

Klinische Studien zu neuen direkten oralen Antikoagulanzen

Mehrwert indirekter Vergleiche (Netzwerkanalysen)

J. Harenberg¹; C. Weiss²; S. Marx¹; S. Zolfaghari¹

¹Abteilung für klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; ²Abteilung für Biometrie und Statistik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Schlüsselwörter

Antikoagulanzen, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban, Vorhofflimmern, postoperative Thromboembolieprophylaxe

Keywords

Oral anticoagulants, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban, atrial fibrillation, total knee replacement, total hip replacement, prophylaxis of thromboembolism

Zusammenfassung

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) zu vergleichen, müssten idealerweise eine direkte Gegenüberstellung der Substanzen in klinischen Studien durchgeführt werden. Auf Grund des logistischen und finanziellen Aufwandes wird dies aber in absehbarer Zeit nicht geschehen. Indirekte Vergleiche, auch Netzwerkanalysen (NMA) genannt, lassen sich mit den vorliegenden Studien zwischen den DOAKs vornehmen. In der postoperativen Phase nach Knie- und Hüftgelenkersatz und bei Patienten mit Vorhofflimmern sind derzeit diese Vergleich möglich. Indirekte Vergleiche sind jedoch auch mit Einschränkungen behaftet.

Diese Arbeit gibt eine Übersicht der aktuell vorliegenden NMAs und versucht, deren Ergebnisse mit der Pharmakologie der DOAKs und den methodischen Problemen von NMAs zu beleuchten.

Summary

To compare the efficacy and safety of the new direct oral anticoagulants (DOAC), ideally head-to-head clinical trials should be performed. Given the expense of such an undertaking, it is highly unlikely that such a comparison would be performed. Therefore, there is a need for an unbiased comparative assessment of the benefits and risks of the DOACs, based on the available trial data. Indirect or mixed treatment comparisons may be an useful tool to overcome these limitations also known as network meta-analysis (NMA).

The aim of this paper is to give an overview on published NMAs for dabigatran, rivaroxaban and apixaban, each assessed against warfarin in patients with atrial fibrillation, and against enoxaparin in patients undergoing total knee and total hip replacement surgery, in order to obtain insights into the comparability of the adopted methodological techniques.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) weisen ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und eine systemische Embolie auf. Mortalität und Morbidität nach einem Schlaganfall im Zusammenhang mit NVAf sind größer als bei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall ohne NVAf erleiden (1). Bei Patienten mit NVAf (2) reduziert die Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) die Inzidenz von

- ischämischen Schlaganfall,
- systemischer Embolie und
- Mortalität.

Es können jedoch schwere Blutungskomplikationen sowie intrakranielle Blutungen auftreten (3). VKA erfordern häufige Dosisanpassungen zur Einstellung der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der INR (International Normalized Ratio) auf Werte zwischen 2 und 3 (4). Aufgrund dieser Einschränkungen werden Patienten mit einem Risiko für Blutungskomplikationen eventuell unzureichend mit VKA behandelt, oder sie erhalten weniger wirksame Arzneimittel wie Aspirin oder sogar überhaupt keine Prophylaxe (5).

Venöse Thromboembolien sind eine der häufigsten Komplikationen nach der primären elektiven Hüftgelenk-Totalendoprothetik (HTEP) und Knie-Endoprothetik (KTEP) und haben eine erhebliche vermeidbare Morbidität und Mortalität zur Folge (6). Die Thromboembolieprophylaxe wird derzeit mit subkutanen Injektionen von niedermolekularem Heparin (NMH) oder mit Fondaparinux über 10 Tage bei der KTEP oder 35 Tage bei der HTEP durchgeführt (7). Einschränkungen der Behandlungsschemata sind (8):

Correspondence to:

Job Harenberg, MD, Professor of Medicine
Department of Clinical Pharmacology
Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg
Maybachstr. 14, 68169 Mannheim, Germany
Tel. +49-621/383 96-23, Fax -22
E-Mail: job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de

Zitierweise dieses Beitrages:

Clinical trials with new direct oral anticoagulants
Additive value of indirect comparisons (network
meta-analyses)

Phlebologie 2013; 42: 139-148
DOI: 10.12687/phleb2146-3-2013
Aktualisierter Nachdruck aus:
Hämostaseologie 2013; 42: 62-70

English version available at:
www.phlebologieonline.de

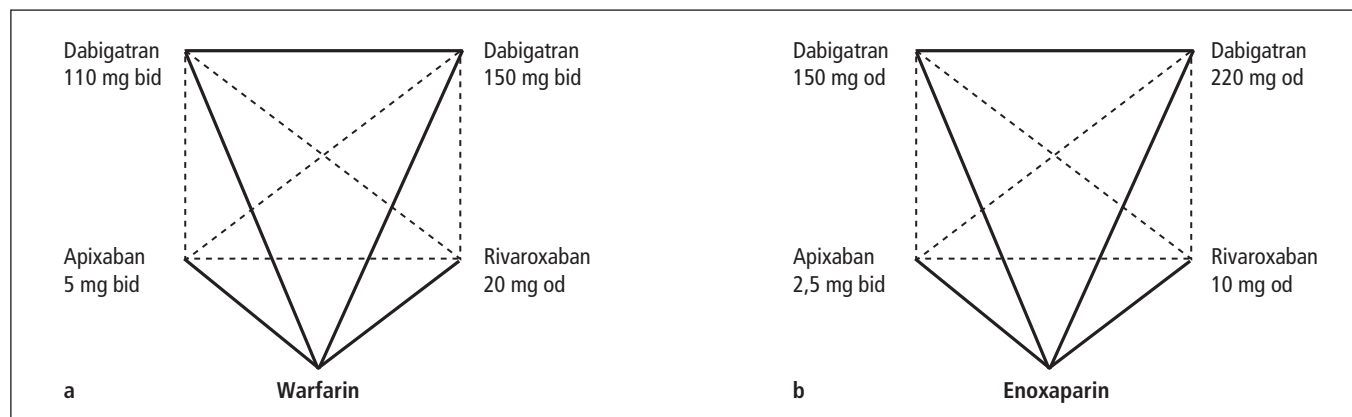


Fig. 1 Direkte (durchgehende Linie) und indirekte (gepunktete Linie) Studienvergleiche; nach (26, 43)

a) DOAK oder Warfarin unter Einschluss von Patienten mit NVAF

b) DOAK oder Enoxaparin bei Patienten mit primärer, elektiver KTEP und HTEP zur VTE-Prophylaxe (indirekte Vergleiche, auch Netzwerkanalysen genannt)

- heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I und Typ II,
- lokales Hämatom und Allergie,
- vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und
- systemische Gabe.

Als neue direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) wurden direkte Inhibitoren von Faktor Xa und Thrombin entwickelt, um die Grenzen konventioneller Antikoagulanzen zu überwinden (9).

- Die direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban richten sich spezifisch gegen Faktor Xa.
- Der direkte orale Thrombinhemmer Dabigatran hemmt spezifisch das Gerinnungsenzym Thrombin.

Alle neuen direkten oralen Gerinnungshemmer werden in fester Dosierung ohne laborunterstützte Dosisanpassung gegeben.

In klinischen Studien wurden die drei DOAKs Dabigatranetexilat, das eine Antithrombinwirkung hat, sowie Rivaroxaban und Apixaban getestet, deren Wirkung sich gegen den Faktor Xa richtet (9). Für das NVAF liegen Ergebnisse aus großen, prospektiven, randomisierten klinischen Studien im Vergleich zu Standard-VKA (Warfarin) für alle drei Wirkstoffe zur Prävention von ischämischem Schlaganfall und systemischer Embolie vor. Es gibt Berichte I aus folgenden Studien:

- RE-LY-Studie, in der 2 x tgl. 110 mg und 2 x tgl. 150 mg Dabigatranetexilat verabreicht wurden (10, 11),
- ROCKET-AF-Studie, in der 1 x tgl. 20 mg Rivaroxaban getestet wurde (12),
- ARISTOTLE-Studie mit 2 x tgl. 5 mg Apixaban (13).

In allen drei Studien wurde als Kontrolle dosisangepasstes Warfarin als Behandlungsstandard in einer prospektiven, offenen, Endpunkt-verblindeten Evaluation (RE-LY) bzw. einer doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie (ROCKET-AF, ARISTOTLE) verwendet. Diese Studien ergaben eine Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit für das gemeinsame Wirksamkeits-Outcome von ischämischem Schlaganfall und systemischer Embolie. Größere Blutungskomplikationen traten bei allen drei DOAKs im Vergleich zu Warfarin ähnlich häufig oder sogar seltener auf.

Zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit der DOAKs sollten im Idealfall direkte klinische Vergleichsstudien durchgeführt werden. Aufgrund der Kosten für derartige Studien ist dies aber sehr unwahrscheinlich. Daher sollte eine unvoreingenommene Gegenüberstellung von Nutzen und Risiken der DOAKs auf der Basis der verfügbaren Studiendaten erfolgen. Indirekte oder gemischte Behandlungsvergleiche können ein nützliches Instrument sein, mit dem sich diese Einschränkungen umgehen lassen. Sie sind auch bekannt als Netzwerkanalysen (NMA) (14, 15). Diese Methode ermög-

licht indirekte Vergleiche von Wirksamkeit und Sicherheit der drei Substanzen anhand der Daten des angeschlossenen Netzwerks der veröffentlichten NVAF-Studiendaten (16).

In regulären klinischen Studien werden Direktvergleiche von zwei oder mehr Behandlungen durchgeführt. Indirekte Vergleiche (auch NMA genannt), können mit den veröffentlichten Direktvergleichen erfolgen, wenn die Direktvergleiche mit dem gleichen Komparator wie z.B. Enoxaparin oder Warfarin durchgeführt wurden (► Abb. 1).

- Der Vorteil von NMAs ist die Erhebung von Daten für Behandlungsschemata, die in naher Zukunft aus organisatorischen oder wirtschaftlichen Gründen ansonsten vermutlich nicht verfügbar wären. Außerdem können sie Daten über den Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungsmöglichkeiten generieren, die anderenfalls wahrscheinlich nicht verfügbar wären. Dies kann dazu beitragen, die Behandlung von Patienten zu verbessern.
- Zu den Einschränkungen von NMAs zählen Unterschiede bei
 - biographischen Patientendaten,
 - Ein- und Ausschlusskriterien,
 - Definition und Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten.

Die Heterogenität der Studien kann diese Analysen wesentlich beeinflussen und be-

wirken, dass nur Untergruppen aufgenommen werden.

Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über veröffentlichte NMA für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, die jeweils bei Patienten mit NVAF mit Warfarin und bei Patienten nach KTEP und HTEP mit Enoxaparin gegenübergestellt wurden, um Einblicke in die Vergleichbarkeit der angewandten Techniken zu erhalten. Die hohe Anzahl an NMAs von DOAKs zu unterschiedlichen Indikationen gab Anlass, die Methodik anhand veröffentlichter Leitlinien zu überprüfen (19, 20).

Methodische Erwägungen

Die Methodik der NMAs ist nicht allgemein anwendbar und kann Beeinflussungen und Einschränkungen unterliegen. Ähnlichkeits- und Konsistenzannahmen sind besonders fehleranfällig und können somit die Ergebnisse in Frage stellen (17, 18).

Die Internationale Gesellschaft für Pharmakoökonomie und Outcomes Research (ISPOR) hat Leitlinien für die Auslegung von indirekten Vergleichungen und Netzwerkanalysen zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen herausgegeben (19, 20). Bei Anwendung dieser Techniken sollte man sich an die ISPOR-Checkliste halten und Sorgfalt und Transparenz walten lassen. Diese Checkliste erleichtert die Standardisierung von Methoden, sodass Plausibilität, Transparenz und Anwendbarkeit von indirekten Vergleichungen (ITC) und NMA insgesamt verbessert werden (19).

Die wichtigsten Punkte lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die Studien unseres indirekten Vergleichs oraler Antikoagulanzen ergaben eindeutig:
 - ein Grundprinzip zur Vorbeugung embolischer Erkrankungen bei Patienten mit NVAF bzw. VTE bei KTEP und HTEP,
 - Auswahlkriterien auf der Grundlage der Definition von NVAF und zusätzliche Risikofaktoren auf der Grundlage des CHADS2-Scores (C Herzversagen, H Hypertonie, A Alter

≥75 Jahre, D Diabetes mellitus, S Schlaganfall, 2 zwei Punkte für Schlaganfall)

- sowie für die VTE-Prophylaxe in der orthopädischen Chirurgie.
- Es handelte sich um prospektive, randomisierte, multizentrische Studien mit adäquater Teststärke und angepasster Warfarin-Therapie als Kontrolle.
- Die Suche basierte auf Suchstrategien von Medline und Embase zur Auffindung der relevanten Publikationen nach der PRISMA-Strategie (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (21).
- Nur Studien, in denen die Inzidenz der vorher festgelegten primären Outcome-Ereignisse angegeben wurde; zu den sekundären Outcome-Messgrößen zählten
 - größere Blutungskomplikationen,
 - intrakranielle Blutungen,
 - Myokardinfarkt und Mortalität und Anwendung von dosisangepasstem Warfarin als Vergleich oder größere Blutungen und Mortalität bei KTEP und HTEP.
- Es wurden Abbildungen mit den Ergebnissen für die paarigen Vergleiche als Punktschätzungen und 95%-Konfidenzintervalle aufgenommen.
- Mögliche Beeinflussungen und Unstimmigkeiten zwischen den Studien durch das Geschlecht konnten ausgeschlossen werden.

Alter, Kreatinin, CHADS2-Score und INR-Bereiche wurden unterschiedlich angegeben und konnten daher für die AF-Studien nicht statistisch ausgewertet werden.

Heterogenität ist ein weiterer relevanter Aspekt, wenn mehrerer Studien zu einer Indikation durchgeführt werden. Für jeden klinischen Endpunkt (z.B. Thromboembolie, starke Blutung oder Mortalität) muss vor der Aufnahme in die Metaanalyse die Homogenität der Studien belegt werden. Dies wird möglicherweise nicht immer eingehalten (22). Zumindest im Bereich der Studien über diese DOAKs traf das nicht zu, da jeweils nur eine Studie pro DOAK bei NVAF verfügbar war.

Indirekte Vergleiche DOAKs bei NVAF

Innerhalb von nur drei Monaten wurden vier NMAs zu diesem Thema veröffentlicht (22–25). Bei allen NMA kamen nahezu identische statistische Verfahren zum Einsatz und ergaben, dass es bei den DOAKs hinsichtlich des Auftretens von embolischen Ereignissen, intrakraniellen Blutungen, starken Blutungen, Myokardinfarkt, nicht jedoch bei der Mortalität Unterschiede gibt. Diese Studien wurden erst kürzlich verglichen und dabei einige kleinere Unterschiede festgestellt (26) (► Abb. 1).

Die NMAs zur Wirksamkeit und Sicherheit von DOAKs bei NVAF unterscheiden sich hinsichtlich der statistischen Methodik insofern, als dass drei Autoren das Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR) für die Endpunkt-Berechnung (22), (24), (25) und einer das Risikoverhältnis (Hazard Ratio, HR) (23) heranzogen (► Tab. 1). Der Vorteil des OR ist die Unabhängigkeit vom Zeitpunkt, an dem ein Ereignis in der Studie auftritt. Im Gegensatz hierzu muss für die Berechnung des HR bei allen Studien das genaue Datum eines Ereignisses bekannt sein. Da die genauen Ereignisdaten in den DOAK-Publikationen nicht vorliegen, haben sich die meisten Autoren entschieden, die OR zu verwenden (26).

Ein weiterer indirekter Vergleich der DOAKs wurde für eine Untergruppe von Patienten mit einem erhöhten Embolierisiko (CHADS2-Score ≥3) veröffentlicht, „um die mangelnde Vergleichbarkeit zwischen Studienpopulationen aufgrund der Beschränkung der ROCKET-AF-Studie auf Hochrisiko-Patienten zu thematisieren“ (27) (► Tab. 1). Diese Publikation kann verwirren, da Patienten mit einem Risiko für embolische Ereignisse (die somit für eine Gerinnungshemmung in Frage kommen) in der Studie mit einem CHADS2-Score von ≥3 definiert wurden, statt mit einem ≥1 Schlaganfall-Risikofaktor, wie in den Leitlinien empfohlen (28, 29).

Außerdem weisen die Studien möglicherweise keine adäquate Teststärke für die Subanalyse auf (im Gegensatz zu ROCKET-AF wies nur ein Drittel der Population von RE-LY und ARISTOTLE einen CHADS2-Score von ≥3 auf) (30). In

Tab. 1 Ergebnisse indirekter Vergleiche (auch Netzwerkanalysen genannt) der neuen direkten Antikoagulanzen (DOAK) mit Warfarin bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien.

		Literaturstelle									
		Wells	Harenberg	Lip	Mantha	Schneeweis	Testa	Miller	Dentali	Rasmussen	Alonso
Schlaganfall oder Embolie							+	+	+	+	
	D 150 vs R	+	+	+	+	–	na	na	na	–	na
	D 110 vs R	–	–	–	–	–	na	na	na	–	na
	D 150 vs A	–	–	–	–	–	na	na	na	–	na
	D 110 vs A	–	–	–	–	–	na	na	na	–	na
	R vs A	–	–	–	–	–	na	na	na	–	na
	D 110 vs 150	+	+	na	na	na	na	na	na	–	na
	D 150 vs HM										–
Starke Blutung							+	+	+	+	
	D 150 vs R		–			–	+	na	na	–	na
	D 110 vs R	+	+	+	+	–	–	na	na	–	na
	D 150 vs A	+	+	+	+	+	–	na	na	–	na
	D 110 vs A	–	–	–	–	–	–	na	na	–	na
	R vs A	+	+	+	+	+	+	na	na	–	na
	D 110 vs 150	+	–	na	na	–	na	na	na	–	na
	D 150 vs HM										–
Intrakranielle Blutung							+	+	+	+	
	D 150 vs R	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs R	+	+	+	+	na	na	na	na	–	na
	D 150 vs A	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs A	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	R vs A	–	–	na	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs D 150				na	na	na	na	na	–	na
Mortalität							+	–	+		
	D 150 vs R	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs R	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 150 vs A	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs A	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	R vs A	–	–	–	–	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs D 150	–	–	na	–	na	na	na	na	–	na
	D 150 vs HM										–
Myokardinfarkt							–	–	–	–	
	D 150 vs R	+	+	+	na	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs R	+	+	+	na	na	na	na	na	–	na
	D 150 vs A		+	–	na	na	na	na	na	+	na
	D 110 vs A		+	–	na	na	na	na	na	–	na
	R vs A		–	–	na	na	na	na	na	–	na
	D 110 vs D 150		–	na	na	na	na	na	na	–	na

Tab. 1 Fortsetzung

	Fortsetzung									
	Wells	Harenberg	Lip	Mantha	Schneeweis	Testa	Miller	Dentali	Rasmussen	Alonso
p–Werte	√	√	√	√	√	√	√	√	v	√
PRISMA–Kriterien	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ISPOR–Kriterien	√	√	√	√						
Risikoverhältnis			√		√		√	√	√	
Quotenverhältnis	√	√		√		√				√
DOAK–Zusammenfassung						√	√	√		
Subgruppen					√					
Phase–II–Studien								√		
Andere Blutungen							+		√	

DOAK: Neue orale direkte Antikoagulanzen, na: nicht analysiert, D: Dabigatran, A: Apixaban, R: Rivaroxaban, + signifikant, – nicht signifikant, PRISMA und ISPOR: siehe Hauptdokument, √ angewendet; wenn Informationen (+ oder –) in der Zeile des Outcome–Ereignisses angegeben sind, wurden DOAK–Daten zusammengefasst.

der Studie RE-LY wurden starke Blutungen und eine intrakranielle Blutung (ICH) separat angegeben. Außerdem wurde in der Studie ROCKET-AF bei 101 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe der CHADS2-Score nicht angegeben, in der Warfarin-Gruppe war dies hingegen nur bei 4 Patienten der Fall. Die NMA enthielt nicht 2 x tgl. 110 mg Dabigatran. Diese Dosis wurde von der EMA empfohlen. Dementsprechend wäre eine Untersuchung der Homogenität der ausgewählten Patienten-Subgruppen relevant gewesen. Diese Überlegungen schränken die Interpretation der NMA ein (30).

In einer kürzlich veröffentlichten NMA wurde ein indirekter Vergleich der Antikoagulanzen bei diesen Patienten durchgeführt, indem die Ergebnisse der mit Warfarin behandelten Kontrollgruppen der drei Studien zusammengefasst wurden (31, 32). Außerdem wurden auch die Ergebnisse der DOAKs zusammengefasst und mit den berechneten Ergebnissen der zusammengefassten Daten der Warfarin-Gruppen der drei Studien verglichen. Die Autoren folgerten, dass eine „Gesamt-Überlegenheit der DOAK gegenüber Warfarin weitgehend durch die Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle beeinflusst wird“. Sie folgerten weiter, dass „2 x tgl. 150 mg Dabigatran offenbar das beste Nutzen-Risiko-Profil hat“ (► Tab. 1).

In diesem Zusammenhang kann die Publikation einige Fragen aufwerfen, da die

Autoren der problematischen Analyse von indirekten Vergleichen der DOAKs eine weitere Einschränkung hinzugefügt haben. Die Varianz ihrer Ergebnisse ist erhöht, wenn die Outcome-Daten der Kontrollgruppen der Studien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE zusammengefasst werden. Dies schränkt die Interpretation dieser Daten ein.

Eine NMA von DOAK bei NVAF beinhaltete auch kleinere Phase-II-Studien mit kürzerer Behandlungsdauer, in denen nicht alle sekundären Endpunkte angegeben wurden (33) (► Tab. 1). Die Autoren haben außerdem trotz der bekannten pharmakologischen Schwankungen die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der DOAKs zusammengefasst. Sie haben zudem Ergebnisse unveröffentlichter Studien einbezogen, sodass die Interpretation der Daten noch weiter erschwert wird. Asymmetrische Trichtergrafiken für die systemische Embolie und Myokardinfarkte können auf eine Verzerrung der in ihre Analyse einbezogenen Studien hindeuten (33).

In einer anderen NMA wurden mehrere Subgruppen von Blutungskomplikationen untersucht und keine Unterschiede zwischen den DOAKs bei NVAF festgestellt. Blutungen nach der Definition der ISTH (Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase) waren jedoch bei Patienten, die Apixaban erhielten, signifikant seltener als unter Rivaroxaban. Außerdem

wurden bei dieser Analyse Daten über eine Kombination der Ergebnisse aller DOAKs zu den primären Wirksamkeits- und sekundären Sicherheitsendpunkten veröffentlicht (34).

Derartige Analysen sind schwierig zu interpretieren, da die DOAKs aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften ursprünglich separat als einzelne Arzneimittel entwickelt wurden. Die Ergebnisse der klinischen Studie wurden trotz der pharmakologischen Unterschiede zusammengefasst und mit INR-korrigiertem Warfarin verglichen. Zudem wurden die Daten der Studien zusammengefasst, die in die Analyse aufgenommen wurden.

Selbstüberwachung und Selbstmanagement verbessern im Vergleich zum üblichen Management die Wirksamkeit und Sicherheit der INR-korrigierten VKA-Therapie. Ein indirekter Vergleich mit den Daten der Dabigatran-Studie RE-LY deutete darauf hin, dass die Behandlungen sich ähnlich auf Thrombosen, Blutungen und Todesfälle auswirkten (35) (► Tab. 1). Als Einschränkung nannten die Autoren, dass die Endpunkt-Inzidenz in der Gruppe mit Selbstmanagement zu niedrig ist, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen (34).

Es ist allgemein bekannt, dass jüngere Patienten die Warfarin-Therapie selbst steuern. Die Patienten haben meistens eine künstliche Herzklappe und wenige Begleiterkrankungen und -medikamente. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten der RE-LY-

Studie ein Alter von mindestens 75 Jahren auf, waren multimorbide und nahmen wahrscheinlich mehr Begleitmedikamente. Aufgrund dieser Unterschiede ist die Vergleichbarkeit der Patientengruppen, die in diese NMA aufgenommen wurden, erheblich eingeschränkt. Ein Vergleich der bisher mit DOAK bei NVAF durchgeführten NMA ist hier aufgeführt (► Tab. 1).

DOAKs bei elektiver KTEP und HTEP

Es wurden mehrere Netzwerkanalysen durchgeführt. Hierzu zählten auch Untersuchungen von DOAKs im Vergleich zu NMH bei elektiver KTEP und HTEP.

Zum direkten Vergleich eines DOAK wurde niedermolekulares Heparin (NMH) als Komparator verwendet. Homogenität war im Rahmen der Studienprogramme für Dabigatran (zwei Dosen), Rivaroxaban und Apixaban nur gegeben, wenn 1 x tgl. 40 mg Enoxaparin als Komparator verwendet wurde (43). Daher konnten indirekte Vergleiche der DOAKs nur mit diesem homogenen Datensatz der Studienprogramme durchgeführt werden (► Abb. 1b).

Anfänglich wurden einige NMAs durchgeführt, bei denen nur einige der vier Behandlungsschemata der DOAKs bei dieser Indikation verwendet wurden. Trkulja et al. haben bei der Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede zwischen Rivaroxaban und Dabigatran bei dieser Indikation festgestellt (36). Le-Reun et al. haben bei der Prävention von VTE und VTE-bedingten Todesfällen sowie von größeren VTE bei KTEP und HTEP eine überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber 220 mg Dabigatran festgestellt. Unterschiede bei größeren Blutungskomplikationen wurden nicht festgestellt (37). Loke et al. haben diese Daten bestätigt und hinzugefügt, dass Rivaroxaban auch 150 mg Dabigatran täglich überlegen war und die Ergebnisse unabhängig von der als Komparator gegebenen Enoxaparin-Dosis waren (38).

Cohen et al. haben auch Apixaban sowie mehrere NMH und Fondaparinux zur VTE-Prophylaxe nach KTEP und HTEP aufgenommen. Sie haben die Ergebnisse der Kontrollgruppen aller Studien für den Vergleich mit den anderen Antikoagulan-

zen, einschließlich DOAK, zusammengefasst (39). Die Studien der Kontrollgruppen können aufgrund von unterschiedlichen Definitionen von VTE und starken Blutungen nicht für alle Studienprogramme zusammengefasst werden (40). Maratea et al. haben über die Wirksamkeit aller DOAK nach KTEP und HTEP berichtet (► Tab. 2).

Sie haben in ihre NMA keine Sicherheitsparameter aufgenommen. Dies bedeutet eine weitere erhebliche Einschränkung für ihre Studie, da größere Blutungskomplikationen und die Mortalität für Patienten, bei denen eine postoperative VTE-Prophylaxe durchgeführt wird, relevante Aspekte sind (41). Eine weitere Einschränkung von NMA wird deutlich, wenn die Endpunkte zum reinen klinischen Nutzen aus Studien zur VTE-Prophylaxe bei Patienten, bei denen eine elektive KTEP- oder HTEP-Operation durchgeführt wurde, zusammengefasst werden. Dementsprechend spiegelt das wichtigste Fazit dieses Artikels, die bessere Wirksamkeit neuer Antikoagulanzen in Verbindung mit einer stärkeren Blutungstendenz und keiner signifikanten Unterscheidung der DOAK hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, die widersprüchlichen Aussagen wider, die auf derartigen Zusammenfassungen von Daten beruhen (42).

Bei einer NMA wurden bei allen vier Behandlungsschemata die Daten der jeweiligen DOAKs mit denen der einzelnen Kontrollgruppen der jeweiligen Studie (korrekterweise) verwendet (43). Vor der Metaanalyse und der anschließenden NMA wurde eine Gruppenanalyse durchgeführt, um homogene Gruppen innerhalb eines Studienprogramms zu identifizieren. Es wurden Cluster-Algorithmen für Datensätze entwickelt, die zu groß und komplex für die manuelle Analyse sind. Das Cluster-Verfahren teilt Studien in Gruppen ein, sodass Studien mit ähnlichen Eigenschaften zusammengefasst werden und unterschiedliche Studien sich in verschiedenen Gruppen befinden. Es wird vorausgesetzt, dass die Studienklassifizierungen zuvor nicht bekannt sind (44–46). Nur die Unterteilung in eine Behandlungsdauer von 10 ± 5 Tagen und 34 ± 5 Tagen ergab homogene Gruppen, wohingegen andere Parameter wie Art und Dosis des NMH, Geschlecht,

Alter und andere Parameter keine homogenen Gruppen ergaben. Weitere relevante Ergebnisse:

1. Rivaroxaban schnitt hinsichtlich der Inzidenz aller VTE-Ereignisse bei der Prophylaxe über 10 ± 5 Tage und 34 ± 5 Tage besser ab als beide Dosierungen von Dabigatran.
2. Hinsichtlich dieses Outcomes gab es nach 35 Tagen zwischen Apixaban und Rivaroxaban für beide Behandlungszeiträume keinen Unterschied.
3. Alle DOAK-Behandlungsschemata unterschieden sich nicht hinsichtlich majorer Blutungsereignisse.

Ob der Trend einer niedrigeren Inzidenz starker Blutungen bei Apixaban im Vergleich zu Rivaroxaban während einer Prophylaxe von 34 ± 5 Tagen relevant ist, muss in weiteren Studien bestätigt werden (43) (► Tab. 2). NMA ohne Prüfung auf Heterogenität der Studien, ohne Verwendung von OR und des 95%-KI in jedem Studienprogramm und ohne Vergleich der statistisch signifikanten Unterschiede der DOAKs hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit (47) mögen einfacher durchzuführen sein, entsprechen jedoch nicht den beschriebenen ISPOR-Leitlinien.

Es wurde ein indirekter Vergleich der DOAK-Studienprogramme veröffentlicht, um Probleme von direkten Vergleichen dieser neuen Substanzen zu vermeiden. Allerdings können sich die Berichte der festgelegten Endpunkte der Studienprogramme insbesondere hinsichtlich Blutungsereignissen erheblich unterscheiden (40). Die Zusammenfassung von Daten mit unterschiedlichen Endpunktkriterien führt zu einer Verzerrung, die das Ergebnis der Metaanalyse beeinflussen kann (43).

Die ursprüngliche Methode des indirekten Vergleichs sollte die Verzerrung durch Verwendung von OR und des 95%-KI der Endpunkte der homogenen Studien, die Bestandteil der Netzwerkanalyse sind, möglichst gering halten (14, 15). Daher haben wir uns entschieden, dieses Verfahren zu verwenden, um die DOAKs der entsprechenden Studienprogramme indirekt zu vergleichen. Aufgrund der fehlenden standardisierten Definition von VTE und Blutung wurde jedoch vor Durchführung der Metaanalyse für jedes DOAK und der an-

Tab. 2 Ergebnisse indirekter Vergleiche (auch Netzwerkanalysen genannt) von Antikoagulanzen (DOAK) mit Enoxaparin bei Totalendoprothesen von Knie und Hüfte (KTEP und HTEP) zur postoperativen Prophylaxe von venösen Thromboembolien.

Literaturstelle		Trkulja	LeReun		Loke	Cohen		Marateka	Harenberg		Gomez
			TKR	THR		TKR	THR		10±5 days	34±5 days	
Venöse Thromboembolie	D 150 vs D 220	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 150 vs R	+ +	na	na	+	na	na	+	+	+	– größere VTE
	D 220 vs R		+	+	+	na	na	+	+	+	
	D 150 vs A	na	na	na	na	+	+	+	na	+	– größere VTE
	D 220 vs A	na	na	na	na	+	+	+	na	+	
	R vs A	na	na	na	na	–	–		na	–	– größere VTE
Starke Blutung	D 150 vs D 220	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 150 vs R	– –	na	na	–	na	na	na	–	–	–
	D 220 vs R		–	–	–	na	na	na	–	–	
	D 150 vs A	na	na	na	na	–	–	na	–	–	+ A, CRMB
	D 220 vs A	na	na	na	na	–	–	na	–	–	
	R vs A	na	na	na	na	–	–	na	–	–	–
Mortalität	D 150 vs D 220	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 150 vs R	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 220 vs R	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 150 vs A	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	D 220 vs A	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
	R vs A	na	na	na	na	na	na	na	–	–	na
p-Werte		√	√	√	√			√	√	√	√
PRISMA-Kriterien		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ISPOR-Kriterien									√	√	
Gruppenanalyse									√	√	
Quotenverhältnis		√	√	√	√	√	√		√	√	√
DOAK-Zusammenfassung											
Enoxaparin-Zusammenfassung						√	√				

DOAK: Neue orale direkte Antikoagulanzen, K(H)TEP: Knie–(Hüft)–Endoprothetik, VTE: venöse Thromboembolie, CRMB: klinisch relevante starke Blutung, D: Dabigatran, A: Apixaban, R: Rivaroxaban, PRISMA und ISPOR: siehe Hauptdokument, na: nicht analysiert, + signifikant, – nicht signifikant, √ angewendet

schließenden NMA eine Clusteranalyse eingesetzt, um Gruppen von Studien innerhalb der Testprogramme zu identifizieren, die sowohl zu einer Homogenität der Endpunkte als auch zu Mortalität führen. Ein Vergleich der Ergebnisse der NMAs von DOAKs im Vergleich zu Enoxaparin nach KTEP und HTEP ist in ► Tabelle 2 aufgeführt.

Behandlung mit DOAKs

DOAKs werden derzeit in klinischen Studien für die Behandlung der akuten tiefen Venenthrombose und der stabilen Lungenembolie untersucht. Rivaroxaban wurde von der FDA und EMA für beide Indikationen zugelassen. Dabigatran und Apixaban befinden sich in unterschiedlichen Sta-

dien der klinischen Prüfung. Es wurde eine NMA durchgeführt, die auch Abstrakt-Daten berücksichtigt (48). Dies entspricht nicht den PRISMA- und ISPOR-Leitlinien zur Durchführung von Metaanalysen oder NMA. Es werden weitere NMA auf diesem Gebiet folgen, sobald die entsprechenden Studien in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden.

Diskussion

In Ermangelung eines direkten Vergleichs der betreffenden Behandlungen kann ein indirekter Vergleich wertvolle Informationen über Unterschiede bei Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten zwischen konkurrierenden Verfahren liefern. DOAKs sind ein wichtiges Beispiel hierfür, da sie noch nie in direkten Teststudien verglichen wurden. In Studien über DOAKs wurden üblicherweise niedermolekulare Heparine oder Warfarin als Komparatoren verwendet. Daher kann ein indirekter Behandlungsvergleich (ITC) die relativen Wirkungen der Therapien im Vergleich zum gemeinsamen Komparator nutzen. NMAs sind ein neues Instrument für ITC. Die International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) hat eine Checkliste für die gute Forschungspraxis für die Berichterstattung im Rahmen von Metaanalysen herausgegeben (19, 20).

Zu den Einschränkungen von NMA von DOAK bei Patienten mit NVAF zählt, dass die Warfarin-Behandlung in der Studie RE-LY unverblindet war und es sich bei den anderen beiden Studien um Doppel-Dummy-Studien handelte, die Dauer im therapeutischen Bereich der INR in den Studien unterschiedlich war und sich die biographischen Daten der Patienten wie Geschlecht, CHADS₂-Score, Kreatinin-Clearance und gleichzeitige Anwendung von Aspirin in den Studien unterschieden (26).

Diese Einschränkungen werden von mehreren Autoren, die Daten der Kontrollgruppen für den direkten Vergleich und Daten der Behandlungsgruppen für einen indirekten Vergleich der DOAK zusammenfassen, außer Acht gelassen.

Obgleich die methodischen Probleme bei ITC und NMA erkannt wurden, finden diese Verfahren bei Studien über DOAK zunehmend Anwendung, da man davon ausgeht, dass die Zusammenstellung und Analyse der Daten aus allen verfügbaren Quellen die Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen als dynamischen Prozess verbessern kann. Daher ist es Ziel der Task Force, politische Entscheidungsträger und medizinisches Fachpersonal über die Stu-

dien zu informieren, zukünftige Forschungsgebiete wie NMA zu erschließen und methodische Schwächen auszumerkeln (19, 20).

NMA werfen in der Regel zahlreiche statistische Probleme auf. Heterogenität ist ein relevanter Aspekt bei der Durchführung mehrerer Studien für eine Indikation.

Für jeden klinischen Endpunkt (z.B. Thromboembolie, starke Blutung oder Mortalität) muss vor Durchführung der Metaanalyse die Homogenität der Studien belegt werden. Dies wird möglicherweise nicht immer beachtet.

Wenn nur eine große Studie (mit über 6000 Patienten pro Gruppe) für jedes DOAK bei NVAF zur Verfügung steht, gilt dies nicht. Es muss auch berücksichtigt werden, dass die Pharmakologie der DOAKs sich wesentlich unterscheidet und daher die klinischen Daten über DOAKs nicht unbedingt zusammengefasst und mit dem Komparator verglichen werden können. Somit kann die Zusammenfassung der Daten der DOAKs oder Kontrollgruppen problematisch sein.

Es wurden nach Veröffentlichung der Studien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern (22–25, 27, 30–34) und von vielen Studien zur Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- und Knieendoprothetik (35–41) mehrere NMA durchgeführt. Subanalysen dienen hauptsächlich dem Interesse von Experten und Gesundheitseinrichtungen, die Behandlung von Patienten zu optimieren.

Bei der Kritik an entsprechenden Publikationen werden diese Motivation und die Möglichkeiten von NMAs vielleicht nicht immer in vollem Umfang berücksichtigt. Auch kleine Fortschritte der Wissenschaft können die Behandlung von Patienten verbessern und NMA sind ein nützliches Instrument im Entscheidungsfindungsprozess von Ärzten und Patienten, ob von einem konventionellen Antikoagulum auf ein DOAK umgestellt werden soll. Die komplexe Methodik von ITC und NMA erschwert jedoch die Interpretation dieser speziellen Neuanalysen.

Die drei DOAKs Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban unterscheiden sich (9) hinsichtlich

- Wirkmechanismus (Hemmung von Faktor IIa und Faktor Xa),
- Pharmakologie (Prodrug, Assoziations- und Dissoziationskonstanten),
- pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern (Resorption und Eliminationshalbwertszeiten, Metabolismus),
- Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und
- Nebenwirkungen.

Daher gelten die DOAKs als unterschiedliche Substanzen und ihre Daten aus klinischen Studien können nicht zusammengefasst werden. Analysen mit solchen zusammengefassten Daten von DOAKs führen zu einer erheblichen Verwirrung auf dem neuen Gebiet der Gerinnungshemmung. Hier sind nun beachtliche Datensätze verfügbar, die nach 50 Jahren der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten als einzig verfügbarem Blutverdünner zu einer Verbesserung der Therapie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern geführt haben.

Welches orale Antikoagulans präferiert ein Patient?

Nachdem die DOAKs für verschiedene Indikationen zugelassen sind, hat neben dem Arzt auch der Patient die Möglichkeit, das herkömmliche VKA oder ein neues DOAK zur Therapie zu wählen (9, 54). Die Präferenz des Patienten in diesem neuen Umfeld wird in den ACCP- und ESC-Leitlinien zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern hervorgehoben (55, 56).

Aus der Sicht der Patienten sind Gründe für eine Umstellung von VKA auf ein DOAK oder die Entscheidung, welches dieser Antikoagulanzen bei einer Neueinstellung eingesetzt werden soll, nur ungenügend untersucht. Eine wesentliche Bedeutung bei der Umstellung oder der ersten Einstellung mit Antikoagulanzen beruht wahrscheinlich auf persönlichen Erfahrungen und Vorstellungen über eine Blutverdünnung bei den betroffenen Patienten.

Zu diesem Thema haben in vorangegangenen Untersuchungen Patienten unter einer Therapie mit VKA oder DOAKs aus drei validierten Fragebögen (STAI = Angstfragebogen), Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI), einen Selbstbeurteilungsbogen SF12 und einen eigenen Fragebogen, der auf die persönlichen Belange der Patienten im Rahmen einer oralen Antikoagulation eingeht, mittels Regressionsana-

lyse 7 Items identifiziert, die mit über 90%iger Wahrscheinlichkeit vorhersagen, ob ein Patient ein VKA oder DOAK präferiert.

Dieser Fragebogen soll dem Arzt über einen Score (0 bis 3: VKA, 4 bis 6: unentschieden, 7 bis 10: DOAK) eine Hilfestellung geben, welches Antikoagulans ein Patient präferiert. Das betrifft auch Patienten unter bereits bestehender Therapie mit VKA. Die Fragen sind nun unter www.blutverduennung.uni-hd.de (►QR-Code) verfügbar und können dort von Patienten vor und unter einer oralen Antikoagulationstherapie beantwortet werden.



Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

Literatur

- Roskell NS, Lip GY, Noack H et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1106–1115.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 147: 590–592.
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997–1011.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160S–198S.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 638–645.
- Tasker A, Harbord R, Bannister GC. Meta-analysis of low molecular weight heparin versus placebo in patients undergoing total hip replacement and post-operative morbidity and mortality since their introduction. *Hip Int* 2010; 20: 64–74.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e278S–325S.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention

- of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e495S–530S.
- Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 39–57.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
- Glenny AM, Altman DG, Song F et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1–134.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21: 2313–2324.
- Ades AE, Madan J, Welton NJ. Indirect and mixed treatment comparisons in arthritis research. *Rheumatology* 2011; 50 (Suppl 4): iv5–9.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Morris D et al. Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: application to stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stat Med* 2009; 28: 1861–1881.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17: 279–301.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011; 14: 417–428.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; 14: 429–437.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–269.
- Harenberg J, Marx S, Diener HC et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012; 31: 330–339.
- Lip GY, Larsen TB, Skjøth F et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 738–746.
- Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 476–484.
- Wells GA, Coyle D, Cameron C et al. Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing

Fazit

Der Mehrwert indirekter Therapievergleiche ist aufgrund der vielfältigen methodischen Probleme schwer zu bestimmen. Im Vergleich der Literatur über NMAs zu DOAKs bei NVAF sowie bei KTEP und HTEP waren die häufigsten methodischen Probleme

- die Verwendung des Risikoverhältnisses anstelle des Quotenverhältnisses,
- die Analyse nicht aller angewendeten Behandlungsschemata,
- die fehlende Analyse von Sicherheitsendpunkten,
- die Analyse von Patienten-Subgruppen,
- die Zusammenfassung von Daten der DOAKs sowie des Komparators und
- die mangelnde Beachtung der Heterogenität innerhalb eines Studienprogramms.

Es ist eine Standardisierung der Methoden erforderlich. Hierzu zählt auch die Suche nach Ansätzen zur Identifikation von homogenen Gruppen wie das hierarchische Clustering. Die große Anzahl an NMA erschwert es praktisch tätigen Ärzten und Patienten zu erkennen, welche NMA veröffentlichten Leitlinien entsprechen. Trotz dieser Einschränkungen wird in allen NMA eine Nichtunterlegenheit gegenüber INR-korrigiertem Warfarin bei Vorhofflimmern und NMH-Prophylaxe von VTE nach elektiver KTEP/ HTEP hinsichtlich der Wirksamkeit und oft auch der Sicherheit erkannt. Neben den Ergebnissen der NMAs können Kosteneffektivitätsuntersuchungen (49–53) Patienten und medizinischem Fachpersonal die Entscheidung über die Patientenbehandlung bei NVAF und nach elektiver KTEP/ HTEP zu Gunsten von DOAKs erleichtern.

- stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf (assessed Dec 22, 2012).
26. Harenberg J, Marx S, Wehling M. Head-to-head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: what's next? *Thromb Haemost* 2012; 108: 407–409.
 27. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 480–486.
 28. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Europace* 2010; 12: 1360–1420.
 29. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–575S.
 30. Harenberg J, Lip GY. Differences between indirect comparison studies of the oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: where do we go next? *QJM* 2013; 106: 95–96.
 31. Testa L, Agnifili M, Latini RA et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012; 105: 949–957.
 32. Miller CS, Grandi SM, Shimony A et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 453–460.
 33. Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–2391.
 34. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345: e7097.
 35. Alonso-Coello P, Zhou Q, Guyatt G. Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran. An indirect comparison. *Thromb Haemost* 2012; 108: 647–653.
 36. Trkulja V, Kolundzic R. Rivaroxaban vs dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison based on meta-analysis of pivotal clinical trials. *Croat Med J* 2010; 51: 113–123.
 37. Lereun C, Wells P, Diamantopoulos A et al. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ* 2011; 14: 238–244.
 38. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism—systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 111–124.
 39. Cohen A, Drost P, Marchant N, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Prophylaxis of Venous Thromboembolism Following Elective Knee or Hip Replacement. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 611–627.
 40. Dahl OE, Quinlan DJ, Bergqvist D, et al. A critical appraisal of bleeding events reported in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1966–1975.
 41. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1868–1870.
 42. Gómez-Outes A, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. *BMJ* 2012; 344: e3675.
 43. Harenberg J, Marx S, Dahl OE et al. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2012; 108: 903–912.
 44. Hamid JS, Meaney C, Crowcroft NS, Granerod J, Beyene J; UK Etiology of Encephalitis Study Group. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 364–374.
 45. Song EK, et al. Symptom clusters predict event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2010; 25: 284–291.
 46. McLachlan GJ. Cluster analysis and related techniques in medical research. *Stat Methods Med Res* 1992; 1: 27–48.
 47. Schulman S. Is the network meta-analysis (NETMA) bringing us closer to the truth? *Thromb Haemost* 2012; 108: 872–875.
 48. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 345: e7498.
 49. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2011; 154: 1–11.
 50. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98: 573–578.
 51. Lee S, Anglade MW, Pham D, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 845–851.
 52. Deitelzweig S, et al. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *J Med Econ* 2012; 15: 776–785.
 53. Krejczy M, Harenberg J, Marx S, et al. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *Blood* 2012; 120 (Suppl): P1164.
 54. Harenberg J, Weiss C. Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses. *Haemostaseologie* 2013; 33: 62–70.
 55. MacLean S, et al.; American College of Chest Physicians. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(2 Suppl): e1S–23S
 56. Camm AJ, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 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. *Europace* 2012; 14(10): 1385–1413.

Dieser Artikel ist in englischer Originalfassung unter www.phlebologieonline.de verfügbar. Die deutsche Übersetzung wurde ermöglicht durch die freundliche Unterstützung folgender Firmen:

- Covidien Deutschland GmbH
- Bauerfeind AG
- Medi Deutschland
- Sigvaris Deutschland
- Bayer GmbH
- Ofa Bamberg
- Biolitec AG