer, Boehringer, Ingelheim, BMS/Pfizer, Roche Diagnostics	Boehringer, Ingelheim, UCB, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Lundbeck, Bayer, Vital, EBS, Silk Road Medical	Bayer Vital, Boehringer, Ingelheim, Biologische Heilmittel Heel, Bristol-Myers Squibb	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Bayer, Boehringer, Ingelheim, BMS/Pfizer, Sanofi-Aventis, Apoplex Technologies, Roche Diagnostics, Georg Thieme Verlag	Boehringer, Ingelheim, Bayer Vital, Pfizer, Sanofi-Aventis	Bayer Vital, Boehringer, Ingelheim Pharma, Biologische Heilmittel Heel, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Sanofi-Aventis, Shire, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Georg Thieme Verlag, UpToDate, W. Kohlhammer GmbH	Daiichi Sankyo, Novartis, Menarini, Boehringer, Ingelheim, Berlin-Chemie, Servier, MSD	Pfizer
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Bayer, Boehringer, Ingelheim, Apoplex Technologies	nein	Stiftung zur Erforschung der Vasculären Demenz, Jackstädt Stiftung, Corona Stiftung, Leducq Foundation, DZNE, BMBF, DLR, EU, Bayer Vital, Eisai Medical Research Inc., Eisai Ltd., Essex Pharma, Ferrer Internacional, Sanofi-Aventis,	nein	Vasopharm
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	Bayer, Pfizer
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein

7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGN, DSG, ESO	DGB, Vorstand BDN	DGN, DSG	BDI, DGIM	DGG, DGN
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitäts- klinikum Heidelberg	Universitäts- klinikum Hamburg Eppendorf	LMU München	Evangelisches Krankenhaus Bielefeld	Ev. KH Göttingen Weende

**S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

		S. Hohnloser	M. Moser	I. Wellwood	R. Lobmann	K. Kessler
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wissenschaftlicher Berater von Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb	Berater von Bayer HealthCare, Lilly / Daiichi Sankyo	nein	Lilly	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Speaker's bureau of Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Cardiome, St. Jude Medical	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, The Medicines Company, Pfizer, Bayer HealthCare, Lilly, Daiichi Sankyo	nein	Novartis, Lilly, MSD, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Bayer, Berlin-Chemie	Desitin
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	Mediq Direct, Novartis, Lilly	Boeringer Ingelheim, Biogen Idec, Novartis
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	Bayer	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ESC Guidelines Atrial Fibrillation	DGK, GTH, DGIM	nein	ADA, EASD, DFSG (AG Fuß), DDG (AG Neuropathie) DDG	BDN

8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	J.W. Goethe Universität, Frankfurt	Universitätsklinik Freiburg, Universitätsherz-zentrum Freiburg-Bad Krozingen	Charité Berlin	Klinikum Stuttgart - Bürgerhospital	Neurocentrum am Kreiskrankenhaus Grevenbroich

**S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

	J. Schrader	P. Lyrer	T. Hohlfeld	M. Jauß	M. Grond	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Novartis, Sanofi-Aventis	Teilnahme an nationalen Advisory Boards Actilyse Boehringer Ingelheim, 2009-2010; Teilnahme an nationalen und internationalen Advisory Boards Boehringer Ingelheim direkte Thrombininhibitor 2011-12, Teilnahme national Advisory Board Orale Faktor Xa-Hemmer Bayer 2011-12	Sanofi-Aventis DSMB Amplatzer Prima Studie; Novartis (START Studie)	Advisory Board: Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Bayer Vital, Pfizer, BMS, Daiichi-Sankyo, Boston Scientific	
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vorträge Servier, Sanofi-Aventis	nein	Sanofi-Aventis, Bayer-Schering, MSD, Daiichi-Sankyo	Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Bayer Vital, BMS, Lundbeck, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Boston Scientific, Novartis
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Studienfinanzierung Novartis, Sanofi-Aventis	Local principal investigator PERFORM 2009, Local principal investigator RELY-Studie, RELYABLE 2009-2012	Studienfinanzierung Bayer Schering	Studienfinanzierung Sanofi-Aventis	Studienfinanzierung Sanofi-Aventis
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Pfizer	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein

7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Hochdruckliga	ja	nein	DSG, DGN	DSG, DGN
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	St.- Josefs-Hospital Cloppenburg	Universitätsspital Basel	Universitäts- klinikum Düsseldorf	Ökumenisches Hainich Klinikum	Kreisklinikum Siegen

**S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

	R. Püllen	J. Fiehler	E. Reinhardt	P. Heuschmann	M. Olma	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Beratertätigkeit bei Vifor Pharma	Codman, Stryker, Sequent Medical, MicroVention	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	MSD, Merz, Bayer	Boston Scientific, ev3, Micrus, Codman, Covidien, Stryker, Bracco, Bayer	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Codman	nein	BMBF, EU, SDSH, Charité	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	BDI, DGG	DGNR, BDNR, ESMINT, ESNR	nein	DSG, ESO, DGK, ESC, DGEpi	nein

8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Agaplesion Frankfurter Diakoniekliniken gAG	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf	SHG SSB e.V.	Charité Berlin, Julius Maximilian Universität, Würzburg	Charité Berlin

**S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

	M. Wagner	W. Daniels	J. Willeit	T. Neumann-Häfelin	P. Ringleb	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Advisory Board: Bayer	nein	Advisory Board: Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, AstraZeneca, Pharm-Allergan	Beratertätigkeit Merck Serono	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Honorare für Vortragstätigkeiten: Boehringer Ingelheim, MSD, Bayer Takeda Pharma	Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Micrus Endovascular, Trommsdorff, GlaxoSmithKline, Novartis	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Ferrer, Paion, Lilly
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Standortagentur Tirol	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	Dr. Gnahn, Ebersberg	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	SDSH	nein	OEGSF	DGN, DSG, DGNI	DSG, ESO, DGN, DEGUM

8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	Universitäts- klinikum Heidelberg
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Stiftung deutsche Schlaganfall-Hilfe	Keine Angabe	BMW, Medizinische Universität Innsbruck	Klinikum Fulda	Universitäts- klinikum Heidelberg

**S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“
Registernr: 030-133**

	H.H. Eckstein	W. Weiss	W. Döhner	G. Deuschl	U. Laufs	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Actelion	Vifor Pharma, BRAHMS AG	TEVA, Pfizer, Novartis, Sapiens (alle wegen Parkinson-Studien)	Boehringer Ingelheim, Bayer, Roche, MSD
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Maquet	MSD, Actelion, Sanofi-Aventis, Novartis	Sanofi-Aventis, Vifor Pharma, Nutricia A/S, Bristol-Myers Squibb	TEVA, Medtronic, Lundbeck	Im Zeitraum der letzten 5 Jahre Honorare von den meisten großen pharma-zeutischen Unternehmen in D; keine bezahlten Autorenschaften
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Maquet	Verschiedene Firmen, keine Schlaganfallforschung	Vifor Pharma, Michels Kliniken, DFG, BMBF	Medtronic: Co-sponsoring der DFG geförderten EARLYSTIM-Studie (Parkinson)	DFG, EU, Dt. Stiftung für Herzforschung, Zuwendung der Universität des Saarlandes, d.h. indirekte Zuwendungen. Keine direkten Zuwendungen
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGG, DGCH, BDC, DGA, DEGUM	DGA	DGK, DGIM, ESC, DGEM, HFA; SCWD	DGN, DSG, International Movement Disorder Society	DGK, DGFF, DGIM

8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Klinikum rechts der Isar der TU München	Universitätsklinikum Dresden	Charité Berlin	Christian-Albrechts-Universität Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Universitätsklinikum des Saarlandes

Anhang V: Suchstrategien

Die im Folgenden aufgeführten Suchstrategien wurden, unter Verwendung von Medial Subject Headings (MeSH/) und Freitext-Begriffen (.mp.), für die MEDLINE (Ovid)-Literaturrecherche verwendet und für die Literatursuche in anderen Datenbanken entsprechend angepasst.

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer - Schlüsselfrage 1

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. heart infarction/ 2. death/ 3. cerebrovascular accident/ 4. transient ischemic attack/ 5. brain ischemia/ 6. brain infarction/ 7. antithrombotic agent/ 8. 1 or 2 or 3 9. 3 or 4 or 5 or 6 10. placebo/ 11. 7 and 8 and 9 and 10 12. limit 11 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 -2011") 13. limit 11 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 -2011")
Suchtreffer	84
Abstract-Konsens	2
Volltext-Konsens	1

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer - Schlüsselfrage 2

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. clopidogrel/ 2. acetylsalicylic acid/ 3. heart infarction/ 4. death/ 5. cerebrovascular accident/ 6. transient ischemic attack/ 7. brain ischemia/ 8. brain infarction/ 9. 3 or 4 or 5 10. 5 or 6 or 7 or 8 11. 1 and 2 and 9 and 10 12. limit 11 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2008 -2011") 13. limit 11 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2008 -2011")
Suchtreffer	278
Abstract-Konsens	3
Volltext-Konsens	3

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 3

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. acetylsalicylic acid 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack/ 6. heart infarction/ 7. death/ 8. 2 or 3 or 4 or 5 9. 2 or 6 or 7 10. bleeding/ 11. 1 and 8 and 9 and 10 12. limit 11 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 -2011") 13. limit 11 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 -2011")
Suchtreffer	42
Abstract-Konsens	0
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 4

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. cerebrovascular accident/ 2. brain ischemia/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. clopidogrel/ 6. acetylsalicylic acid/ 7. placebo/ 8. acetylsalicylic acid plus dipyridamole/ 9. 5 or 6 or 7 10. 1 or 2 or 3 or 4 11. 8 and 9 and 10 12. limit 11 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 -2011") 13. limit 11 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 -2011")
Suchtreffer	41
Abstract-Konsens	0
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 5

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. clopidogrel/ 2. acetylsalicylic acid/ 3. acetylsalicylic acid plus clopidogrel/ 4. placebo/ 5. heart infarction/ 6. death/ 7. cerebrovascular accident/ 8. transient ischemic attack/ 9. brain ischemia/ 10. brain infarction/ 11. bleeding/ 12. 7 or 8 or 9 or 10 13. 5 or 6 or 7 14. 1 or 2 or 4 15. 3 and 11 and 12 and 13 and 14 16. limit 15 to (human and english language and yr="2010 - 2011")
Suchtreffer	24
Abstract-Konsens	4
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 6

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antithrombocytic agent/ 2. placebo.mp. 3. cerebrovascular accident/ 4. brain ischemia/ 5. cerebral infarction/ 6. transient ischemic attack/ 7. heart Infarction/ 8. death/ 9. cerebrovascular accident/ 10. 3 or 4 or 5 or 6 11. 7 or 8 or 9 12. 1 and 2 and 10 and 11 13. limit 12 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 -2011") 14. limit 12 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 -2011")
Suchtreffer	84
Abstract-Konsens	5
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 7

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antiarrhythmia agents/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack/ 6. prevention.mp. 7. secondary prevention/ 8. atrial fibrillation/ 9. heart Infarction/ 10. cerebrovascular accident/ 11. cardiovascular diseases/mortality/ 12. 2 or 3 or 4 or 5 13. 6 or 7 14. 9 or 10 or 11 15. 1 and 12 and 13 and 8 and 14 16. limit 15 to (human and english language and yr="2001 -2011")
Suchtreffer	4
Abstract-Konsens	0
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 8

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antithrombocytic agent/ 2. platelet function tests.mp. 3. cerebrovascular accident/ 4. brain ischemia/ 5. brain infarction/ 6. transient ischemic attack/ 7. secondary prevention/ 8. 3 or 4 or 5 or 6 9. 7 or 8 10. 1 and 2 and 9 and 10 11. limit 10 to (human and english language and yr="2001 -2011")
Suchtreffer	17
Abstract-Konsens	11
Volltext-Konsens	2

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 9

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antithrombocytic agent/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack/ 6. heart infarction/ 7. death/ 8. phenprocoumon/ 9. secondary prevention/ 10. bleeding/ 11. recurrent disease/ 12. warfarin/ 13. 2 or 3 or 4 or 5 14. 2 or 6 or 7 15. warfarin/ 16. oral drug administration/ 17. anticoagulant agent/ 18. 16 and 17 19. 1 or 8 or 15 or 18 20. prevention/ 21. 9 or 20 22. 10 and 11 and 13 and 14 and 19 and 21 23. limit 22 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2001 -2011") 24. limit 22 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 -2011")
Suchtreffer	93
Abstract-Konsens	6
Volltext-Konsens	1

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer: Schlüsselfrage 10

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antithrombocytic agent/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack/ 6. gastrointestinal disease/ 7. proton pump inhibitor/ 8. heart infarction/ 9. death/ 10. gastrointestinal hemorrhage/ 11. 2 or 3 or 4 or 5 12. 2 or 8 or 9 13. 10 and 12 14. 6 and 11 15. 1 and 13 and 14 16. limit 15 to (human and english language and yr="2001 - 2011")
Suchtreffer	33
Abstract-Konsens	3
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer - Schlüsselfrage 11

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. heart infarction/ 2. death/ 3. cerebrovascular accident/ 4. transient ischemic attack/ 5. brain ischemia/ 6. brain infarction/ 7. secondary prevention/ 8. antithrombocytic agent/ 9. 1 or 2 or 3 10. 3 or 4 or 5 or 6 11. 7 and 8 and 9 and 10 12. limit 11 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2008 -2011") 13. limit 11 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2008 -2011")
Suchtreffer	132
Abstract-Konsens	4
Volltext-Konsens	0

Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer - Schlüsselfrage 12

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antithrombocytic agent/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack/ 6. cessation.mp. 7. discontinuation.mp. 8. withdrawal.mp. 9. rebound/ 10. stopping.mp. 11. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 12. 2 or 3 or 4 or 5 13. 1 and 11 and 12 14. limit 13 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 - 2011") 15. limit 13 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2001 - 2011")
Suchtreffer	121
Abstract-Konsens	4
Volltext-Konsens	3

Kapitel Hyperlipidämie - Schlüsselfrage 1

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. heart infarction/ 6. death/ 7. diabetes mellitus/ 8. coronary artery disease/ 9. hypertension/ 10. brain ischemia/ 11. 2 or 3 or 4 or 10 12. 7 or 8 or 9 13. 2 or 5 or 6 14. 1 and 11 and 12 and 13 15. limit 14 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 - 2011") 16. limit 14 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 - 2011")
Suchtreffer	115
Abstract-Konsens	4
Volltext-Konsens	2

Kapitel Hyperlipidämie - Schlüsselfrage 2

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. heart infarction/ 2. death/ 3. cerebrovascular accident/ 4. transient ischemic attack/ 5. brain ischemia/ 6. brain infarction/ 7. 1 or 2 or 3 8. 3 or 4 or 5 or 6 9. diabetes mellitus/ 10. coronary artery disease/ 11. hypertension/ 12. 9 or 10 or 11 13. high density lipoprotein/ 14. low density lipoprotein/ 15. lipoprotein A/ 16. cholesterol/ 17. acylglycerol/ 18. hs-crp.mp. 19. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 20. 7 and 8 and 12 and 19 21. limit 20 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2007 -2011") 22. limit 20 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2007 -2011")
Suchtreffer	263
Abstract-Konsens	8
Volltext-Konsens	2

Kapitel Hyperlipidämie - Schlüsselfrage 3

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. heart infarction/ 6. death/ 7. brain ischemia/ 8. 2 or 3 or 4 or 7 9. 2 or 5 or 6 10. cessation.mp. 11. discontinuation.mp. 12. withdrawal.mp. 13. rebound/ 14. stopping.mp. 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. 1 and 8 and 9 and 15 17. limit 16 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2008 -2011") 18. limit 16 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2008 -2011")
Suchtreffer	157
Abstract-Konsens	2
Volltext-Konsens	0

Kapitel Hyperlipidämie: Schlüsselfrage 4

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. ezetimibe/ 2. bile acid sequestrant/ 3. fenofibrate/ 4. fibric acid derivative/ 5. gemfibrozil/ 6. nicotinic acid derivate/ 7. hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/ 8. 1 and 7 9. 2 and 7 10. 3 and 7 11. 4 and 7 12. 5 and 7 13. 6 and 7 14. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15. cerebrovascular accident / 16. brain ischemia/ 17. brain infarction/ 18. transient ischemic attack 19. 15 or 16 or 17 or 18 20. secondary prevention/ 21. 14 and 19 and 20 22. limit 21 to (human and english language and yr="2001-"2011") 23. prevention/ 24. 20 or 23 25. 14 and 19 and 24 26. limit 25 to (human and english language and yr="2001-2011")

Suchtreffer	202
Abstract-Konsens	25
Volltext-Konsens	3

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern - Schlüsselfrage 1

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. phenprocoumon/ 2. heart atrium fibrillation/ 3. cerebrovascular accident/ 4. brain ischemia/ 5. brain infarction/ 6. transient ischemic attack/ 7. embolism/ 8. secondary prevention/ 9. warfarin/ 10. 3 or 4 or 5 or 6 11. 3 or 7 12. prevention/ 13. 8 or 12 14. antithrombocytic agent/ 15. 1 or 9 or 14 16. anticoagulant agent/ 17. oral drug administration/ 18. 16 and 17 19. 1 or 9 or 14 or 18 20. 2 and 10 and 11 and 13 and 19 21. limit 20 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2010 -2011") 22. limit 20 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2010 -2011")
Suchtreffer	118
Abstract-Konsens	0
Volltext-Konsens	0

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern - Schlüsselfrage 2

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. phenprocoumon/ 2. heart atrium fibrillation/ 3. cerebrovascular accident/ 4. brain ischemia/ 5. brain infarction/ 6. transient ischemic attack/ 7. embolism/ 8. warfarin/ 9. 3 or 4 or 5 or 6 10. 3 or 7 11. antithrombocytic agent/ 12. anticoagulant agent/ 13. oral drug administration/ 14. 12 and 13 15. 1 or 8 or 14 16. 2 and 9 and 10 and 11 and 15 17. dementia/ 18. aged/ 19. falling/ 20. leukoaraiosis/ 21. 17 or 18 or 19 or 20 22. 16 and 21 23. limit 22 to (human and english language and yr="2001 -2011") 24. from 23 keep 1-96
Suchtreffer	141
Abstract-Konsens	5
Volltext-Konsens	5, zusätzlich 2 Arbeiten per Handsuche identifiziert = 7

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern - Schlüsselfrage 3

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. phenprocoumon/ 2. dabigatran etexilate/ 3. rivaroxaban/ 4. apixaban/ 5. heart atrium fibrillation/ 6. cerebrovascular accident/ 7. brain ischemia/ 8. brain infarction/ 9. transient ischemic attack/ 10. bleeding/ 11. embolism/ 12. secondary prevention/ 13. prevention/ 14. 12 or 13 15. 6 or 7 or 8 or 9 16. 1 or 2 or 3 or 4 17. 6 or 10 or 11 18. 17 and 5 and 14 and 15 and 16

19. limit 18 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2001 - 2011")
20. limit 18 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 - 2011")
21. warfarin/
22. 1 or 2 or 3 or 4 or 21
23. 5 and 14 and 15 and 17 and 22
24. limit 23 to (human and english language and yr="2001 -2011")
25. limit 24 to ((clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2001 -2011")
26. limit 24 to ((meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 -2011")

Suchtreffer	697
Abstract-Konsens	7
Volltext-Konsens	7, zusätzlich 1 Arbeit per Handsuche identifiziert = 8

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern - Schlüsselfrage 4

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. apixaban/ 2. heart atrium fibrillation/ 3. cerebrovascular accident/ 4. brain ischemia/ 5. brain infarction/ 6. transient ischemic attack/ 7. embolism/ 8. secondary prevention/ 9. prevention/ 10. 8 or 9 11. 3 or 4 or 5 or 6 12. antithrombocytic agent/ 13. 1 or 12 14. bleeding/ 15. 3 or 7 or 14 16. 2 and 10 and 11 and 13 and 15 17. limit 16 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 - 2011") 18. limit 16 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial))
Suchtreffer	431
Abstract-Konsens	11
Volltext-Konsens	2

Kapitel Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern - Schlüsselfrage 5

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. antiarrhythmic agents/ 2. cerebrovascular accident/ 3. brain ischemia/ 4. brain infarction/ 5. transient ischemic attack / 6. prevention/ 7. secondary prevention/ 8. atrial fibrillation/ 9. heart Infarction/ 10. cerebrovascular accident/ 11. death 12. 2 or 3 or 4 or 5 13. 6 or 7 14. 9 or 10 or 11 15. 1 and 12 and 13 and 8 and 14 16. limit 15 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2001 -2011") 17. limit 15 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2001 -2011")
Suchtreffer	73
Abstract-Konsens	6
Volltext-Konsens	2

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie - Schlüsselfrage 1

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. cerebrovascular accident/ 2. brain ischemia/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. heart infarction/ 6. death/ 7. 1 or 2 or 3 or 4 8. 1 or 5 or 6 9. antihypertensive agent/ 10. 7 and 8 and 9 11. limit 10 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr="2008 -2011") 12. limit 10 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial) and yr="2008 -2011")
Suchtreffer	380
Abstract-Konsens	24
Volltext-Konsens	3

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie - Schlüsselfrage 2

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. cerebrovascular accident/ 2. brain ischemia/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. heart infarction/ 6. death/ 7. blood pressure/ 8. 1 or 2 or 3 or 4 9. 1 or 5 or 6 10. 7 and 8 and 9 11. limit 10 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr=“2001 - 2011“) 12. limit 10 to (human and english language and randomized controlled trial and yr=“2001 - 2011“)
Suchtreffer	708
Abstract-Konsens	8
Volltext-Konsens	7

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie - Schlüsselfrage 3

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. cerebrovascular accident/ 2. brain ischemia/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. diabetes mellitus/ 6. blood pressure/ 7. heart infarction/ 8. death/ 9. cerebrovascular accident/ 10. 1 or 2 or 3 or 4 11. 7 or 8 or 9 12. 5 and 6 and 10 and 11 13. limit 12 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr=“2001 - 2011“) 14. limit 12 to (human and english language and randomized controlled trial and yr=“2001 - 2011“)
Suchtreffer	201
Abstract-Konsens	5
Volltext-Konsens	1

Kapitel Therapie der arteriellen Hypertonie - Schlüsselfrage 4

Verarbeitungsschritt	Trefferanzahl
Suchstrategie Embase	1. cerebrovascular accident/ 2. brain ischemia/ 3. brain infarction/ 4. transient ischemic attack/ 5. carotid artery obstruction/ 6. cerebral artery disease/ 7. antihypertensive agent/ 8. heart infarction/ 9. death/ 10. 5 or 6 11. 1 or 2 or 3 or 4 12. 1 or 8 or 9 13. 7 and 10 and 11 and 12 14. limit 13 to (human and english language and (meta analysis or „systematic review“) and yr=“2001 - 2011“)
Suchtreffer	65
Abstract-Konsens	0
Volltext-Konsens	1

AWMF-Register Nr. 030-133, S3-Leitlinie »Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und TIA« – Teil 1

