

**Systematische
Leitlinienrecherche und
-bewertung sowie Extraktion
neuer und relevanter
Empfehlungen für das DMP
KHK**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag V09-05
Version 1.0
Stand: 06.12.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.12.2009

Interne Auftragsnummer:

V09-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	iii
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	6
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	8
4.3.1 Begrüßung und Einleitung	8
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Selektion relevanter Leitlinien – NVL KHK	9
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Selektion relevanter Leitlinien – NCCPC	11
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Medikamentöse Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer.....	16
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Medikamentöse Therapie – Ivabradin.....	20
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes.....	24
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	26

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AHA	American Heart Association
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung
DMP	Disease-Management-Programm
DRV B	Deutsche Rentenversicherung Bund
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
Non-STEMI / NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PCI	percutaneous coronary intervention
RSA-ÄndV	Risikostrukturausgleich-Änderungsverordnung
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung

1 Dokumentation der Anhörung

Am 30.08.2010 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 23.08.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.09.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 12.10.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll dieser Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte findet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Tabelle 1: Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Ollenschläger, G., Prof. Dr.	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
	Weinbrenner, Susanne, Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deutschland	Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
	Jäger, Gerhard, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Tabbert-Zitzler, Anja, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG	Breitfeld, Oliver, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Claußen, Max, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Schröder, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH	Gabler, Maximilian, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Gödicke, Jochen, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Kurzawa, Monika, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Rustige, Jörg, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH	Jannowitz, Christina, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Krobot, Karl J., Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
	Scheuringer, Monika, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
SERVIER Deutschland GmbH	Geier, Jürgen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Hack, Guido, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Hartung, Armin, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Velasco Garrido, Marcial, TU Berlin	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Zentner, Annette, Dr., TU Berlin	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Bartel, Carmen, Dr.	IQWiG
Claußen, Max, Dr.	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Gabler, Maximilian, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Geier, Jürgen	SERVIER Deutschland GmbH
Gödicke, Jochen, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Hack, Guido, Dr.	SERVIER Deutschland GmbH
Hartung, Armin, Dr.	SERVIER Deutschland GmbH
Höfer, Eva, Dr.	IQWiG
Hoffmann-Eßer, Wiebke	IQWiG
Jannowitz, Christina, Dr.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Klemann, Rainer	Sitzungsdokumentarischer Dienst Landtag NRW
Kromp, Mandy	IQWiG
Kurzawa, Monika, Dr.	Lilly Deutschland GmbH
Lange, Petra	IQWiG
Rüther, Alric, Dr.	IQWiG
Scheuringer, Monika, Dr.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Schröder, Michael	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Siering, Ulrich	IQWiG
Tabbert-Zitzler, Anja, Dr.	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Velasco Garrido, Marcial	Technische Universität Berlin
Weinbrenner, Susanne, Dr.	ÄZQ
Windeler, Jürgen, Prof. Dr.	IQWiG
Zentner, Annette, Dr.	Technische Universität Berlin

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Selektion relevanter Leitlinien – NVL KHK
TOP 2	Selektion relevanter Leitlinien – NCCPC
TOP 3	Medikamentöse Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer
TOP 4	Medikamentöse Therapie – Ivabradin
TOP 5	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 12.10.2010, 14:00 Uhr bis 15:00 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zu dieser Erörterung, freue mich, dass Sie hier nach Köln gekommen sind, und hoffe, dass wir alle Punkte, die jetzt hier zu besprechen sind, erfolgreich klären können. – Zum Auftakt würde ich zur Einordnung und zum Ablauf gerne noch ein paar Hinweise geben.

Der erste Hinweis wäre der, dass wir Sie schon in der Einladung darauf hingewiesen haben, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird, die Aufzeichnung abgeschrieben wird und die Abschrift auch veröffentlicht wird. Indem Sie hierher gekommen sind, haben Sie im Prinzip implizit eingewilligt, dass Sie damit einverstanden sind. Ich sage es aber noch einmal ausdrücklich. Wenn jemandem jetzt einfallen sollte, dass er nicht einverstanden ist, könnte er an der Erörterung auch nicht weiter teilnehmen.

Der zweite Punkt steht im Zusammenhang mit diesem ersten. Es wird notwendig sein – ich möchte Sie auch darum bitten –, bei jeder Wortäußerung jeweils kurz Ihren Namen zu nennen, damit vom Band her und bei der Erstellung des Protokolls die Äußerungen den richtigen Personen zugeordnet werden. Ich glaube, das ist auch in Ihrem Interesse.

Ich möchte noch einmal deutlich machen, dass diese Erörterung eine Ergänzung zu den schriftlichen Stellungnahmen darstellt – eine Ergänzung insofern, als es jetzt nicht so sehr darum geht, noch einmal das zu wiederholen, was wir in Ihren schriftlichen Stellungnahmen gut und verständlich lesen konnten, sondern primär darum geht, Dinge, die uns bei der Sichtung und Durchsicht der Stellungnahmen unklar geblieben sind, noch einmal mit Ihnen zu klären.

Vor diesem Hintergrund gibt es auch eine Tagesordnung, die Sie gesehen haben, in der die unsererseits klärungsbedürftigen Punkte unter den TOPs 1 bis 4 aufgelistet sind. Unter dem TOP 5 „Verschiedenes“ bestünde dann auch noch einmal die Gelegenheit, darüber hinausgehende Dinge zu thematisieren – wobei ich auch darauf hinweisen möchte, dass dieses hier nicht der Ort ist, über grundlegende Dinge, also die Interpretation des SGB V oder „Was ist EBM?“ oder ähnliche Dinge, zu diskutieren. Das machen wir an vielen anderen Stellen auch.

Damit habe ich eigentlich alle wesentlichen Punkte angesprochen. Vielleicht haben Sie Fragen zur Tagesordnung, Ergänzungswünsche zur Tagesordnung, gegebenenfalls auch Änderungswünsche. – Das sehe ich jetzt nicht. Dann könnten wir eigentlich in die Tagesordnung eintreten. Habe ich irgendwelche Vorbemerkungen vergessen, Frau Lange? – Nein; so habe ich Ihren Gesichtsausdruck jetzt einmal interpretiert.

Dann kommen wir zum ersten Tagesordnungspunkt.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Selektion relevanter Leitlinien – NVL KHK

Petra Lange: In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass wir die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK in den Bericht einschließen. Wir hatten sie mit dem Ausschlussgrund „Überarbeitungsdatum überschritten“ ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Berichterstellung war die Leitlinie in dieser Versionierung aber weiterhin gültig. Vom ÄZQ wurden wir darauf hingewiesen, dass die Leitlinie auch bis Dezember verlängert wurde. Wir hatten auch einmal zwischendurch schriftlich angefragt, wann mit einer Überarbeitung zu rechnen sei. Da wurde uns geantwortet, modular nächstes Jahr voraussichtlich.

Jetzt muss man dazusagen, dass der Ausschlussgrund sicherlich formell nicht ganz richtig war; denn gültig war sie zum Zeitpunkt Februar. Wir sehen auch, dass das eine relevante Leitlinie für den deutschen Versorgungssektor ist. Der Auftrag vom G-BA war aber, dass wir neue und relevante Leitlinien für das DMP KHK extrahieren. Nun ist es so, dass die NVL in ihrer ursprünglichen Fassung von 2006, die jetzt in einer anderen Versionierung vorliegt, schon im Vorgängerbericht V06-03 eingeschlossen war. Die extrahierten Empfehlungen, die schon in diesem Bericht erarbeitet wurden, wurden bereits zu einer Überarbeitung des DMP herangezogen. Daraufhin haben wir uns das alles noch einmal genau angeguckt. Im Impressum sind ja die Versionierungen dargestellt. Nach unserer Auffassung sind das bisher eigentlich alles nur redaktionelle Änderungen gewesen; die Leitlinie besteht eigentlich in ihrer ursprünglichen Fassung von 2006 weiter. Dementsprechend hat sie schon im Vorgängerbericht Eingang gefunden.

Deswegen ist die Frage an Sie vom ÄZQ: Gibt es inhaltliche Neuerungen seit dieser Fassung, die jetzt in den Bericht eingeschlossen werden müssten und noch einmal für einen erneuten Überarbeitungsbedarf herangezogen werden sollten?

Dr. Susanne Weinbrenner: Es gibt im Bereich der Änderungen, die sich in den unterschiedlichen Versionsnummern widerspiegeln, im Wesentlichen tatsächlich nur redaktionelle Änderungen. Einmal hat es eine Korrektur eines Risikorechners gegeben. Das ist aber das einzige Mal, dass es eine eher inhaltliche Änderung gegeben hat.

Darüber hinaus ist es ein Missverständnis, dass erst mit der Überarbeitung begonnen wird. Die Überarbeitung ist bereits im Gange. Zu der Pharmakotherapie liegt ein Kapitelentwurf

bereits vor. Die Revaskularisation ist auch in Arbeit. Das heißt, wir rechnen bis Ende des Jahres schon mit der Veröffentlichung von neuen Modulen und dort insbesondere der Pharmakotherapie und möglicherweise der Revaskularisation. Wenn Sie diese Leitlinie einschließen, dann wäre es eben möglich, solche neuen Informationen – die sind dann sicher deutlich überarbeitet; wir arbeiten wirklich das ganze Kapitel neu auf – zu berücksichtigen. Das würde dann zur Verfügung stehen und könnte mit herangezogen werden.

Petra Lange: Bis wann sind diese neuen Kapitel denn zu erwarten? Wir fangen ja mit der Abschlussberichtserstellung an.

Dr. Susanne Weinbrenner: Wir können vor Dezember, denke ich, keine Veröffentlichung zusichern. Ab Dezember halte ich eine Veröffentlichung zumindest der Pharmakotherapie für denkbar.

Petra Lange: Gut.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Lange signalisiert schon, dass dieser Punkt für sie und für uns geklärt ist. – Gibt es zu diesem Punkt von irgendjemandem sonst noch Erörterungsbedarf oder Kommentierungsbedarf? – Bitte schön.

Jürgen Geier: Ich finde, dass es unter Umständen doch sehr wichtig ist, wenn man eine Zielsetzung für ein neues DMP und ein deutsches DMP hat. Wenn man auf die Recherchen zurückgeht, haben wir ja überwiegend amerikanische Studien und weniger deutsche Leitlinien darin. Dann würde es ja Sinn machen, wie das die Dame angesprochen hat, dass man diese neuen Erkenntnisse hier in diesem DMP mit berücksichtigt. Zum Beispiel ist der Zeitrahmen bis Dezember ja gar nicht so lange. Natürlich weiß ich nicht, wie Sie Ihre Zielsetzungen zeitlich fundiert haben. Ich meine aber, dass die deutschen Versorgungsleitlinien doch ein sehr wichtiger Grundstein für ein solches DMP sind. Auch wenn man natürlich den amerikanischen Begriff „Disease-Management-Programm“ benutzt, sollte man doch überwiegend deutsche Versorgungsleitlinien darin haben, und dann auch eine der wichtigsten. – Das wäre meine Anmerkung.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Lange hat ja beschrieben, dass das auch denkbar ist. Klar ist aber auch, dass es natürlich Abläufe und Prozesse und Recherchezeitpunkte gibt, an die wir im Rahmen der nachvollziehbaren und transparenten Bearbeitung dieser Prozesse uns nicht nur gebunden fühlen, sondern auch gebunden sind. Deswegen müssen wir im Moment erst einmal sagen: Wir haben eine Recherche. Wir haben einen Vorbericht. Diese Leitlinie kann aus guten Gründen – ich glaube, auch nachvollziehbaren Gründen – im Moment nicht dort drin sein. Bei neuen Empfehlungen müssen wir einfach gucken, wie weit das dann in den Abschlussbericht hineinpasst. Ich denke, dass dieser Zeitraum ein bisschen ungünstig ist, um es einmal vorsichtig zu sagen.

Dr. Monika Scheuringer: Eine Anmerkung: Das würde ja bedeuten, dass man für diesen Auftrag den Zeitrahmen komplett ändert. Eigentlich müsste man dann die Recherche neu aufrollen; denn es könnte beispielsweise eine Leitlinie gerade jetzt im Oktober abgelaufen sein. Das gebe ich nur zu bedenken – wenn man das ändert.

Moderator Jürgen Windeler: Die Bedenken teilen wir. Ich habe sie eben etwas anders formuliert, aber genauso gemeint. Wir können nicht in einen Bericht, der mit den Standardprozessen bis zu einem bestimmten Stadium gekommen ist, auf Zuruf, um das vielleicht einmal etwas despektierlich zu formulieren, neue Quellen hineinnehmen, ohne eine neue systematische Recherche zu machen – schon gar nicht in einer mehr als erwähnenden und kommentierenden Form.

Dr. Susanne Weinbrenner: Ich würde nur gerne noch einmal darauf hinweisen, dass die NVL KHK zum Recherchezeitpunkt noch gültig war.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist klar.

Dr. Susanne Weinbrenner: Von daher wäre das ja keine Änderung des Verfahrens. Es ist aber nachvollziehbar, dass Sie sagen: Die Inhalte der jetzigen NVL sind praktisch schon enthalten, und es ist sinnvoll, es dann zu berücksichtigen, wenn es neue Empfehlungen oder neue Erkenntnisse gibt, die dort dargestellt werden. – Ich denke, das wird möglicherweise der Fall sein.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Damit schließen wir den TOP 1 ab und kommen zum zweiten Tagesordnungspunkt.

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Selektion relevanter Leitlinien – NCCPC

Petra Lange: Es wurde in den Stellungnahmen kritisiert, dass wir die Leitlinie „Lipid Modification“ des National Collaboration Center for Primary Care, also weitgehend eine NICE-Leitlinie, ausgeschlossen haben. Wir haben sie im Anhang E des Vorberichts dargestellt, weil wir sie zunächst eingeschlossen hatten, dann aber nach langer Diskussion innerhalb der Projektgruppe zu einer anderen Auffassung gekommen sind. Wir glauben zwar, dass es eine hochwertige Leitlinie ist, der auch eine systematische Recherche zugrunde liegt. Die weiteren Kriterien, die wir an die Evidenzbasierung einer Leitlinie stellen, sehen wir in dieser Leitlinie aber nicht erfüllt. Daher haben wir sie dann nachträglich ausgeschlossen und im Anhang dargestellt. Jetzt wurde in den Stellungnahmen dieses Verfahren kritisiert. Ich stelle vielleicht auch noch einmal unsere Kriterien in Bezug auf die Evidenzbasierung dar. Wir wollen für jede Empfehlung eine Verknüpfung mit einem GoR oder einem LoE und eine Verknüpfung mit der Literatur haben. Das sehen wir in dieser Leitlinie nicht. Wir haben sie ausgeschlossen, weil das Verfahren eben intransparent ist.

Es wäre eigentlich die Frage an Sie – im Wesentlichen war das die Stellungnahme von MSD –, wie wir die wissenschaftliche Belastbarkeit dieser Empfehlungen darstellen wollen, wenn die Kriterien nicht richtig erfüllt sind, oder wie nach Ihrer Meinung die Kriterien der Evidenzbasierung bei dieser Leitlinie erfüllt sein sollen.

Dr. Monika Scheuringer: Ich würde die Frage gerne noch einmal für mich definieren. Die Frage ist also, warum wir denken, dass es eine evidenzbasierte Leitlinie ist und dass es deswegen eingeschlossen werden sollte? Habe ich das jetzt richtig verstanden?

Petra Lange: Wir fordern ja die Evidenzbasierung der Leitlinie. Wir fordern diese Kriterien, um auch eine Belastbarkeit der Empfehlungen darstellen zu können. In dieser Leitlinie gibt es keine GoRs und keine LoEs; LoEs gibt es zwar hinten für einzelne Studien, aber nicht für Empfehlungen. Deswegen haben wir sie wegen dieser intransparenten Darstellung ausgeschlossen. Sie erfüllt unsere Kriterien nicht. Sie scheinen das ja erfüllt zu sehen und wünschen sich den Einschluss. Wie wollen Sie das darstellen?

Dr. Monika Scheuringer: Der erste Punkt ist, dass der GoR, der Grade of Recommendation, in dieser Leitlinie sehr wohl gegeben ist. Das erfolgt nicht wie üblich über eine Etikettierung durch Buchstaben, sondern ist im Wortlaut enthalten; aus der Formulierung „should“, „could“, „must“ ist die Stärke der Empfehlung abzuleiten. Das ist, wie wir in unserer Stellungnahme dargelegt haben, auch in diesem Manual beschrieben. Es gibt ein Handbuch, mit dem NICE-Guidelines entwickelt werden. Dort ist das explizit so beschrieben. Der Grade of Recommendation ist also für diese Empfehlungen vorhanden. Wenn man diese durchgeht, wie Sie es im Anhang oder in der Tabelle haben, sieht man auch, dass dieser Wortlaut durchgehend in den Empfehlungen enthalten ist. Die Literaturverknüpfung ist, wie Sie es extrahiert haben, auch enthalten. Und IQWiG-Kriterium ist ja, dass dann, wenn Grade of Recommendation plus Literaturverknüpfung vorhanden sind, das Einschlusskriterium für eine evidenzbasierte Leitlinie erfüllt ist. Aus diesem Grunde sehen wir, dass diese NICE-Guideline oder NCCPC-Guideline die Einschlusskriterien erfüllt.

Dr. Carmen Bartel: Wir sollten die Punkte einmal aufrollen.

Petra Lange: Ja. Dann geben wir auch einmal die Tischvorlage herum, die wir zu diesem Aspekt vorbereitet haben. – Was man sagen muss, ist, dass die Literaturverknüpfung, die wir im Anhang mit „ja“ dargestellt haben; wir hatten in diesem Bericht nur „ja“ und „nein“. Das ist nicht ganz richtig. Aus heutiger Sicht würden wir es anders bezeichnen, nämlich „nicht zuordenbar“. Es gibt Literatur, aber sie ist nicht den einzelnen Empfehlungen zuzuordnen.

Hier sehen Sie ein Beispiel aus dieser Leitlinie. Wir haben einmal eine Empfehlung zu den Fibraten herauskopiert, in der man mehrere Aspekte ganz gut sehen kann. Zum einen wird hier von dem Wording, das Sie als mögliche Einteilung beschreiben, abgewichen. Es gibt hier

kein „must“, „should“, „could“, sondern hier heißt es „may be considered“. Was machen wir damit?

Dr. Monika Scheuringer: Das ist beschrieben. Das findet sich unter „consider“. Sie müssen in der NICE-Guideline unter 9.3.3.3 nachschauen. Haben Sie die?

(Dr. Eva Höfer: Ja!)

Auf Seite 109 steht: „Add ‚consider‘ before the verb to indicate that the recommendation is less strong than a ‚should‘ recommendation“. – Das ist auf Seite 109.

(Zuruf: In welchem Abschnitt?)

– Dritter Absatz, zweiter Satz.

Petra Lange: Das kann ich jetzt im Detail nicht überprüfen. Das werden wir uns sicherlich noch einmal sehr genau in der Gruppe angucken. Wir haben in dieser Leitlinie aber, wie Sie hier oben sehen, die Empfehlungen. Dann wird auf die Evidence Statements verwiesen. Wir würden uns schon wünschen, dass die Empfehlungen, wie sonst üblich, mit einem GoR versehen werden. Da schlagen Sie ja ein anderes Verfahren vor. Das nehmen wir jetzt erst einmal so zur Kenntnis. Dann würden wir uns für die Empfehlungen aber auch wünschen, dass dazu die Literatur angegeben wird. Da fordern wir die Literaturverknüpfung. Wie wir hier darzustellen versucht haben, kommen sie von der Empfehlung auf Evidence Statements, die nicht mit Literatur verknüpft sind, in keiner Weise. Dort steht: Zwei randomisierte kontrollierte Studien zeigen dies und jenes. – Weiterhin gibt es dazu im nächsten Kapitel ein Hintergrundkapitel, in dem dann Einzelstudien zitiert werden. Außerdem kann man hinten im Anhang Einzelstudienbewertungen finden. Das ganze Verfahren weicht aus unserer Sicht also doch sehr von den üblichen Darstellungen ab.

Dr. Monika Scheuringer: Die NICE-Guideline – ich will jetzt keine Leitlinie verteidigen – ist halt sehr anwenderorientiert für den Praktiker draußen. Er findet die Empfehlung mit der verbalen Formulierung der Stärke der Empfehlung. Wenn wir natürlich den Fokus darauf legen, dass man das, so wie es jetzt für die Leitlinienrecherche und Extraktion gedacht ist, einzeln zuordnen will, dann ist das hier nicht so einfach. Das verstehe ich schon. Es erfordert eben mehr Aufwand. Das sehe ich auch. Ich gebe halt zu bedenken, dass es bei dem Vorgehen hier das erste Mal ist, dass bei einer Leitlinienrecherche und Extraktion eine NICE-Guideline bzw. -Guidance ausgeschlossen wird. Sie haben in zwei Verfahren NICE-Guidances inkludiert. Diese NICE-Guidances werden nach einem Manual erstellt. – Ich will nur darauf hinweisen. Für mich ist dieses Vorgehen nicht konsistent.

Ulrich Siering: Gestatten Sie mir zwei kurze Anmerkungen dazu. Der erste Punkt ist, dass die NICE-Guidelines unterschiedlich sind – auch unterschiedlich in der Aufbereitung und in

der Darstellung und in der Verknüpfung mit der Literatur. Die NICE-Guidelines werden ja auch als Auftrag vergeben an externe Institutionen, die sie erstellen. Aus unserer Arbeit wissen wir – das sehen wir auch –, dass im Detail die Ausgestaltung dann unterschiedlich ist.

Dass das – das ist der zweite Aspekt – eine wichtige Leitlinie ist, das sehen wir auch. Dass dort sehr sorgfältig gearbeitet wurde, das sehen wir auch. Deswegen war es uns auch wichtig, diese Leitlinie in dem Bericht darzustellen. Wir sind halt nur zu dem Schluss gekommen, dass sie ganz konkret unsere Einschlusskriterien in Bezug auf die Evidenzbasierung nicht so erfüllt, wie wir uns das wünschen. Das heißt: Die Leitlinie wird in der Diskussion auch noch einmal diskutiert und dargestellt. Die Empfehlungen sind auch dargestellt, aber quasi nicht als Bestandteil des Ergebnisteils, sondern als Bestandteil der Diskussion. Wir hatten einfach Schwierigkeiten, weil wir den Eindruck hatten, dass sich solche Intransparenzen ein bisschen häufen. Dann ist es halt schwierig. Wenn man vorne vielleicht auch mehrere Empfehlungen hat in einem zusammenfassenden Teil und dann noch einmal in einen Hintergrundteil springen muss und dann noch einmal zur Literatur springen muss, ist es für uns nicht mehr wirklich möglich, das eindeutig zuzuordnen und zu sagen: Die Literatur A gehört auch wirklich zur Empfehlung 1, und die Literatur B gehört zur Empfehlung 2. – Wir wollen uns auch nicht anmaßen, im Grunde diese Entscheidung oder diese Zuordnung dann für die Leitlinienautoren zu übernehmen. Das ist einfach so. Wir haben das in der Projektgruppe auch lange diskutiert und sind dann letztlich zu dem Schluss gekommen, dass unsere Kriterien, die wir an die Evidenzmethoden stellen, dort halt nicht erfüllt sind.

Das, was Sie gerade ganz am Anfang zu dem Aspekt des GoR oder jetzt zu dem „should be considered“ gesagt haben, müssen wir tatsächlich auch noch einmal überprüfen und uns noch einmal damit beschäftigen.

Petra Lange: Sie sagten, das sei eben mehr Aufwand. Das glauben wir nicht. „Mehr Aufwand“ wäre ja nicht das Kriterium, sondern wir haben uns das für einzelne Empfehlungen angeguckt. Es gibt sicherlich einzelne, bei denen man es zuordnen kann. Aber es gibt andere ... Sie kriegen das nicht aufgelöst. Wenn man das durch mehr Arbeit zuordnen könnte, dann würden wir das sicherlich machen. Aus unserer Sicht kann man das aber nicht, ohne dabei Fehler zu produzieren und falsche Sachen darzustellen. Deswegen haben wir davon Abstand genommen.

Dr. Monika Scheuringer: Eine NICE-Guideline als nicht evidenzbasierte Leitlinie darzustellen, ist für mich ... Das muss man einmal so verdauen. Ich sehe halt, dass der Grade of Recommendation in den Formulierungen enthalten ist. Die Literaturverknüpfung ist da. Wenn sie nicht immer so gegeben ist, wie sie jetzt vom IQWiG gefordert wird, müsste man das in der Tabelle eben auch anders darstellen. Ich habe nur gesehen, dass dort immer „ja“, „ja“, „ja“ steht. Dann ist also diese Darstellung im Vorbericht nicht richtig.

Wie gesagt, habe ich mir den Abschlussbericht zur Leitlinienrecherche und Extraktion für ein DMP-Modul Adipositas angesehen. Dort sind Levels of Evidence angegeben, aber die Literatur ist nicht verfügbar. Per se wurde NICE dort nicht ausgeschlossen. Wie gesagt, sehe ich hier eine Inkonsistenz gegenüber zum Beispiel dieser Leitlinienrecherche bei Adipositas oder der Leitliniensynopse zum Thema „Depression“, wo man NICE als evidenzbasierte Leitlinie eingeschlossen hat.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal, was mir schon wichtig ist. Wir sagen nicht, dass es keine evidenzbasierte Leitlinie ist. Wir sagen nur: Die mag evidenzbasiert sein; wir können es aber nicht nachvollziehen.– Ich glaube, das macht deutlich, dass man es nicht nachvollziehen kann. Sie wissen nicht, welche Quellen für diese Statements benutzt worden sind.

Das Zweite ist: Ich habe eben noch einmal einen Blick in das Guidelines Manual geworfen. Ich glaube, wenn Sie das sorgfältig prüfen, werden Sie sehr schnell feststellen, dass diese Leitlinienautoren sich nicht an dieses Manual gehalten haben. Dort steht zum Beispiel die banale Formulierung: „Avoid vague words and phrases, such as ‚may‘ and ‚can‘“. Sie brauchen nur in diese Formulierung hineinzugucken; das zweite Wort – „may be considered“ – scheint mir schon nicht mit dieser Guideline übereinzustimmen. Insofern werden wir das machen. Wir werden noch einmal prüfen, ob man diese Formulierungen und die Klassierungen, die hier genannt worden sind, möglicherweise doch mit vergleichsweise begrenztem Aufwand – vielleicht nicht als A, B, C, D, aber als konsistente Begriffe, so wie Sie es beschrieben haben – verwenden kann. Ich wage die These, dass das von den Autoren der Leitlinie so nicht durchgehalten worden ist. Insofern wird das nach meiner Einschätzung sehr schnell zu Ende sein, ohne dass man in sehr, sehr weit reichende Interpretationen kommt, die wir einfach nicht leisten können und nicht leisten wollen. – Frau Lange.

Petra Lange: Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

Dr. Monika Scheuringer: Trotzdem möchte ich für das Protokoll dann noch einmal darauf hinweisen, dass bei dem Projekt zur Leitlinienrecherche und Extraktion für ein DMP-Modul Adipositas anders vorgegangen wurde.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Das haben wir aufgenommen. – Gibt es weiteren Diskussionsbedarf zu diesem Punkt? – Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zum dritten Tagesordnungspunkt.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Medikamentöse Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer

Petra Lange: In zwei Stellungnahmen wurde auf eine fehlende Aktualität unserer eingeschlossenen Empfehlungen zu den Thrombozytenaggregationshemmern hingewiesen und eine neue Leitlinie erwähnt, die Ende August erscheinen ist, und zwar die Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der Europäischen Gesellschaft; daher sollten die Empfehlungen in diesem Bericht aktualisiert und verändert werden. Darüber hinaus merken die Stellungnehmenden an, dass unsere Aussagen zu dieser Wirkstoffgruppe nicht haltbar seien, weil zu drei Leitlinien Aktualisierungen vorlägen. Zum einen beziehen sie sich sicherlich auf die Europäische Leitlinie, die ich gerade erwähnt habe; sie nennen aber auch noch andere Leitlinien, die aktualisiert worden seien.

Dazu möchte ich zum einen sagen, dass wir die Europäische Leitlinie jetzt natürlich auch gefunden haben. Es erfolgt ja regulär im IQWiG-Verfahren nach Veröffentlichung des Vorberichts eine Nachrecherche. Wie Sie auch selber richtig festgestellt haben, konnten wir diese Leitlinie zum Zeitpunkt der Erstrecherche nicht finden; da gab es sie nicht. Für den Abschlussbericht wird sie sicherlich herangezogen und extrahiert werden.

Darüber hinaus ist uns aber etwas nicht ganz klar. Wenn Sie sagen, dass drei Leitlinien aktualisiert seien, meinen Sie zum einen, denke ich, die ACC/AHA STEMI, die wir eingeschlossen haben, die durch das Focused Update von 2009 aktualisiert wurde. Das haben wir ja selber auch geschrieben; das ist richtig. Wir haben das aber noch einmal überprüft. Keine der Empfehlungen, die wir eingeschlossen haben, wird durch eine andere Empfehlung aktualisiert. Insofern dürfte nichts Unaktuelles, Altes, Veraltetes darin sein. Wir würden Sie aber gerne fragen, welche Leitlinien denn die ESC STEMI und die ACC/AHA Non-STEMI 2007 aktualisieren. Das waren die anderen genannten Leitlinien. Da haben wir keine Kenntnis von aktuelleren Versionen. – Das betrifft jetzt sowohl ...

Dr. Maximilian Gabler: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist die Frage, welche Leitlinien das sind oder welche Leitlinie ist das Update zu ACC/AHA STEMI 2007 und ESC STEMI 2008. Habe ich Sie richtig verstanden?

Petra Lange: ACC/AHA Non-STEMI 2007 und ESC STEMI, genau.

Dr. Maximilian Gabler: Die neuen 2009er-ACC/AHA-Leitlinien sind zwar STEMI- und PCI-Leitlinien. Sie enthalten aber auch aktualisierte Empfehlungen zu Non-STEMI. Das heißt: Der Fokus ist natürlich STEMI/PCI. Es werden aber auch andere Empfehlungen gegeben, zum Beispiel zu NSTEMI.

Zu ESC STEMI 2008: Die Empfehlungen der neuen Leitlinie von August 2010 zur myokardialen Revaskularisierung enthalten eben auch Aktualisierungen, basierend auf den

ESC-STEMI-2008-Leitlinien. Man kann die 2010er-ESC-Leitlinien vom Inhalt her also durchaus als Nachfolger und Aktualisierung der ESC STEMI 2008 verstehen.

Petra Lange: Sicherlich beinhaltet das auch Empfehlungen, die sich auf diese Patientengruppe beziehen. Wir haben aber keinerlei Hinweise darauf gefunden, dass es die Leitlinie ersetzt. Genau das sagen Sie ja. Sie sagen, unsere Aussagen seien nicht haltbar, weil die Leitlinien ersetzt seien. Das gibt es ja. Aber wir haben keine Hinweise darauf gefunden, dass die andere Leitlinie nicht mehr gültig ist. Und das ist ja das Wesentliche für uns bei den Berichten. Es gibt natürlich Überschneidungen und Schnittstellen; das ist klar. Das stellen wir dann nebeneinander dar. Aber es gibt aus unserer Sicht keine Hinweise – und da nehmen wir gerne andere Hinweise entgegen –, dass die entsprechende Leitlinie nicht mehr gültig ist. Insofern ist sie aus unserer Sicht weiterhin parallel dazu im Bericht enthalten.

Und das 2009er Focused Update – das steht auch ausdrücklich vorne drauf – aktualisiert eben das Focused Update von 2007. In der Leitlinie wird auch sehr schön nebeneinander dargestellt, welche einzelnen Empfehlungen durch andere ersetzt und aktualisiert sind. Wie gesagt, haben wir sehr genau überprüft, dass wir keine alten und neuen Empfehlungen parallel haben, also keine Empfehlungen, die durch andere ersetzt sind. Aber die anderen, die weiterhin ihre Gültigkeit haben, bleiben natürlich aus unserer Sicht auch weiter im Bericht.

Dr. Maximilian Gabler: Dazu möchte ich schon näher Stellung nehmen und tiefer einsteigen. Sie sagen, dass die alten Leitlinien nicht zwangsweise ersetzt werden oder ihre Gültigkeit verlieren. Aber der Kernpunkt unseres Aussagepunktes ist, dass es eben zum Beispiel um die Therapielänge geht. Sie sagen ja, dass die Angaben zur Dauer variieren – zwölf Wochen bis zwölf Monate. Jetzt haben wir eine ganz neue ESC-Leitlinie, in der steht: ein Jahr bei allen Patienten nach akutem Koronarsyndrom, unabhängig von der Art der Revaskularisierung. Das heißt, dass gar nicht relevant ist, ob jetzt eine STEMI-2008-Leitlinie gelöscht wurde oder eine NSTEMI-2007-Leitlinie gelöscht wurde. Wenn in einer neuen Leitlinie alle Typen des akuten Koronarsyndroms inbegriffen werden – und das steht ja da: alle Patienten nach akutem Koronarsyndrom –, dann ist das die aktuelle Empfehlung. Da steht: ein Jahr. Dementsprechend, das ist die allerneueste Empfehlung. Das ist die Empfehlung, die für Deutschland den allerwichtigsten Charakter hat; denn es ist die europäische Empfehlung, und die deutsche Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, sagt selbst: Wir werden keine neuen Leitlinien aufziehen; wir werden keine neuen erarbeiten. Sinngemäß: Wir übersetzen das, und das sind dann unsere deutschen Leitlinien. – Das heißt: Die ESC-Leitlinien sind die absoluten Top-Leitlinien für Deutschland, und die sagen: ein Jahr. Dementsprechend stellt sich für mich nicht mehr ein Zeitraum oder eine Angabe, dass die Angaben zur Therapielänge variieren. Dieses Problem stellt sich für mich nicht mehr, weil die letzte topaktuelle und wichtigste Empfehlung eine ganz klare Länge angibt.

Dr. Carmen Bartel: Es geht ja bei der Synopse nicht darum, die aktuellste und neueste Empfehlung in den Vordergrund zu stellen, sondern es ging darum, die Empfehlungen aus allen gültigen Leitlinien, die wir in der systematischen Recherche gefunden haben, darzustellen. Da gibt es eben auch diese Widersprüche. Diese Widersprüche werden dann auch dargestellt. In den nächsten Wochen wird ja der Bericht aktualisiert. Dann wird die neue ESC-Leitlinie auch eingeschlossen. Sollte es da zu diskrepanten Ergebnissen kommen, dann wird das auch diskutiert und auch entsprechend im Ergebnisteil dargestellt. Der Vorschlag zur Aktualisierung des DMPs wird dann auf dem höchsten GoR oder LoE begründet. So ist das Verfahren. Natürlich sagen Sie zu Recht, dass die ESC-Leitlinie für ganz Europa eine gewisse Relevanz hat und dass die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sich auch häufig an die ESC-Leitlinien hält. Aber, wie gesagt, so ist das Verfahren. Wir werden jetzt also nicht eine Leitlinie favorisieren, sondern werden sie erst einmal als gleichwertig extrahieren und dann die Ergebnisse zusammenfassen. Der Aktualisierungsbedarf ergibt sich dann halt auf dem höchsten GoR bzw. LoE, den die Leitlinie jeweils angibt.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Bitte.

Dr. Wolfhard Erdlenbruch: Eine ergänzende Wortmeldung: Zunächst einmal vielen Dank für Ihr Signal, dass Sie die ESC-Guidelines jetzt entsprechend in der Aktualisierung berücksichtigen werden. Ich denke, das ist das Wesentliche; denn auch aus unserer Sicht gilt das, was die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie immer wieder adressiert hat, nicht zuletzt bei der Vorstellung der Leitlinien. Da die entsprechenden Protagonisten bei der Erstellung der europäischen Leitlinien mitgearbeitet haben, reflektieren die europäischen Leitlinien eben auch das, was in Deutschland den Therapiestandard darstellt.

Bezüglich der LoEs und GoRs möchte ich gerne kurz adressieren, dass in der Darstellung bei den amerikanischen Leitlinien von 2009 bezüglich des Grade of Recommendation ein „not given“ vermerkt ist. Dazu habe ich folgende Rückfrage: Wenn ich die amerikanischen Leitlinien richtig lese, dann gibt es einen klaren Empfehlungsgrad und auch einen Level-of-Evidence-Grad, der entsprechend formuliert wird. Wie kommt es, dass bei Ihnen – vielleicht habe ich es missinterpretiert; dann wäre ich für Aufklärung dankbar – der Grade of Recommendation als „not given“ zitiert wird? Vielleicht kann man das als mögliches Missverständnis schnell klären.

Petra Lange: Können Sie mir kurz sagen, welche Seite das ist?

Dr. Wolfhard Erdlenbruch: Ich glaube, das ist Tabelle 26.

Petra Lange: Denn ich weiß von einer Stelle, wo uns einfach ein Fehler unterlaufen ist.

Dr. Wolfhard Erdlenbruch: Dann hat sich das vielleicht ganz schnell geklärt.

Petra Lange: Das ist jetzt auch aufgefallen. So etwas passiert.

Dr. Monika Kurzawa: Das ist auf Seite 116 Ihres Vorberichts. Ist das der Fehler?

Petra Lange: Das kann ich hier gar nicht sehen. Das ist ja immer noch der Vorbericht. Aber prima; ich notiere das.

Dr. Monika Kurzawa: Also Tabelle 26, Patients with STEMI.

Petra Lange: Ich notiere das, bin mir aber ziemlich sicher, dass uns das schon aufgefallen war.

Dr. Wolfhart Erdlenbruch: Dann hat sich das ganz schnell geklärt. – Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Weitere Wortmeldungen? – Bitte.

Dr. Maximilian Gabler: Ich möchte gerade bei Tabelle 26 bleiben. Möglicherweise ist das auch ein Versehen gewesen. Wie wir in unserer Stellungnahme geschrieben hatten, fehlt im Prinzip die halbe Originaltabelle, die hier Tabelle 26 des Vorberichtes ist. Tatsächlich beginnt im Vorbericht die Tabelle mit der dritten Empfehlung, während die erste und die zweite Empfehlung, nämlich die erste Empfehlung zur Loading Dose, zur Aufsättigungsdosis, und die zweite Empfehlung zur Maintenance Dose, zur Erhaltungsdosis, komplett fehlen. Um es vielleicht zu erleichtern: in unserer Stellungnahme alles bis zur gestrichelten Linie; so habe ich das auch in der Stellungnahme formuliert. Erst beim dritten Punkt, Absetzen im Falle einer notwendigen Bypass-OP, geht es los und weiter. Am Ende fehlt in der Tabelle 26 des Vorberichtes wiederum – dann sind wir auch schon bei den Recommendations – eine Klasse-III-Empfehlung. Möglicherweise war das tatsächlich ein Versehen. Ich möchte aber darauf hingewiesen haben.

Dr. Carmen Bartel: Es gibt dazu zwei Punkte. Der erste ist, dass wir uns hier ja in einer Herzinfarkt-Leitlinie befinden und dass die Therapie des akuten Koronarsyndroms ausdrücklich nicht Gegenstand des DMP ist. Im Einzelfall zu trennen, bis wann man dann die Empfehlungen ins DMP mit hineinnimmt und welche – besonders die Empfehlungen für die stationäre Versorgung – man dann nicht mit hineinnimmt, weil es nicht zum DMP gehört, kann mitunter schwierig sein. Wir prüfen das aber gerne noch einmal nach – das ist der zweite Punkt – und würden es dann entsprechend im Abschlussbericht in einer geprüften Version darlegen.

Dr. Maximilian Gabler: Danke für die Bereitschaft, da noch einmal genauer nachzusehen. Ich würde mir eben wünschen, dass es konsistent ist. Ich glaube, dass es nicht sinnvoll ist, das Absetzen einer Substanz oder einer Substanzgruppe genauer zu beschreiben, ohne das Ansetzen, den Therapiebeginn der gleichen Substanz und den Einsatz, den Dauereinsatz der Substanz darzulegen. Ich würde also sagen, dass es mehr eine Entweder-oder-Geschichte ist –

wobei ich mir wünschen würde, dass alles inkludiert wäre; denn das Original liegt ja in voller Länge und in sehr sauberer, evidenzbasierter Form vor. – Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Dann sind wir mit dem TOP 3 durch – es ist alles geklärt; ergänzende Fragen wurden auch noch geklärt – und kommen zum vierten Tagesordnungspunkt.

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Medikamentöse Therapie – Ivabradin

Petra Lange: In einer Stellungnahme wurde um die Berücksichtigung des Wirkstoffs Ivabradin gebeten; das sei in den eingeschlossenen Leitlinien uneingeschränkt empfohlen. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass das im Abschlussbericht V06-03 schon in den Empfehlungen enthalten war. Außerdem wurde noch auf zwei andere Leitlinien hingewiesen, die Ivabradin empfehlen. Es kam aber eben auch der Hinweis, dass das in den eingeschlossenen Leitlinien uneingeschränkt empfohlen werden würde.

Wir möchten die Stellungnehmenden – das ist die Firma SERVIER – fragen, welche eingeschlossenen Leitlinien ihrer Kenntnis nach Ivabradin uneingeschränkt oder überhaupt empfehlen; denn wir haben den Hinweis auf Ivabradin nur in einer Leitlinie gefunden, und das nicht in einer Empfehlung, sondern im Hintergrundtext. Wie wir ja auch dargelegt haben, extrahieren wir – das gehört zu unserer Methodik – Leitlinienempfehlungen und keine Hintergrundtexte.

Dr. Guido Hack: Es handelt sich um die ESC-Leitlinie zur stabilen Angina pectoris aus dem Jahr 2006, die zum Berichtszeitpunkt noch ihre Gültigkeit hat. Dort wird Ivabradin bei einer Betablocker-Intoleranz empfohlen und ausdrücklich mit Klasse IIa aufgeführt, und zwar gleichberechtigt mit Nitraten und Kalziumantagonisten – auch schon zum damaligen Zeitpunkt im Jahr 2006. Diese Leitlinie hat ja nach wie vor ihre Gültigkeit.

Petra Lange: Das ist ja vermutlich – ich weiß es jetzt nicht genau – eine in den Vorgängerbericht eingeschlossene Leitlinie, wenn ich mich richtig auch an Ihre Stellungnahme erinnere. Wie wir vorhin bei der NVL – das ist ja vergleichbar – auch schon dargelegt haben, haben wir den Auftrag, neue und relevante Empfehlungen für das DMP KHK zu extrahieren und da einen Aktualisierungsbedarf abzuleiten. Wir nehmen – deswegen auch die Beschränkung des Recherchezeitraums auf den Beginn ab Juni 2007 – eben keine Leitlinien hinein, die schon einmal für eine Überarbeitung des DMP herangezogen wurden. Das würde ja in diesem Fall dann auch zutreffen. Diese Leitlinie entspricht also nicht unseren Einschlusskriterien.

Dr. Guido Hack: Es ist richtig, dass das nicht Ihren Einschlusskriterien entspricht. Nichtsdestotrotz ist es in dieser Leitlinie so formuliert worden. Was jetzt damals dazu geführt hat, dass Ivabradin jetzt nicht berücksichtigt wurde, vermag ich nicht zu sagen.

Petra Lange: Aber wenn Sie sagen, Ivabradin würde in unserem Bericht fehlen, dann frage ich mich jetzt, wo wir in unseren eingeschlossenen Leitlinien, die unseren Kriterien entsprechen, Hinweise auf Ivabradin finden sollen. Offensichtlich scheint es da ja keine in unserem Pool eingeschlossene Leitlinie zu geben. Oder?

Dr. Guido Hack: Was Ihren Pool betrifft, den Sie eingeschlossen haben, ist das richtig. Nichtsdestotrotz hatten Sie vorhin auch erwähnt, dass Leitlinien, die nicht durch neue ersetzt wurden, natürlich nach wie vor ihre Gültigkeit behalten.

Moderator Jürgen Windeler: Was aber doch Folgendes bedeutet – Frau Lange hat das doch gesagt –: Wenn diese Leitlinie bzw. die entsprechende Empfehlung in dem vorigen Bericht thematisiert worden ist und möglicherweise auch beschrieben worden ist und sie sich jetzt aber aufgrund von Aktualisierungen in keinen neuen Leitlinien neu findet, dann wird sie in diesem Bericht auch nicht vorkommen. Noch einmal etwas anders ausgedrückt: Daran können wir auch nichts ändern, weil es offenbar keine neuen, gegenüber früher geänderten Empfehlungen zu Ivabradin gibt. Das sagen Sie, glaube ich, auch.

Dr. Guido Hack: Das ist die aktuell gültige Leitlinie.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Und seitdem gibt es keine neuen, revidierten Empfehlungen, die irgendwo Ivabradin anders thematisieren. Oder?

Dr. Guido Hack: Revidierte gibt es aktuell nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Bitte.

Dr. Monika Scheuringer: Eine Anmerkung zu diesem Thema: Wir hatten damals zum Berichtsplan Stellung genommen, weil uns nicht ganz klar war, was der Umfang des Auftrages ist: ein komplettes Abbild der Empfehlungen oder, so wie es jetzt gemacht worden ist, nur der Leitlinien, die in der Zwischenzeit veröffentlicht worden sind. Damals haben wir es in der Anhörung so verstanden, dass ein komplettes Bild der gültigen Empfehlungen gemacht werden soll. Jetzt ist aber das Ergebnis anders. Das führt dann zu diesen Missverständnissen. In diesem Fall ist jetzt im aktuellen Bericht keine Empfehlung zu finden. Im alten Bericht ist eine zu finden, oder das hat sich nicht geändert.

Dr. Guido Hack: Ja.

Dr. Monika Scheuringer: Eigentlich ist es also keine Gesamtschau der gültigen Empfehlungen. Das führt halt zu Schwierigkeiten. Ist das dann eine Empfehlung an den G-BA, keine Empfehlung dazu zu geben? Oder sagt man dann, dass man sich da auf den vorangegangenen Bericht bezieht? Wir haben auch zum Vorbericht dahin gehend Stellung genommen, dass es hier zu Problemen kommen kann. Im Detail steht das in der schriftlichen Stellungnahme.

Dr. Carmen Bartel: Wir haben ja einen Publikationszeitraum im Berichtsplan festgelegt. Der begann eben im Juni 2007. Alles, was davor publiziert worden ist, war eigentlich durch den alten DMP-Bericht zu KHK abgedeckt. Ich denke auch, dass die Leitlinie, die Herr Hack gerade genannt hat, im alten Bericht enthalten sein müsste. Wir suchen nach Leitlinien zur Aktualisierung des DMP. Von daher haben wir nur neue Leitlinien herausgesucht. Insofern schauen wir uns natürlich nicht die Weltliteratur an – zumal Leitlinien in der Regel auch nur fünf Jahre Gültigkeit haben und dann in der Regel überarbeitet werden –, sondern wir haben ganz konkret für die DMP-Aktualisierung gesucht und die Recherche dann mit dem letzten Termin der letzten Recherche des alten Berichts begonnen. Insofern sind auch noch gültige 2006er-Leitlinien in diesem Bericht nicht enthalten. Das kann halt dazu führen, dass das eine oder andere Verfahren oder Medikament dann gerade mal nicht in so einer Leitliniensynopse enthalten ist, obwohl es andere noch gültige Leitlinien gibt, die es noch empfehlen.

Dr. Monika Scheuringer: Dann würde aber doch im Fazit stehen: „Zu Maßnahme X konnte keine Empfehlung gefunden werden“, obwohl im alten Bericht eine Empfehlung enthalten ist. Das ist der Widerspruch, den ich da sehe.

Jürgen Geier: Ich kann dem nur beipflichten. Letztendlich müsste dann irgendwie ein Hinweis auf diese alte Leitlinie, die nach wie vor noch Gültigkeit hat, erfolgen; denn sonst würde auch ein Wettbewerbsnachteil entstehen, wenn man augenblicklich nur das Aktuelle widerspiegelt.

Dr. Carmen Bartel: Der Auftrag lautete ja, neue und relevante Leitlinienempfehlungen zu berücksichtigen. Wenn die 2006er-Leitlinie, die auch Ivabradin-Empfehlungen enthielt, dem G-BA schon in der letzten Synopse vorgelegen hat, bestand ja die Möglichkeit – das ist nicht unsere Entscheidung –, dass dieses Medikament dann auch im DMP auftaucht. Wir können jetzt nur eine Aktualisierung der Leitlinienbasis liefern. Wenn ein Medikament dort nicht auftaucht, dann nehmen wir keinen Abgleich mit dem alten Bericht vor. Das sieht der Auftrag auch gar nicht vor. Es ist also nicht so, dass wir hingehen und sagen: Diese Medikamente wurden im Bericht V06-03 für das DMP genannt; wir haben jetzt eine neue Recherche gemacht; hier kommen diese Medikamente; da gibt es Diskrepanzen. – Dieser Abgleich wäre nicht auftragsgemäß. Wir machen ihn nicht. Von daher liefern wir dem G-BA die Daten, die aktuell sind, die systematisch recherchiert sind. Wenn dann ein einzelnes Medikament herausfällt, können wir letzten Endes auch nichts daran ändern. Denn wir entscheiden ja nicht, was wir da hineinschreiben. Wir extrahieren die Empfehlungen für die Versorgungsaspekte des DMP. Und die Leitlinienautoren entscheiden ja letztlich, was sie in die Leitlinienempfehlungen schreiben. An dieser Stelle können wir Ihnen also leider auch nicht helfen.

Dr. Alric Rüter: Nur noch einmal zum Verständnis: Wir schreiben ja kein neues DMP, sondern wir machen eine Arbeit, um einen etwaigen Aktualisierungsbedarf im Vergleich zum bestehenden DMP herzuleiten. Das bestehende DMP fußt unter anderem auf unserem damaligen Bericht. Das heißt, dass die Daten der vorhandenen Leitlinien eingeflossen sind

und dann dort entsprechend berücksichtigt sind – oder auch nicht; je nachdem, wie der Entscheidungsträger dieses denn jetzt berücksichtigt hat. Wir identifizieren aufgrund der neuen Daten einen etwaigen Aktualisierungsbedarf, wo wir ihn denn nun entdeckt haben. – Dies nur zum Verständnis.

Moderator Jürgen Windeler: Insofern würde ich jetzt auch keinen Widerspruch sehen, wie Sie ihn vorhin zwischen dem Berichtsplan und dem tatsächlichen Vorgehen interpretiert haben. Wir nehmen Leitlinien für einen definierten Publikationszeitraum und extrahieren alle Empfehlungen daraus. So ist die Sachlage. Wir machen auch keine wertenden Äußerungen zu Medikamenten, die in diesen Empfehlungen nicht vorkommen, sondern äußern uns dazu gar nicht; sozusagen implizit kommen sie eben nicht vor. Einen Abgleich – ist erstens nicht auftragsgemäß – halte ich auch für schwierig, zumal wir gerade in anderem Zusammenhang diskutiert haben, dass selbst die Frage, welche Leitlinie nun eigentlich gültig ist, schon nicht zu klären ist und möglicherweise auch inhaltlichen Interpretationsspielräumen unterliegt. Wir müssten dann einen sehr breiten Überblick von mehr oder weniger nicht außer Kraft gesetzten Leitlinien machen, was dann andere Kritik hervorrufen würde, glaube ich. Ich würde also im Moment kein Problem damit sehen – und auch keine Diskrepanz zwischen dem, was Sie zum Berichtsplan erörtert haben, und dem, was jetzt wirklich gemacht worden ist.

Dr. Monika Scheuringer: Nur ein Kommentar dazu: Es geht ja darum, aktuelle Empfehlungen – das heißt für mich: zurzeit gültige Empfehlungen – zu extrahieren. Im Altauftrag sind Leitlinien berücksichtigt, die heute noch Gültigkeit besitzen würden. Jetzt hat man aber einen Leitlinienquerschnitt nur von jenen Leitlinien, die zu dem Zeitpunkt des Altauftrages nicht existierten. Aus meiner Sicht entsteht hier ein Bias – schon in folgender Hinsicht: Wenn eine heute noch gültige Leitlinie im Altauftrag eine Maßnahme empfohlen hat und diese Leitlinie in der aktuellen Recherche nicht mehr enthalten ist, dann ist das doch eine Botschaft. Daraus könnte man ableiten: Diese Maßnahme brauchen wir im Disease-Management-Programm nicht zu berücksichtigen. – Aus meiner Sicht könnte es also zu Fehlinterpretationen kommen. Das ist jetzt aber nur eine Anmerkung. Ich sehe Ihren Punkt mit der Auftragstellung. Aber ich sehe auch den Punkt, ob wir nicht durch diese Auftragstellung eine Verzerrung in die ganze Sache hineinbekommen.

Petra Lange: Ich möchte an dieser Stelle anmerken, dass eine solche Leitlinie ja auch nicht unendlich gültig ist. Wir haben sonst auch andere Kriterien. In anderen Projekten sagen wir, dass wir maximal fünf Jahre alte Leitlinien nehmen. Ältere Leitlinien könnte man sowieso nicht einbeziehen; denn bis eine Leitlinie fertig erstellt ist, gehen auch zwei, drei Jahre ins Land. Eine Leitlinie von 2006 beinhaltet ja auch schon Primärliteratur von 2003 oder so. Wir wollen aktuelle Empfehlungen, und das ist dann unsere Operationalisierung.

Dr. Monika Scheuringer: Mein Argument ist nur, ob durch diese Operationalisierung nicht eine Art Bias entsteht und man nicht gar weiß, in welche Richtung der geht.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss diesen spezifischen Auftrag an das IQWiG gibt, dann stelle ich mir vor, dass er auch weiß, wie er mit dem Ergebnis des Berichts – auch in Ihrem Sinne; in angemessener Form, will ich damit sagen – umgehen kann, und dass er es eigentlich nicht so interpretieren darf, wie Sie es gerade beschrieben haben. Aber das ist dann Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Dr. Carmen Bartel: Es gibt noch einen anderen wichtigen Punkt. Wir recherchieren systematisch. Insofern ist ein Verzerrungspotenzial minimal.

Dr. Monika Scheuringer: Das steht außer Frage. Die Sache ist nur die, dass eine noch gültige Leitlinie, die jetzt für uns noch aktuelle Empfehlungen enthält, nicht mehr in diesem aktuellen Querschnitt drin ist. Das ist das Problem, das ich sehe. Im alten Querschnitt gibt es auch Leitlinien, die nicht mehr gültig sind. Wie soll der G-BA nun herausfinden, welche Empfehlung aus einer nicht mehr gültigen Leitlinie stammt und welche noch gültig ist? Das ist das Problem, das ich sehe. – Das ist aber, wie gesagt, nur eine Anmerkung zur Methodik. Man sollte noch einmal überlegen, ob es da nicht zu einer Verzerrung kommt.

Moderator Jürgen Windeler: Um das richtig zu justieren: Es ist keine Anmerkung, die eigentlich die Methodik betrifft. Es ist eine Anmerkung, die den Auftrag betrifft – und, wenn überhaupt, dann die Entscheidungsfindung in dem weiteren Beratungsprozess im G-BA betrifft. Das würde ich nur einmal gern so differenzieren wollen.

Dr. Monika Scheuringer: Okay.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Jetzt sehe ich keine weiteren Wortmeldungen zu diesem Punkt. Das war dann der TOP 4, und wir kommen zum fünften Tagesordnungspunkt.

4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es dazu Wortmeldungen? – Ja.

Dr. Max Claußen: Was ist mit den anderen Punkten? Wir haben ja auch eine Stellungnahme abgegeben, die Sie hier nicht unter den TOPs aufgeführt haben. Was passiert mit diesen Punkten? Sind die wohlwollend zur Kenntnis genommen worden und abgehakt, oder?

Petra Lange: Es ist ja ohnehin so, dass wir jede Stellungnahme erst einmal wohlwollend zur Kenntnis nehmen und auch genau überprüfen. Es gibt ja auch andere Aspekte in den Stellungnahmen der hier Anwesenden, die wir jetzt auch nicht als Tagesordnungspunkt aufgegriffen haben. Wir überprüfen das. Auch Ihre Stellungnahme zu den Nitraten werden wir in der Projektgruppe noch einmal diskutieren und noch einmal unsere Empfehlungen überprüfen und für den Abschlussbericht, was wir dazu formuliert haben. Es wird ja im Abschlussbericht auch eine Würdigung der Stellungnahmen geben. In der entsprechenden

Diskussion werden wir unseren Umgang mit dem, was Sie in der Stellungnahme angemerkt haben, auch noch einmal darlegen.

Moderator Jürgen Windeler: Der Umstand, dass bestimmte, und zwar auch die meisten, Kommentare hier nicht thematisiert werden, bedeutet, dass sie für uns unmissverständlich und klar waren.

Dr. Max Claußen: Okay. – Danke.

Petra Lange: Genau; hier geht es ja darum, dass unklare Aspekte diskutiert werden.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Weitere Wortmeldungen unter „Verschiedenes“? Last orders, bitte.

(Heiterkeit)

Dr. Maximilian Gabler: Last orders? Ja, einen Kuchen hätte ich gerne.

(Heiterkeit)

– Sorry. – Die Frage ist: Planen Sie, die überarbeitete Version des Vorberichtes noch einmal einem Stellungnahmeverfahren zu unterziehen, weil angesichts der Tatsache, dass doch einige sehr relevante Überarbeitungen – ich denke jetzt einmal an die ESC-Leitlinien – notwendig sind, vielleicht von der Fachgemeinde noch einmal kritisch darübergeschaut werden sollte? Oder wird das dann sofort im Abschlussbericht stehen, wo keine weitere Möglichkeit der Stellungnahme mehr vorhanden ist?

Petra Lange: Soll ich etwas dazu sagen?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte, sagen Sie etwas, Frau Lange.

Petra Lange: Das betrifft ja die Methoden des IQWiG. Wir beabsichtigen nicht, noch einmal ein Stellungnahmeverfahren zu machen, weil das nicht zu den Methoden des IQWiG gehört. Das sehen die Methoden nicht vor. Es wird immer zum Berichtsplan und zum Vorbericht angehört. Dass nach Veröffentlichung des Vorberichts eine Nachrecherche stattfindet, ist auch reguläres Verfahren. Wir würden uns ja in eine Endlosschleife begeben. Alleine dieses Verfahren würde ja wieder drei Monate benötigen, und dann würde wahrscheinlich wieder eine neue Leitlinie erscheinen. Das müssen wir einfach mit Nein beantworten.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, man kann es auch klar mit Nein beantworten.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann danke ich Ihnen für Ihr Kommen, bedanke mich für die Wortbeiträge, bedanke mich auch für die Anregungen, die wir noch aufnehmen und, wie gesagt, prüfen werden, biete Ihnen einen Imbiss an und wünsche Ihnen ansonsten einen angenehmen Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.....	A 2
A 1.2 Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	A 5
A 1.3 Lilly Deutschland GmbH.....	A 13
A 1.4 MSD SHARP & DOHME GmbH und Essex Pharma GmbH.....	A 21
A 1.5 Pohl Boskamp	A 42
A 1.6 SERVIER Deutschland GmbH.....	A 46

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Autoren:

Ollenschläger, Günter, Prof. Dr.

Ø JW Reddy : 2900

EINGEDANGEN

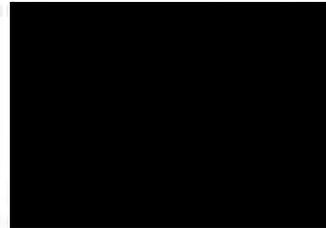
30. Sep. 2010



Ärztliches Zentrum für
Qualität in der Medizin

Äzq. [Redacted]

Herrn
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V09-05 -
Dillenburger Str. 27
51105 Köln



www.versorgungsleitlinien.de

Unser Zeichen: 4402
Stellungnahme_IQWiG-
Vorbericht-KHK_100927

Ansprechpartner: Hr. Prof. Dr. Ollenschläger
Durchwahl: -2500

Berlin, 27.09.2010

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG-Projekts „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

liebe Ju r

gestatten Sie, dass wir zum o.g. Vorbericht Stellung nehmen.

In dem jetzt vorliegenden Vorbericht (V09-05) wurden 13 evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen. Lediglich eine der eingeschlossenen Leitlinien ist von einer deutschen Institution herausgegeben und ebenfalls nur eine thematisiert alle Versorgungsaspekte der chronischen KHK.

Die NVL „Chronische KHK“ wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung und Extraktion eingeschlossen. Der Bericht sieht das Kriterium „E9: Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten)“ als nicht erfüllt an.

Dazu bitten wir um Berücksichtigung folgender Aspekte:

1. Zum Abschluss der Recherchen des IQWiG am 05.02.2010 war die NVL „Chronische KHK“ gültig.
2. Vor einigen Monaten erhielten wir eine Anfrage zum Überarbeitungsstand der NVL „Chronische KHK“ aus dem IQWiG. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Erfassung des Aktualisierungsbedarfes für die NVL „Chronische KHK“ unter den beteiligten Autorinnen und Autoren koordiniert. Als Ergebnis dieser Erfassung wurde das Überarbeitungsdatum der NVL „Chronische KHK“ auf den 31. Dezember 2010 verlängert (siehe Nachricht vom 08.09.2010 auf www.versorgungsleitlinien.de).

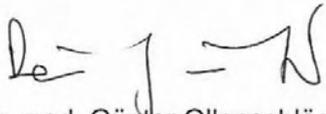
Zentralstelle der Deutschen
Ärzeschaft zur Qualitätssicherung
in der Medizin

Gemeinsame Einrichtung der
Bundesärztekammer und der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung

3. Für folgende Kapitel wird auch darüber hinaus derzeit kein wesentlicher Aktualisierungsbedarf gesehen: „Hintergrund“, „Definition und Therapieziele“, „Epidemiologie“, „Schweregrade und Klassifizierungen“, „Hausärztliche Langzeitbetreuung“, „Versorgungskoordination“ sowie „Qualitätsförderung, Qualitätsmanagement“.
4. Die Überarbeitung der Kapitel „Risikostratifizierung und Prognose bei KHK“, „Risikofaktoren-Management, Prävention“, „Pharmakotherapie“ und „Revaskularisationstherapie“ wurde begonnen. Hier ist für Beginn 2011 mit modularen Veröffentlichungen der einzelnen Abschnitte zu rechnen.

Da insbesondere zum Gliederungspunkt 1.7 „Kooperation der Versorgungsebenen“ bisher keine Empfehlungen extrahiert werden konnten, weil zu diesem Versorgungsaspekt keine Empfehlungen in der eingeschlossenen deutschen Leitlinie existieren, würden wir die Berücksichtigung der NVL „Chronische KHK“ bei weiteren Berichterstellung empfehlen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Günter Ollenschläger

A 1.2 Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Autoren:

Erdlenbruch, Wolfhard, Dr.

Tabbert-Zitzler, Anja, Dr.

Jäger, Gerhard, Dr.

Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH zum Vorbericht V09-05 des IQWiG

Grundsätzliches

Der hier vorliegende Vorbericht V09-05 „Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP KHK“ v 1.0 vom 23.08.2010 geht auf einen Auftrag des G-BA vom 17.12.2009 zurück.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, „durch eine systematische Recherche nach neuen, thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien zu suchen und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP KHK zu spezifizieren.“ (vgl. Vorbericht S. 4). Dieses Ziel wird mit dem vorliegenden Vorbericht noch nicht vollständig erreicht.

Folgende Punkte bedürfen einer Abänderung/Berücksichtigung:

- 1. Berücksichtigung der neuen ESC Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung („Guidelines on myocardial revascularization“^{vi}), insbesondere in Bezug auf die Pharmakotherapie mit für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassenen Wirkstoffen (Prasugrel und Clopidogrel).**
Der vorliegende Vorbericht konnte aufgrund des berücksichtigten Zeitraumes (bis Februar 2010) diese neuen Leitlinien noch nicht beinhalten, dies muss aber aufgrund der Aktualität und Bedeutung der neuen Leitlinien unbedingt nachgeholt werden.
- 2. Vollständige Wiedergabe der US-amerikanischen ACC/AHA/SCAI Leitlinien („2009 Focused Update“^{vii}), insbesondere in Bezug auf die Pharmakotherapie mit für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassenen Wirkstoffen (Prasugrel und Clopidogrel).**
- 3. Insbesondere Punkt 1 erfordert eine umfassende Überarbeitung des Vorberichts. Wir fordern daher die Möglichkeit einer erneuten kritischen Überprüfung des überarbeiteten Vorberichtes (v1.1) durch die medizinischen Fachgesellschaften und Experten im Rahmen eines weiteren Stellungnahmeverfahrens.**

Zu Punkt 1: Berücksichtigung der neuen ESC Leitlinien

Die seit August 2010 verfügbaren ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung berücksichtigen erstmals den neuen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel, welcher in der TRITON-TIMI 38 Studieⁱⁱⁱ eine überlegene Wirksamkeit vs. Clopidogrel gezeigt hat. Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkt [NSTEMI] oder ST-Strecken-Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention [PCI].

Kapitel 12 der neuen ESC Leitlinien enthält neue bzw. aktualisierte Empfehlungen zur antithrombotischen Pharmakotherapie. Tabelle 36 (Abb. 1) fasst die zentralen Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft übersichtlich zusammen. Diese aktuellen Erkenntnisse sollten bei der Überarbeitung des DMK KHK generell berücksichtigt werden. Wir möchten darüber hinaus auf einzelne Empfehlungen näher eingehen:

- Gemäß neuer ESC Leitlinien soll Clopidogrel nach STEMI grundsätzlich nur noch dann gegeben werden, wenn wirksamere Thrombozytenaggregationshemmer wie Prasugrel kontraindiziert sind¹.
- Besonders empfohlen wird Prasugrel auch für die antithrombotische Behandlung von Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom und für Patienten, die unter Clopidogrel eine Stentthrombose erleiden.²
- Ein momentan intensiv diskutiertes Thema stellt der Einfluss des Cytochroms 2C19 („CYP2C19“) auf die Wirksamkeit der verschiedenen Thienopyridin-Thrombozytenaggregationshemmer dar. Während das Vorhandensein eines CYP2C19 loss-of-function Allels mit einem erhöhten Risiko atherothrombotischer Komplikationen bei mit Clopidogrel behandelten Patienten assoziiert zu sein scheint, beeinflusst dieses Allel nicht die Wirkung von Prasugrel auf die Thrombozytenaggregation.³
- Von entscheidender Bedeutung für die Akzeptanz und Anwendbarkeit des überarbeiteten DMP KHK ist die korrekte Wiedergabe der empfohlenen Dauer der medikamentösen Therapie. Die Aussage „Für Patienten nach Myokardinfarkt wird von 3 Leitlinien die temporäre Gabe von Clopidogrel (75 mg/d) zusätzlich zu ASS mit niedrigeren GoR [Grade of Relevance] empfohlen, wobei die Angaben zur Dauer variieren (12 Wochen bis 12 Monate) (ESC STEMI 2008, ACC/AHA STEMI 2007, ACC/AHA 2007 Non-STEMI 2007“ (S. 48 Vorbericht) ist so nicht mehr haltbar, da zu allen drei Leitlinien Aktualisierungen vorliegen. **Die neuen, für Deutschland besonders relevanten ESC Leitlinien empfehlen nach perkutaner Koronarintervention folgende Therapiedauer der „doppelten Plättchenhemmung“ (S.41):**
 - 1 Monat nach Implantation eines unbeschichteten Stents [bare-metal stent, BMS] bei stabiler Angina pectoris
 - 6–12 Monate nach Implantation eines beschichteten Stents [drug-eluting stent, DES] bei allen Patienten
 - **1 Jahr bei allen Patienten nach akutem Koronarsyndrom, unabhängig von der Art der Revaskularisierung**

¹ Vgl. S. 38, Tab. 36, Fußnote f: „Primarily if more efficient antiplatelet agents are contraindicated.“

² Vgl. S. 39, I. Absatz: “In diabetic patients presenting with ACS, prasugrel confers a significant advantage over clopidogrel without increased bleeding. Prasugrel should be used in patients who present with stent thrombosis whilst taking clopidogrel.”

³ Vgl. S. 42, letzter Absatz: „The presence of the CYP2C19 loss-of-function allele seems to be associated with an increased risk of atherothrombotic complications in clopidogrel-treated patients. This allele does not influence the action of prasugrel on platelet function.“

Table 36 Antithrombotic treatment options in myocardial revascularization

Elective PCI				
Antiplaetlet therapy		Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
	ASA	I	B	55
	Clopidogrel	I	A	55
	Clopidogrel - pretreatment with 300 mg loading dose >6 h before PCI (or 600 mg >2 h before)	I	C	—
	+ GPIIb-IIIa antagonists (bailout situation only)	IIa	C	—
Anticoagulation				
	UFH	I	C	—
	Enoxaparin	IIa	B	244
NSTE-ACS				
Antiplaetlet therapy				
	ASA	I	C	—
	Clopidogrel (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C	—
	Clopidogrel (for 9–12 months after PCI)	I	B	55
	Prasugrel ^d	IIa	B	246,247
	Ticagrelor ^d	I	B	248
	+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)			
	Abciximab (with DAPT)	I	B	249
	Tirofiban, Eptifibatide	IIa	B	55
	Upstream GPIIb-IIIa antagonists	III	B	65
Anticoagulation				
Very high-risk of ischaemia ^a	UFH (+GPIIb-IIIa antagonists) or Bivalirudin (monotherapy)	I	C	—
	Bivalirudin (monotherapy)	I	B	251
Medium-to-high-risk of ischaemia ^a	UFH	I	C	—
	Bivalirudin	I	B	251
	Fondaparinux	I	B	250
	Enoxaparin	IIa	B	55,60
Low-risk of ischaemia ^a	Fondaparinux	I	B	250
	Enoxaparin	IIa	B	55,60
STEMI				
Antiplaetlet therapy				
	ASA	I	B	55,94
	Clopidogrel ^f (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C	—
	Prasugrel ^d	I	B	246,252
	Ticagrelor ^d	I	B	248,253
	+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)			
	Abciximab	IIa	A	55,94
	Eptifibatide	IIa	B	259,260
	Tirofiban	IIb	B	55,94
	Upstream GPIIb-IIIa antagonists	III	B	86
Anticoagulation				
	Bivalirudin (monotherapy)	I	B	255
	UFH	I	C	—
	Fondaparinux	III	B	256

Abb. 1: Tabelle 36 der ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung (Antithrombotische Therapieoptionen für die myokardiale Revaskularisierung)¹.

Zu Punkt 2: Vollständige Wiedergabe der US-amerikanischen ACC/AHA Leitlinien („2009 Focused Update“)

Die Ende 2009 erschienenen ACC/AHA Leitlinien („2009 Focused Update“ⁱⁱⁱ) werden in Bezug auf die Pharmakotherapie nur unvollständig wiedergegeben. Dies betrifft insbesondere die Klasse I Empfehlungen Nr. 1 und 2 in Tabelle 3 (Abb. 3, oberer Teil bis gestrichelte Linie), welche in Tab. 1.5 des Vorberichts (Abb. 2) fehlen. Wir fordern eine kohärente und vollständige Wiedergabe der ACC/AHA Leitlinien 2009.

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^b
1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen			
Außereuropäische Leitlinien			
ACC/ AHA 2009	Patients with STEMI	C	n. g.
	In patients taking a thienopyridine in whom CABG is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect.		
	The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel	B	n. g.
	and at least 7 days in patients receiving prasugrel	C	n. g.
	unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding.	C	n. g.
	Continuation of clopidogrel or prasugrel ^d beyond 15 months may be considered in patients undergoing DES placement	C	n. g.

Abb. 2: Ausschnitt aus Tab. 26 des Vorberichtes (Empfehlungen zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulanzen) mit nur teilweiser Wiedergabe der ACC/AHA Leitlinien 2009ⁱⁱⁱ (vgl. Abb. 3).

Table 3. Recommendations for the Use of Thienopyridines

2009 Joint STEMI/PCI Focused Update Recommendations	
Class I	
<p>1. A loading dose of thienopyridine is recommended for STEMI patients for whom PCI is planned. Regimens should be 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none">a. At least 300 to 600 mg of clopidogrel† should be given as early as possible before or at the time of primary or nonprimary PCI. (<i>Level of Evidence: C</i>)b. Prasugrel 60 mg should be given as soon as possible for primary PCI.^{26,27} (<i>Level of Evidence: B</i>)c. For STEMI patients undergoing nonprimary PCI, the following regimens are recommended:<ul style="list-style-type: none">(i) If the patient has received fibrinolytic therapy and has been given clopidogrel, clopidogrel should be continued as the thienopyridine of choice (<i>Level of Evidence: C</i>);(ii) If the patient has received fibrinolytic therapy without a thienopyridine, a loading dose of 300 to 600 mg‡ of clopidogrel should be given as the thienopyridine of choice (<i>Level of Evidence: C</i>);(iii) If the patient did not receive fibrinolytic therapy, either a loading dose of 300 to 600 mg of clopidogrel should be given or, once the coronary anatomy is known and PCI is planned, a loading dose of 60 mg of prasugrel should be given promptly and no later than 1 hour after the PCI.^{26,27} (<i>Level of Evidence: B</i>)	
<p>2. The duration of thienopyridine therapy should be as follows:</p> <ul style="list-style-type: none">a. In patients receiving a stent (BMS or drug-eluting stent [DES]) during PCI for ACS, clopidogrel 75 mg daily†²⁷⁻²⁹ (<i>Level of Evidence: B</i>) or prasugrel 10 mg daily‡²⁷ (<i>Level of Evidence: B</i>) should be given for at least 12 months;b. If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefit afforded by thienopyridine therapy, earlier discontinuation should be considered. (<i>Level of Evidence: C</i>)	
<p>3. In patients taking a thienopyridine in whom CABG is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect. (<i>Level of Evidence: C</i>) The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel^{2,30} (<i>Level of Evidence: B</i>) and at least 7 days in patients receiving prasugrel²⁷ (<i>Level of Evidence: C</i>), unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding.³¹ (<i>Level of Evidence: C</i>)</p>	
Class IIb	
<p>1. Continuation of clopidogrel or prasugrel§ beyond 15 months may be considered in patients undergoing DES placement.²⁷ (<i>Level of Evidence: C</i>)</p>	
Class III	
<p>1. In STEMI patients with a prior history of stroke and transient ischemic attack for whom primary PCI is planned, prasugrel is not recommended as part of a dual-antiplatelet therapy regimen. (<i>Level of Evidence: C</i>)</p>	

Abb. 3: Ausschnitt aus Tab. 3 der ACC/AHA Leitlinien (Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie in den ACC/AHA Leitlinien¹¹).

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die alten Empfehlungen aus den Jahren 2004 und 2007 entfernt.

Fazit

Der Vorbericht V09-05 „Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP KHK“ bedarf einer umfassenden Überarbeitung/Aktualisierung. Wir fordern diesbezüglich die Möglichkeit einer erneuten kritischen Überprüfung des überarbeiteten Vorberichtes durch die medizinischen Fachgesellschaften und Experten im Rahmen eines weiteren Stellungnahmeverfahrens.

München, 24.09.2010

Literatur

- i Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Authors/Task Force Members, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Piret C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P; Document Reviewers, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. *Eur Heart J*. 2010 Aug 29. [Epub ahead of print]
- ii Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al.: 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120, 2271-2306, 2009.
- iii Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

A 1.3 Lilly Deutschland GmbH

Autoren:

Gabler, Maximilian, Dr.

Kurzawa, Monika, Dr.

Rustige, Jörg, Dr.

Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH zum Vorbericht V09-05 des IQWiG

Grundsätzliches

Der hier vorliegende Vorbericht V09-05 „Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP KHK“ v 1.0 vom 23.08.2010 geht auf einen Auftrag des G-BA vom 17.12.2009 zurück.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, „durch eine systematische Recherche nach neuen, thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien zu suchen und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP KHK zu spezifizieren.“ (vgl. Vorbericht S. 4). Dieses Ziel wird mit dem vorliegenden Vorbericht noch nicht vollständig erreicht.

Folgende Punkte bedürfen einer Abänderung/Berücksichtigung:

- 1. Berücksichtigung der neuen ESC Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung („Guidelines on myocardial revascularization“), insbesondere in Bezug auf die Pharmakotherapie mit für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassenen Wirkstoffen (Prasugrel und Clopidogrel).**
Der vorliegende Vorbericht konnte aufgrund des berücksichtigten Zeitraumes (bis Februar 2010) diese neuen Leitlinien noch nicht beinhalten, dies muss aber aufgrund der Aktualität und Bedeutung der neuen Leitlinien unbedingt nachgeholt werden.
- 2. Vollständige Wiedergabe der US-amerikanischen ACC/AHA/SCAI Leitlinien („2009 Focused Update“), insbesondere in Bezug auf die Pharmakotherapie mit für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassenen Wirkstoffen (Prasugrel und Clopidogrel).**
- 3. Insbesondere Punkt 1 erfordert eine umfassende Überarbeitung des Vorberichts. Wir fordern daher die Möglichkeit einer erneuten kritischen Überprüfung des überarbeiteten Vorberichtes (v1.1) durch die medizinischen Fachgesellschaften und Experten im Rahmen eines weiteren Stellungnahmeverfahrens.**

Zu Punkt 1: Berücksichtigung der neuen ESC Leitlinien

Die seit August 2010 verfügbaren ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierungⁱ berücksichtigen erstmals den neuen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel, welcher in der TRITON-TIMI 38 Studieⁱⁱ eine überlegene Wirksamkeit vs. Clopidogrel gezeigt hat. Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkt [NSTEMI] oder ST-Strecken-Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention [PCI].

Kapitel 12 der neuen ESC Leitlinien enthält neue bzw. aktualisierte Empfehlungen zur antithrombotischen Pharmakotherapie. Tabelle 36 (Abb. 1) fasst die zentralen Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft übersichtlich zusammen. Diese aktuellen Erkenntnisse sollten bei der Überarbeitung des DMK KHK generell berücksichtigt werden. Wir möchten darüber hinaus auf einzelne Empfehlungen näher eingehen:

- Gemäß neuer ESC Leitlinien soll Clopidogrel nach STEMI grundsätzlich nur noch dann gegeben werden, wenn wirksamere Thrombozytenaggregationshemmer wie Prasugrel kontraindiziert sind¹.
- Besonders empfohlen wird Prasugrel auch für die antithrombotische Behandlung von Diabetikern nach akutem Koronarsyndrom und für Patienten, die unter Clopidogrel eine Stentthrombose erleiden.²
- Ein momentan intensiv diskutiertes Thema stellt der Einfluss des Cytochroms 2C19 („CYP2C19“) auf die Wirksamkeit der verschiedenen Thienopyridin-Thrombozytenaggregationshemmer dar. Während das Vorhandensein eines CYP2C19 loss-of-function Allels mit einem erhöhten Risiko atherothrombotischer Komplikationen bei mit Clopidogrel behandelten Patienten assoziiert zu sein scheint, beeinflusst dieses Allel nicht die Wirkung von Prasugrel auf die Thrombozytenaggregation.³
- Von entscheidender Bedeutung für die Akzeptanz und Anwendbarkeit des überarbeiteten DMP KHK ist die korrekte Wiedergabe der empfohlenen Dauer der medikamentösen Therapie. Die Aussage „Für Patienten nach Myokardinfarkt wird von 3 Leitlinien die temporäre Gabe von Clopidogrel (75 mg/d) zusätzlich zu ASS mit niedrigeren GoR [Grade of Relevance] empfohlen, wobei die Angaben zur Dauer variieren (12 Wochen bis 12 Monate) (ESC STEMI 2008, ACC/AHA STEMI 2007, ACC/AHA 2007 Non-STEMI 2007“ (S. 48 Vorbericht) ist so nicht mehr haltbar, da zu allen drei Leitlinien Aktualisierungen vorliegen. **Die neuen, für Deutschland besonders relevanten ESC Leitlinien empfehlen nach perkutaner Koronarintervention folgende Therapiedauer der „doppelten Plättchenhemmung“ (S.41):**
 - 1 Monat nach Implantation eines unbeschichteten Stents [bare-metal stent, BMS] bei stabiler Angina pectoris
 - 6–12 Monate nach Implantation eines beschichteten Stents [drug-eluting stent, DES] bei allen Patienten
 - **1 Jahr bei allen Patienten nach akutem Koronarsyndrom, unabhängig von der Art der Revaskularisierung**

¹ Vgl. S. 38, Tab. 36, Fußnote f: „Primarily if more efficient antiplatelet agents are contraindicated.“

² Vgl. S. 39, 1. Absatz: „In diabetic patients presenting with ACS, prasugrel confers a significant advantage over clopidogrel without increased bleeding. Prasugrel should be used in patients who present with stent thrombosis whilst taking clopidogrel.“

³ Vgl. S. 42, letzter Absatz: „The presence of the CYP2C19 loss-of-function allele seems to be associated with an increased risk of atherothrombotic complications in clopidogrel-treated patients. This allele does not influence the action of prasugrel on platelet function.“

Table 36 Antithrombotic treatment options in myocardial revascularization

Elective PCI				
Antiplaetlet therapy		Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
	ASA	I	B	55
	Clopidogrel	I	A	55
	Clopidogrel - pretreatment with 300 mg loading dose >6 h before PCI (or 600 mg >2 h before)	I	C	—
	+ GPIIb-IIIa antagonists (bailout situation only)	IIa	C	—
Anticoagulation				
	UFH	I	C	—
	Enoxaparin	IIa	B	244
NSTE-ACS				
Antiplaetlet therapy				
	ASA	I	C	—
	Clopidogrel (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C	—
	Clopidogrel (for 9–12 months after PCI)	I	B	55
	Prasugrel ^d	IIa	B	246,247
	Ticagrelor ^d	I	B	248
	+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)			
	Abciximab (with DAPT)	I	B	249
	Tirofiban, Eptifibatide	IIa	B	55
	Upstream GPIIb-IIIa antagonists	III	B	65
Anticoagulation				
Very high-risk of ischaemia ^e	UFH (+GPIIb-IIIa antagonists) or Bivalirudin (monotherapy)	I	C	—
Medium-to-high-risk of ischaemia ^e	UFH	I	C	—
	Bivalirudin	I	B	251
	Fondaparinux	I	B	250
	Enoxaparin	IIa	B	55,60
Low-risk of ischaemia ^e	Fondaparinux	I	B	250
	Enoxaparin	IIa	B	55,60
STEMI				
Antiplaetlet therapy				
	ASA	I	B	55,94
	Clopidogrel ^f (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C	—
	Prasugrel ^d	I	B	246,252
	Ticagrelor ^d	I	B	248,253
	+ GPIIb-IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)			
	Abciximab	IIa	A	55,94
	Eptifibatide	IIa	B	259,260
	Tirofiban	IIb	B	55,94
	Upstream GPIIb-IIIa antagonists	III	B	86
Anticoagulation				
	Bivalirudin (monotherapy)	I	B	255
	UFH	I	C	—
	Fondaparinux	III	B	256

Abb. 1: Tabelle 36 der ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung (Antithrombotische Therapieoptionen für die myokardiale Revaskularisierung)¹.

Zu Punkt 2: Vollständige Wiedergabe der US-amerikanischen ACC/AHA Leitlinien („2009 Focused Update“)

Die Ende 2009 erschienenen ACC/AHA Leitlinien („2009 Focused Update“ⁱⁱⁱ) werden in Bezug auf die Pharmakotherapie nur unvollständig wiedergegeben. Dies betrifft insbesondere die Klasse I Empfehlungen Nr. 1 und 2 in Tabelle 3 (Abb. 3, oberer Teil bis gestrichelte Linie), welche in Tab. 1.5 des Vorberichts (Abb. 2) fehlen. Wir fordern eine kohärente und vollständige Wiedergabe der ACC/AHA Leitlinien 2009.

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a
1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen			
Außereuropäische Leitlinien			
ACC/ AHA 2009	Patients with STEMI	C	n. g.
	In patients taking a thienopyridine in whom CABG is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect.		
	The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel	B	n. g.
	and at least 7 days in patients receiving prasugrel	C	n. g.
	unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding.	C	n. g.
	Continuation of clopidogrel or prasugrel ^d beyond 15 months may be considered in patients undergoing DES placement.	C	n. g.

Abb. 2: Ausschnitt aus Tab. 26 des Vorberichtes (Empfehlungen zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulanzen) mit nur teilweiser Wiedergabe der ACC/AHA Leitlinien 2009ⁱⁱ (vgl. Abb. 3).

Table 3. Recommendations for the Use of Thienopyridines

2009 Joint STEMI/PCI Focused Update Recommendations
Class I
1. A loading dose of thienopyridine is recommended for STEMI patients for whom PCI is planned. Regimens should be 1 of the following: a. At least 300 to 600 mg of clopidogrel† should be given as early as possible before or at the time of primary or nonprimary PCI. (Level of Evidence: C) b. Prasugrel 60 mg should be given as soon as possible for primary PCI. ^{26,27} (Level of Evidence: B) c. For STEMI patients undergoing nonprimary PCI, the following regimens are recommended: (i) If the patient has received fibrinolytic therapy and has been given clopidogrel, clopidogrel should be continued as the thienopyridine of choice (Level of Evidence: C); (ii) If the patient has received fibrinolytic therapy without a thienopyridine, a loading dose of 300 to 600 mg‡ of clopidogrel should be given as the thienopyridine of choice (Level of Evidence: C); (iii) If the patient did not receive fibrinolytic therapy, either a loading dose of 300 to 600 mg of clopidogrel should be given or, once the coronary anatomy is known and PCI is planned, a loading dose of 60 mg of prasugrel should be given promptly and no later than 1 hour after the PCI. ^{26,27} (Level of Evidence: B)
2. The duration of thienopyridine therapy should be as follows: a. In patients receiving a stent (BMS or drug-eluting stent [DES]) during PCI for ACS, clopidogrel 75 mg daily ²⁷⁻²⁹ (Level of Evidence: B) or prasugrel 10 mg daily ²⁷ (Level of Evidence: B) should be given for at least 12 months; b. If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefit afforded by thienopyridine therapy, earlier discontinuation should be considered. (Level of Evidence: C)
3. In patients taking a thienopyridine in whom CABG is planned and can be delayed, it is recommended that the drug be discontinued to allow for dissipation of the antiplatelet effect. (Level of Evidence: C) The period of withdrawal should be at least 5 days in patients receiving clopidogrel ^{2,30} (Level of Evidence: B) and at least 7 days in patients receiving prasugrel ²⁷ (Level of Evidence: C), unless the need for revascularization and/or the net benefit of the thienopyridine outweighs the potential risks of excess bleeding. ³¹ (Level of Evidence: C)
Class IIb
1. Continuation of clopidogrel or prasugrel§ beyond 15 months may be considered in patients undergoing DES placement. ²⁷ (Level of Evidence: C)
Class III
1. In STEMI patients with a prior history of stroke and transient ischemic attack for whom primary PCI is planned, prasugrel is not recommended as part of a dual-antiplatelet therapy regimen. (Level of Evidence: C)

Abb. 3: Ausschnitt aus Tab. 3 der ACC/AHA Leitlinien (Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie in den ACC/AHA Leitlinien¹).

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die alten Empfehlungen aus den Jahren 2004 und 2007 entfernt.

Fazit

Der Vorbericht V09-05 „Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP KHK“ bedarf einer umfassenden Überarbeitung/Aktualisierung. Wir fordern diesbezüglich die Möglichkeit einer erneuten kritischen Überprüfung des überarbeiteten Vorberichtes durch die medizinischen Fachgesellschaften und Experten im Rahmen eines weiteren Stellungnahmeverfahrens.

Bad Homburg, 24.09.2010

Literatur

- i Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Authors/Task Force Members, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P; Document Reviewers, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. *Eur Heart J*. 2010 Aug 29. [Epub ahead of print]
- ii Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al.: 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120, 2271-2306, 2009.
- iii Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

A 1.4 MSD SHARP & DOHME GmbH und Essex Pharma GmbH

Autoren:

Krobot, Karl J., Dr., PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)

Scheuringer, Monika, Dr.

Jannowitz, Christina, Dr.

Vorbericht V09-05: Stellungnahme der MSD SHARP&DOHME GMBH

Leitlinien-Querschnitt ALLER gültigen Leitlinien

Wir merken erneut an, dass nur ein Leitlinien-Querschnitt aller gültigen Leitlinien zu validen Ableitungen für einen potentiellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des DMP KHK führen kann (siehe auch unsere schriftliche Stellungnahme zum Berichtsplan und Wortprotokoll der Anhörung vom 23.3.2010).

Ein Querschnitt nur der seit dem Altauftrag V06-03 überarbeiteten oder neu erschienen Leitlinien muss inhärent fehlerhaft sein.

Drei Beispiele hierzu:

- Aktualisierungsbedarf aufgrund von Leitlinien, die nach dem Altauftrag ersatzlos entfielen, wird übersehen. Die Richtung dieses Bias ist unklar.
- Leitlinien, die häufig editiert werden, haben gegenüber Leitlinien, die selten editiert werden, eine höhere Wahrscheinlichkeit, in einen Aktualisierungsauftrag eingeschlossen zu werden. Dadurch kann ein Bias entstehen; die Richtung dieses Bias ist ebenfalls unklar.
- "Scheinbarer" Aktualisierungsbedarf: Angenommen, laut Altauftrag nähmen 4 Leitlinien keinerlei Stellung zu einer bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme, während 6 Leitlinien (und daher das DMP) die betreffende Maßnahme explizit empfehlen; angenommen auch, die 4 erstgenannten Leitlinien seien nach dem Altauftrag überarbeitet worden, allerdings nicht bezüglich der betreffenden Maßnahme. Der Ergänzungsauftrag hätte dann zu konkludieren, die seit dem Altauftrag publizierten Leitlinien nähmen zur Maßnahme keinerlei Stellung (und der GBA ändert ggfs. das DMP), trotz diesbezüglich insgesamt unveränderter Evidenzlage.

Wir bitten daher, die Auftragskonkretisierung erneut zu prüfen.

Berücksichtigung der Leitlinie „Lipid Modification“ des National Collaboration Center for Primary Care (NCCPC, 2008)

Auf Seite 59 des Vorberichts finden sich unzutreffende Aussagen:

"Die Leitlinie des National Collaborating Centre for Primary Care wurde ausgeschlossen, weil keine der Empfehlungen direkt mit einem GoR und / oder einem LoE gekennzeichnet war (NCCPC 2008 [38]). Darüber hinaus waren die Empfehlungen nicht direkt mit der zugrunde liegenden Literatur verknüpft.

Zutreffend ist vielmehr, dass die NCCPC Leitlinie 2008 die im Berichtsplan niedergelegten Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie (GoR und/oder LoE, plus Literaturverknüpfung) erfüllt:

- Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation, GoR) sind in der NCCPC Leitlinie 2008 als "must", "should" bzw. "could" enthalten: Wir zitieren aus dem entsprechenden Methodenkapitel¹: "9.3.3. *Reflect the strength of the recommendation: The description of the process of moving from evidence to recommendations in section 9.1 indicates that some recommendations can be made with more certainty than others. This concept of the 'strength' of a recommendation should be reflected in the consistent wording of recommendations within and across clinical guidelines. There are three levels of certainty: recommendations for interventions that must (or must not) be used; recommendations for interventions that should (or should not) be used; and recommendations for interventions that could be used*"
- Evidenzeinstufungen (Levels of Evidence, LoE) sind in der NCCPC Leitlinie 2008 in Form des 104 Seiten starken Anhanges D² enthalten, und zwar auf der Grundlage eines Methodenpapiers¹ zur Entwicklung von Leitlinien. Für Evidenz aus NICE-HTA-Berichten (z. B. zu Ezetimib³) steht der HTA-Prozess als solcher für die Robustheit der Empfehlung.
- Literaturverknüpfungen sind in NCCPC Leitlinie 2008 ebenfalls enthalten. Dies bestätigt Anhang E des vorliegenden IQWiG-Vorberichts für jede der extrahierten Empfehlungen.

Die im IQWiG-Vorbericht (Anhang E) extrahierten Inhalte der NCCPC Leitlinie 2008 sind daher auf dieser Grundlage einzuschließen und im Fazit zu berücksichtigen.

Vervollständigung der Empfehlungen zu Lipidzielwerten und Lipidsenkern

In Tabelle 11 "Therapeutische Maßnahmen – nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen – Lipidzielwerte" und Tabelle 22 "Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker" wurden Empfehlungen zu Lipidzielwerten und Lipidsenkern aus den eingeschlossenen Leitlinien unvollständig oder gar nicht extrahiert (siehe Anhang, Seiten 6-20, unserer Stellungnahme).

Wir bitten daher, die Empfehlungen zu Lipidzielwerten und Lipidsenkern in Tabelle 11 und Tabelle 22 des Vorberichtes zu vervollständigen, die Ergebnisse in den Kapiteln "Behandlung der Komorbidität Fettstoffwechselstörung" auf S. 37 und "HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker" auf S. 43/44 zu integrieren, sowie das Fazit des Vorberichtes gegebenenfalls anzupassen.

Berücksichtigung des Diskussionsstands zu COX-2-Hemmern bei Patienten mit KHK

Auf Seite 63 des Vorberichts findet sich folgende Aussage:

"In mehreren Leitlinien werden zu 3 Medikamenten (COX-2-Hemmer, menopausale Hormontherapie, Dipyridamol) Negativempfehlungen formuliert, die sich in der RSA-ÄndV nicht wiederfinden. Darüber hinaus wird in der Literatur diskutiert, ob die genannten Medikamente nicht selbst AP-Anfälle oder Myokardinfarkte auslösen können [9,43,44]. Inwieweit dies einen potenziellen Ergänzungsbedarf darstellt, ist zu diskutieren."

Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Aufgrund intensiver Forschung konnte Evidenz dafür geschaffen werden, daß die in Deutschland in erster Linie verwendeten tNSAR Diclofenac und Ibuprofen (= traditionelle NSAR) ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil wie Coxibe (COX-2 selektive NSAR) aufweisen^{4,5}. Um dem derzeitigen Stand der Wissenschaft Rechnung zu tragen, sollte bei einer möglichen Ergänzung der RSA ÄndV zum DMP KHK bezüglich NSAR Therapie bei KHK Patienten ein entsprechender Hinweis aufgenommen werden, daß nicht nur Coxibe, sondern auch tNSAR das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können. Die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos trifft insbesondere bei

vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen zu⁶. Dieser Sachverhalt wurde auch in aktuelle nationale sowie internationale Empfehlungen zur Therapie von entzündlichen Gelenkerkrankungen aufgenommen^{6,7,8}.

Referenzen

- 1 National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. [Zugriff: 15.09.2010].
URL: http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/The_guidelines_manual_2009_-_All_chapters.pdf
- 2 Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [online]. Appendix D. 05.2008 [Zugriff: 15.09.2010].
URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40756/40756.pdf>
- 3 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia [online]. 11.2007 [Zugriff: 29.07.2010] (NICE technology appraisal guidance 132).
URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11886/38799/38799.pdf>.
- 4 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
- 5 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-81.
- 6 American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1058-73.
- 7 Wolfgang Bolten, Klaus Krüger, Susanne Reiter für die Kommission. Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung [online]. 10.2009 [Zugriff: 15.09.2010].
URL: http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/Nichtsteroidale_Antirheumatika_2009_final.pdf
- 8 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-62.

**Anhang
(Seiten 6-20 der Stellungnahme)**



Tabelle 11 "Therapeutische Maßnahmen – nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen – Lipidzielwerte"

Leitlinie	Leitlinienempfehlung in Tabelle 11 in Vorbericht V09-05	Fehlende Empfehlungen (Seite)
ACC/AHA CA 2007	<ul style="list-style-type: none"> - Recommended lipid management includes assessment of a fasting lipid profile. - If TG are 200 to 499 mg per dL, non-HDL-C^a should be less than 130 mg per dL and - further reduction of non-HDL-C^a to less than 100 mg per dL is reasonable, if TG are greater than or equal to 200 to 499 mg per dL. 	<ul style="list-style-type: none"> - i. If TG are greater than or equal to 500 mg per dL, therapeutic options to lower the TG to reduce the risk of pancreatitis are fibrate or niacin; these should be initiated before LDL-C lowering therapy. The goal is to achieve non-HDL-C[†] less than 130 mg per dL if possible. (Seite 2767)
ESC non-STEMI 2007	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Empfehlung extrahiert 	<p>Recommendations for lipid-lowering therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statins are recommended for all NSTEMI-ACS patients (in the absence of contraindications), irrespective of cholesterol levels, initiated early (within 1–4 days) after admission, with the aim of achieving LDLc levels <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) (I-B). - Intensive lipid-lowering therapy with target LDLc levels <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) initiated within 10 days after admission is advisable (IIa-B). (Seite 1627)



<p>ICSI CAD 2009</p>	<p>- Keine Empfehlung extrahiert</p>	<p>Hyperlipidemia A fasting lipid profile should be evaluated for appropriate patients with stable coronary artery disease. Secondary prevention is important in these patients, who should be treated aggressively for hyperlipidemia. Many patients will require both pharmacologic and non-pharmacologic interventions to reach target goals. Target goals for hyperlipidemic patients with coronary artery disease include: LDL – less than 100 mg/dL HDL – 40 mg/dL or greater Triglycerides – less than 150 mg/dL Please refer to the ICSI Lipid Management in Adults guideline for recommendations on lowering lipid levels (Seite 10)</p> <p>Statins Many patients will require both pharmacologic and non-pharmacologic interventions to reach target goals. Target goals for hyperlipidemic patients with coronary artery disease include: LDL – less than 100 mg/dL HDL – 40 mg/dL or greater Triglycerides – less than 150 mg/dL There is now an ideal LDL-C goal of less than 70 mg/dL for patients considered to be very high risk. At present the clinician will need to individualize therapy with statins by the degree of risk in their patients, considering a target LDL of 70 or less, especially for patients at highest risks as described by Grundy (2004). (Seite 16)</p>
----------------------	--------------------------------------	--



TABLE 3 Target lipid levels		Primary targets
Risk level	Initiate treatment if:	LDL-C Alternate
High	Consider treatment in all patients with atherosclerosis*	<2 mmol/L or apob <0.80 g/L
CAD, PVD, Most patients with diabetes		≥50% ↓ LDL-C Class I, level A
FRS ≥20%		Class I, level A
RRS ≥20%		
Moderate	LDL-C >3.5 mmol/L	<2 mmol/L or apob <0.80 g/L
FRS 10%–19%	TC/HDL-C >5.0	≥50% ↓ LDL-C Class IIa, level A
	hs-CRP >2 mg/L	Class IIa, level A
	Men >50 years	
	Women >60 years	
	Family history and hs-CRP modulates risk (RRS)	
Low	LDL-C ≥5.0 mmol/L	≥50% ↓ LDL-C Class IIa, level A
FRS <10%		

Grades and levels of evidence for each target are shown in bold. Clinicians should exercise judgement when implementing lipid-lowering therapy. Lifestyle modifications will have an important long-term impact on health and the long-term effects of pharmacotherapy must be weighed against potential side effects. Meta-analysis of statin trials show that for each 1.0 mmol/L decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), there is a corresponding RR reduction of 20% to 25%. Intensive LDL-C lowering therapy is associated with decreased cardiovascular risk. Those whose 10-year risk for cardiovascular disease (CVD) is estimated to be between 5% and 9% have been shown in randomized clinical trials to achieve the same RR reduction from statin therapy as those at a higher 10-year risk (25% to 50% reduction in events), but the absolute benefit of therapy is estimated to be smaller (in the order of 1% to 5% reduction in CVD). The numbers needed to treat to prevent one cardiac event are higher and the cost/benefit ratio of therapy is less favourable than for those at higher risk for CVD. For individuals in this category, the physician is advised to discuss these issues with the patient and, taking into account the patient's desire to initiate long-term preventive cholesterol-lowering therapy, to individualize the treatment decision. *Atherosclerosis in any vascular bed, including carotid arteries. apob Apolipoprotein B level; CAD Coronary artery disease; FRS Framingham risk score; HDL-C High-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP High-sensitivity C-reactive protein; PVD Peripheral vascular disease; RRS Reynolds Risk Score; TC Total cholesterol

(Seite 569)



TARGETS OF THERAPY		
Risk level	Primary target: LDL-C	Class. level
High	<2 mmol/L	Class I, level A
CAD, PVD, atherosclerosis or Most patients with diabetes	≥50% ↓ LDL-C apoB <0.80 g/L	
FRS ≥20% RRS ≥20%		
Moderate	<2 mmol/L*	Class IIa, level A
FRS 10% to 19% or LDL-C >3.5 mmol/L	≥50% ↓ LDL-C apoB <0.80 g/L	
TC/HDL-C >5.0 hs-CRP >2 mg/L in men >50 years and women >60 years of age Family history and hs-CRP modulate risk		
Low	≥50% ↓ LDL-C	Class IIa, level A
FRS <10%		
*Clinicians should exercise judgement when implementing statin therapy. Meta-analysis of statin trials show that for each 1.0 mmol/L decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), there is a corresponding 20% to 25% RR reduction. Those whose 10-year risk for cardiovascular disease is 5% to 9% have been shown in randomized clinical trials to achieve the same RR reduction from statin therapy as those at higher 10-year risk, but the absolute benefit of therapy is estimated to be smaller. apoB Apolipoprotein B; CAD Coronary artery disease; FRS Framingham risk score; HDL-C High-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP High-sensitivity C-reactive protein; PVD Peripheral vascular disease; RRS Reynolds Risk Score; TC Total cholesterol		
Secondary (optional) targets (once low-density lipoprotein cholesterol is at goal)		
<ul style="list-style-type: none"> Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio of less than 4:0. Non-high-density lipoprotein cholesterol of less than 3.5 mmol/L; Triglycerides of less than 1.7 mmol/L; Apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio lower than 0.80; and high-sensitivity C-reactive protein of less than 2 mg/L. 		

CCS 2009 (Forts.)



Seite 10 zum Vorbericht V09-05: Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

		Clinical trial evidence is lacking for secondary targets; clinical judgements are warranted. (Seite 575)
--	--	---



Seite 11 zum Vorbericht V09-05: Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Tabelle 22 "Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker"

Leitlinie	Leitlinienempfehlung in Tabelle 11 in Vorbericht V09-05	Fehlende Empfehlungen (Seite)
ESC STEMI 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Statins in all patients, in the absence of contraindications, irrespective of cholesterol levels, initiated as soon as possible to achieve LDL cholesterol < 100 mg/dL (2.5 mmol/L) - Further reduction of LDL cholesterol to achieve < 80 mg/dL (2.0 mmol/L) should be considered in high-risk patients. - Fibrates and omega-3 supplements should be considered in patients who do not tolerate statins, especially if TG > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) and/or HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L). 	<ul style="list-style-type: none"> - Ezetimibe, a compound which reduces cholesterol uptake from the intestine, decreases LDL cholesterol (and CRP), but there are no clinical data to support its current use in STEMI survivors. (Seite 2936)



- Thus, for high-risk subjects, the target levels should be an LDL-C of less than 2.0 mmol/L, or a 50% or greater reduction from baseline LDL-C.
 - In the majority of patients, this is achievable with statin monotherapy.
 - The present version of the guidelines recommends apoB as the primary alternate target to LDL-C. The apoB target for high-risk subjects is less than 0.80 g/L.
 - Presently, hs-CRP as a secondary target of therapy is not recommended based on the lack of clinical trial evidence that targeting a particular hs-CRP level results in clinical benefit. Thus, clinicians must exercise expert judgment and caution when considering further treatment intensification in secondary prevention or in high-risk primary prevention.
- LDL-Cholesterol:**
- In high-risk individuals, treatment should be started immediately, concomitant with health behaviour interventions with respect to appropriate diet, physical activity, weight management and the cessation of tobacco consumption.
 - The primary target of therapy is to achieve an LDL-C of less than 2.0 mmol/L, an apoB of less than 0.8 g/L or a 50 % reduction in LDL-C from baseline values.
 - In high-risk patients already on a statin, elevated triglyceride levels (≥ mmol/L to 5 mmol/L) may be further treated with a fibrate or niacin. However, it has not been established whether the addition of a fibrate or niacin to a statin further reduces CAD events once the LDL-C is at target.
 - Before initiation of pharmacological therapy for dyslipidemias, a baseline lipoprotein profile should be obtained after a 10 h to 12 h fast, preferably with the subject refraining from alcohol for 24 h to 48 h.
 - The lipoprotein profile should include TC, HDL-C and triglycerides.

CCS 2009

TABLE 4
Lipid-lowering medications

Generic name	Trade name (manufacturer)	Recommended dose range (daily)
Statins		
Atorvastatin	Lipitor (Pfizer Canada Inc)	10 mg – 80 mg
Fluvastatin	Lescol (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc)	20 mg – 80 mg
Lovastatin	Mevacor (Merck Frost Canada Ltd)	20 mg – 80 mg
Pravastatin	Pravachol (Bristol-Myers Squibb Canada)	10 mg – 40 mg
Rosuvastatin	Crestor (AstraZeneca Canada)	5 mg – 40 mg
Simvastatin	Zocor (Merck Frost Canada Ltd)	10 mg – 80 mg*
Bile acid and/or cholesterol absorption inhibitors		
Cholestyramine	Questran (Bristol-Myers Squibb, USA)	2 g – 24 g
Colestipol	Colestid (Pfizer Canada Inc)	5 g – 30 g
Ezetimibe	Ezetrol (Merck Frost/Schering Pharmaceuticals Canada)	10 mg
Fibrates		
Bezafibrate	Bezalip (Actavis Group PTC EHF, Iceland)	400 mg
Fenofibrate†	Lipidil Micro/SupraMEZ (Forumier Pharma Inc, Canada)	48 mg – 200 mg
Gemfibrozil‡	Lopid (Pfizer Canada Inc)	600 mg – 1200 mg
Niacin		
Nicotinic acid	Generic crystalline niacin	1 g – 3 g
	Niaspan (Oryx Pharmaceuticals Inc, Canada)	0.5 g – 2 g

*Increased myopathy on 80 mg. †Reduce dose or avoid in renal impairment. ‡Should not be used with a statin because of an increased risk of rhabdomyolysis



<p>CCS 2009 (Forts.)</p>		<p>Pharmacotherapy (Table 4) LDL-C: In high-risk individuals, treatment should be started immediately, concomitant with health behaviour interventions with respect to appropriate diet, physical activity, weight management and the cessation of tobacco consumption. The primary target of therapy is to achieve an LDL-C of less than 2.0 mmol/L, an apoB of less than 0.8 g/L or a 50% reduction in LDL-C from baseline values (class I, level A). The majority of patients will be able to achieve target LDL-C levels on statin monotherapy. However, a significant minority of patients may require combination therapy with an agent that inhibits cholesterol absorption (ezetimibe) or bile acid reabsorption (cholestyramine, colestipol), or the concomitant use of niacin. These combinations are generally safe and can decrease LDL-C by an additional 10% to 15% for bile acid resins and up to 20% for ezetimibe and niacin. Clinical outcome data on the incremental benefit of combination therapy with statin plus ezetimibe, niacin or fibrate, versus statin monotherapy are lacking, although clinical trials are underway to examine this issue. Triglycerides: A specific target for triglyceride levels in high-risk subjects or for the primary prevention of CAD has not been established.</p>
--------------------------	--	--



<p>CCS 2009 (Forts.)</p>		<p>Epidemiological studies show that lower triglyceride levels are associated with decreased CVD risk, and drugs that lower triglycerides have demonstrated a reduction of CVD events in the Helsinki Heart Study (71) and the Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT) (72). In both cases, the drug used was the fibric acid derivative gemfibrozil. Gemfibrozil should not be used with a statin because of the increased risk of rhabdomyolysis. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study (73) in diabetic patients using fenofibrate failed to meet its primary end point in terms of CAD prevention. In patients with hypertriglyceridemia, dietary therapy, exercise and weight loss, with a focus on restriction of refined carbohydrates and reduced alcohol intake, in association with increased intake of omega-3 fatty acids, are first-line therapies. The use of fibrates as first-line agents is warranted in patients with extreme hypertriglyceridemia (triglyceride levels greater than 10 mmol/L) to prevent pancreatitis. For patients with moderate hypertriglyceridemia (triglyceride levels of 5 mmol/L to 10 mmol/L), fibrates may be useful, but the impact on CAD prevention is less clear. In high-risk patients already on a statin, elevated triglyceride levels (2 mmol/L to 5 mmol/L) may be further treated with a fibrate or niacin. However, it has not been established whether the addition of a fibrate or niacin to a statin further reduces CAD events once the LDL-C is at target (class IIb, level C).</p> <p>HDL-C: Smoking cessation, weight loss, exercise and moderate alcohol intake all increase HDL-C. These favourable health behaviours stand on their own merit in terms of benefit over the long term and HDL-C may be a marker of cardiovascular health. There is considerable controversy regarding the treatment of a low HDL-C, in part because there are many genetic forms of HDL-C deficiency that do not increase (or increase only slightly) CVD risk (74). Furthermore, the treatment of a genetic HDL-C deficiency is often difficult with currently available medications (75). Statins have little effect on HDL-C and fibrates only modestly raise HDL-C (5% to 10%) in most cases. Niacin can increase HDL-C by 15% to 25%.</p>
--------------------------	--	--



CCS 2009 (Forts.)	<p>Novel approaches to raise HDL-C are being tested clinically. Despite early disappointing results (76), the data indicate that raising HDL-C may still prove to be a valuable therapeutic target (77).</p> <p>Combination therapy: The combination of a statin with niacin is effective in improving the lipid profile of patients with combined dyslipidemia and low HDL-C. Niacin is more effective than fibrates in increasing HDL-C concentrations. Side effects are most manifest with crystalline niacin, and include flushing, dry skin, gastritis and worsened glycemic control in persons with diabetes mellitus. Crystalline niacin should be taken two to three times daily after meals and the dose should be increased slowly. Extended-release niacin (Niaspan, Oryx Pharmaceuticals Inc, Canada) is taken once daily and is better tolerated. The use of acetylsalicylic acid (325 mg) 30 min to 60 min before niacin attenuates the flushing in most patients. There is a small but significant risk of hepatotoxicity with niacin monotherapy or niacin plus statin combination treatment and therefore, serum transaminase levels should be followed. Until the results of the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) (78) and Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) (79) trials using combined statin/niacin in high-risk patients are available, the data supporting the use of niacin are based on small studies not powered for major adverse CVD end points. Gradual titration of niacin and the use of acetylsalicylic acid to decrease flushing symptoms are recommended.</p>
-------------------	--



		<p>The combination of a statin with a fibrate may be used with close patient follow-up. Because fibrates may increase serum creatinine, the dose must be adjusted in patients with kidney impairment. Fibrates may also increase serum homocysteine levels. It should be noted that the recent FIELD study (73) demonstrated that fenofibrate monotherapy did not significantly reduce CVD events in patients with diabetes and mild hypertriglyceridemia. Available data suggest that fenofibrate is reasonably safe in combination with a statin. Studies are underway to determine whether the addition of a fenofibrate to a statin regimen alters CVD risk. Gemfibrozil is associated with a higher risk of myopathy and should not be used in combination therapy. For patients with moderate hypertriglyceridemia, the addition of omega-3 fatty acids (2 g to 4 g three times daily) to statin therapy is safe, and may lower triglycerides and help achieve the TC/HDL-C ratio target.</p> <p>(Seite 573 und 574; Wiederholung der Tabelle S. 575)</p>
<p>ICSI CAD 2009</p>	<p>- Patients with chronic stable coronary artery disease should be on statin therapy regardless of their lipid levels unless contraindicated.</p>	<p>- Aggressive modification of cardiac risk factors in the COURAGE trial should be pursued if similar clinical results are to be obtained.</p> <p>These interventions include (when clinically appropriate):</p> <p>...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggressive statin * (20-80 mg) therapy alone or in combination to target LDL of 60-85 mg per deciliter (1.55-2.20 mmol/liter). Note: all statins were added in the COURAGE trial - After LDL target achieved, attempt to raise HDL to > 40 mg/dL (1.03 mmol/l) AND lower triglyceride to < 150 mg/dL (1.69 mmol/l) with exercise, niacin SR, or fibrates *, alone or in combination <p>...</p>



<p>ACC/AHA CA 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LDL-C should be less than 100 mg per dL and reduction of LDL-C to less than 70 mg per dL or high-dose statin therapy is reasonable. - If baseline LDL-C is greater than or equal to 100 mg per dL, LDL lowering drug therapy should be initiated in addition to therapeutic lifestyle changes. When LDL-lowering medications are used in high-risk or moderately high-risk persons, it is recommended that intensity of therapy be sufficient to achieve a 30 % to 40 % reduction in LDL-C levels. - If on-treatment LDL-C is greater than or equal to 100 mg per dL, LDL-lowering drug therapy should be intensified. - If baseline LDL-C is 70 to 100 mg per dL, it is reasonable to treat LDL-C to less than 70 mg per dL. - Therapeutic options to reduce non-HDL-C^c are: Niacin can be useful as a therapeutic option to reduce non-HDL-C^c (after LDL-C-lowering therapy)^d or Fibrate therapy as a therapeutic option can be useful to reduce non-HDL-Cc (after LDL-C-lowering therapy). <p>The following lipid management strategies can be beneficial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - If LDL-C less than 70 mg per dL is the chosen target, consider drug titration to achieve this level to minimize side effects and cost. When LDL-C less than 70 mg per dL is not achievable because of high baseline LDL-C levels, it generally is possible to achieve reductions of greater than 50 % in LDL-C levels by either statins or LDL-C-lowering drug combinations. - Drug combinations are beneficial for patients on lipid lowering therapy who are unable to achieve LDL-C less than 100 mg per dL. 	<ul style="list-style-type: none"> - i. If TG are greater than or equal to 500 mg per dL, therapeutic options to lower the TG to reduce the risk of pancreatitis are fibrate or niacin; these should be initiated before LDL-C lowering therapy. The goal is to achieve non-HDL-C^c less than 130 mg per dL if possible. (Seite 2767)
------------------------	--	--



<p>ACC/AHA Non-STEMI 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme-A-reductase inhibitors (statins), in the absence of contraindications, regardless of baseline LDL-C and diet modification, should be given to post-UA/NSTEMI patients, including postrevascularization patients. - For UA/NSTEMI patients with elevated LDL-C (greater than or equal to 100 mg per dL), cholesterol-lowering therapy should be initiated or intensified to achieve an LDL-C of less than 100 mg per dL. Further titration to less than 70 mg per dL is reasonable. - Therapeutic options to reduce non-HDL-C^c are recommended, including more intense LDL-C-lowering therapy. <p>Treatment of triglycerides and non-HDL-C^c is useful, including the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - If triglycerides are 200 to 499 mg per dL, non-HDL-C^c should be less than 130 mg per dL. - If triglycerides are greater than or equal to 500 mg per dL^e, therapeutic options to prevent pancreatitis are fibrate^d or niacin^d before LDL-lowering therapy is recommended. It is also recommended that LDL-C be treated to goal after triglyceridelowering therapy. Achievement of a non-HDL-Cc less than 130 mg per dL (i.e., 30 mg per dL greater than LDL-C target) if possible is recommended. <p>The following lipid recommendations are beneficial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicotinic acid (niacin)^d and fibric acid derivatives (fenofibrat^e, gemfibrozil^e) can be useful as therapeutic options (after LDL-C-lowering therapy) for HDL-C less than 40 mg per dL. - Nicotinic acid (niacin)^d and fibric acid derivatives (fenofibrat^e, gemfibrozil^e) can be useful as therapeutic options (after LDL-C-lowering therapy) for triglycerides greater than 200 mg per dL. <p>Cholesterol level</p> <p>The following lipid management strategies can be beneficial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Further reduction of LDL-C to less than 70 mg per dL is reasonable. 	<ul style="list-style-type: none"> - For hospitalized patients, lipid-lowering medications should be initiated before discharge. (Seite 816)
-------------------------------	---	---



Seite 19 zum Vorbericht V09-05: Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

	<ul style="list-style-type: none"> - If baseline LDL cholesterol is 70 to 100 mg per dL, it is reasonable to treat LDL-C to less than 70 mg per dL. - Further reduction of non- HDL-C^c to less than 100 mg per dL is reasonable; if triglycerides are 200 to 499 mg per dL, non- HDL-C^c target is less than 130 mg per dL. - Therapeutic options to reduce non-HDL-C^c (after LDL-C lowering) include niacin^d or fibrates^e therapy. 	
<p>ICI ACS 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Empfehlung extrahiert 		<ul style="list-style-type: none"> - Clinical Highlights and Recommendations: Recommend use of the following medications: ... and statins whenever possible. (Seite 9) - Statins. The large majority of patients who have an acute myocardial infarction have high serum lipid levels. Lipid treatment, including administration of statins, should be addressed as soon as possible. A patient's lipid status should be determined within the first 24 hours. If the low-density lipoprotein level is greater than 70 mg/dL, the patient should be started on a statin within the first 24 hours of the onset of myocardial infarction (Schwartz, 2001 [A]). (Seite 31) - Most patients should be receiving a statin (or alternative lipid-lowering medication if intolerant to statins) at discharge from the hospital. Lipid-lowering therapy should be considered for patients who have undergone percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft and patients whose low-density lipoprotein cholesterol level is 100 mg/dL or greater. (Seite 38) - ... Some patients may achieve these values through moderate statin doses, most will require higher doses of potent statins, and some patients will require combination therapy with a statin plus ezetimibe. ... (Seite 38)



<p>ESC non-STEMI 2007</p>	<p>- Keine Empfehlung extrahiert</p>	<p>- 5.5.5 Interventions on lipid profile Interventions on low-density lipoprotein (LDLc) and high-density lipoprotein (HDLc) cholesterol as well as triglycerides are an important component of long-term management of NSTEMI-ACS. Most of the evidence has been obtained in the field of LDLc reduction, which is best achieved with statins or with a combination of statins and other lipid-lowering agents. Other interventions to correct low HDLc or high triglycerides might be necessary in some patients, although the impact of these measures on long-term outcome is less well established. Statins: Long-term statin therapy improves outcome for all forms of CAD, after NSTEMI-ACS or in patients with chronic manifestations of CAD. (Seite 1626)</p> <p>- Other lipid-lowering agents: Limited data are available about the benefit of fibrates, nicotinic acid, and ezetimibe in the setting of NSTEMI-ACS. A combination of statin and ezetimibe has shown considerable capacity to reduce LDLc and is being tested vs. conventional statin therapy in a large clinical trial in ACS patients (IMPROVE-IT). Low HDLc has been shown to be a risk factor for CAD and death from CAD. Epidemiological studies suggest also that raising HDLc levels may prevent the development of CAD. Each increase in baseline HDLc of 1 mg/dL (0.03 mmol/L) is associated with a 6% decrease in the risk of death from CAD or MI. Nicotinic acid has been shown to be able to raise HDLc levels significantly. (Seite 1627)</p>
-------------------------------	--------------------------------------	--

A 1.5 Pohl Boskamp

Autoren:

Breitfeld, Oliver, Dr.

Schröder, Michael



Wir schlagen daher zusätzlich zu den Empfehlungen des IQWiG im Vorbericht V09-05 folgende Ergänzung des DMP KHK vor:
In Anlage 5 der RSA-ÄndV unter Kapitel 1.5.2 "Medikamentöse Therapie" ist folgender zusätzlicher Punkt aufzunehmen:

„- Für die antianginöse Behandlung der chronischen KHK wird zur Akuttherapie von Angina pectoris-Anfällen und deren Prophylaxe sublinguales Nitroglycerin (als Spray oder Kapsel) unter Beachtung der Kontraindikationen empfohlen. Patienten sollten auf den richtigen Einsatz von Akutnitraten geschult werden.“

Begründung:

Die aktuelle Auswertung der strukturierten Behandlungsprogramme für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) hat ergeben, dass sich der Anteil der Patienten mit pectanginösen Beschwerden durch Teilnahme an diesen Programmen reduzieren lässt. Dennoch leiden trotz optimierter Therapie 46 % der Patienten weiterhin an Angina pectoris (Gesetzliche Evaluation Bundesauswertungen zu den Zwischenberichten der AOK-Programme für Patienten mit KHK, 2008).

Diese Patienten benötigen zu ihrer Sicherheit und zum Erreichen des im DMP KHK definierten Therapiezieles, *„Steigerung der Lebensqualität, insbesondere durch Vermeidung von Angina pectoris Beschwerden und Erhaltung der Belastungsfähigkeit“*, ein schnell wirkendes Akutnitrat (Nitroglycerin).

Zusätzlich trägt der Einsatz von Nitroglycerin im Anfall oder als Prophylaxe durch Kupierung oder Vermeidung schwerer ischämischer Episoden auch zur Vermeidung von Herzinfarkten bei (vgl. Kapitel 1.3 Therapieziele, Punkt 2).

Im Kapitel 1.5.2 „Medikamentöse Therapie“ in der Anlage 5 RSA-ÄndV fehlt gegenwärtig eine leitliniengerechte Therapieempfehlung zum Einsatz von Akutnitraten (Nitroglycerin).

In diesem Zusammenhang verweisen wir hier auf die von Ihnen im Vorbericht V09-05 zitierte Leitlinie ACC/AHA Non-STEMI 2007 sowie auf den Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag V06-03, Version 1.0, Stand 28.02.2008. In Tabelle 21 (Empfehlungen zur medikamentösen Therapie - Nitrate) dieses Berichts sind nationale und internationale Leitlinienempfehlungen zum Einsatz kurz wirkender Nitrate bzw. Nitroglycerin zusammengestellt. Alle zitierten Leitlinien weisen einen GoR von I bzw. A für den Einsatz der Akutnitrate auf (lediglich die Leitlinie der AKdÄ macht dazu keine Angabe).

Aus den genannten Gründen sollten die DMP-Leitlinien um konkrete Angaben zur Verwendung von Nitroglycerin im Akutfall und zur Prophylaxe sowie um die Patienteninformation über den korrekten Einsatz ergänzt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in den oben genannten nationalen und internationalen Leitlinien übereinstimmend als notwendig erachtete Verordnung eines

2010/09/23, OBr , Seite 2 von 3



Akutenitrates bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung einen bedeutenden Beitrag zur Erreichung der im strukturierten Behandlungsprogramm „Chronische KHK“ angestrebten Therapieziele leistet. Daher sollte der gemachte Änderungsvorschlag in das DMP KHK aufgenommen werden.

Literatur:

Gesetzliche Evaluation Bundesauswertungen zu den Zwischenberichten der AOK-Programme für Patienten mit KHK, 2008

Mit freundlichen Grüßen

POHL BOSKAMP

Michael Schröder
Referat Gesundheitspolitik

Dr. Oliver Breitfeld
Medizin

A 1.6 SERVIER Deutschland GmbH

Autoren:

Geier, Jürgen

Hack, Guido, Dr.

Hartung, Armin, Dr.

Stellungnahme gegenüber dem IQWiG zum Vorbericht

Projekt-Nr.: V09-05, „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK.“

Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH, Elsenheimer Str. 53, 80687 München.
Korrespondenz: Dipl.-Ges.ök. Axel Christian Böhnke, Manager Health Technology Assessment.

Ausgangssituation

In Abschnitt 1.5.2 der Anlage V der RSAV in der aktuellen Version heißt es unter dem Titel „Medikamentöse Therapie“:¹

„3. Für die antianginöse Behandlung der chronischen KHK sind bei absoluten Kontraindikationen für Betablocker (zum Beispiel bei Asthma bronchiale, höhergradigem AV-Block) Nitrate und/oder Kalzium-Antagonisten zu erwägen.“

In dieser Aufzählung ist Ivabradin (Procoralan[®]) nicht enthalten, obwohl es hierfür seit dem 25.10.2005 von der EMA zugelassen ist.

In den vom G-BA veröffentlichten Begründungen² heißt es zu Ziffer 1.5.2 Medikamentöse Therapie:

„Zu Nr. 3:

Als Reservemedikament bei Betablocker-Unverträglichkeit steht zur antianginösen Therapie seit 2006 Ivabradin zur Verfügung. Ivabradin führt bei stabiler Angina pectoris durch exklusive Herzfrequenzsenkung (Inhibition des Schrittmacherstromes I₁) zu einer Leistungssteigerung, Abnahme der Symptome und Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten objektiver belastungsinduzierter Ischämiezeichen. Ivabradin kann im Einzelfall bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zur symptomatischen Behandlung als Alternative zu einem Betablocker eingesetzt werden, wenn eine absolute Kontraindikation für eine Betablocker-Therapie besteht. Bisher stehen jedoch noch Langzeit-/Mortalitätsstudien für Ivabradin aus.“

Ivabradin ist nach unserem Verständnis explizit in Abschnitt 1.5.2 der Anlage V der RSAV aufzuzählen, da andernfalls aus der Betrachtung ein medizinisch irreführender und nicht von den Leitlinien gedeckter Eindruck entsteht.

Hierzu wird folgendes gezeigt:

1. Ivabradin ist in den im Bericht V09-05 enthaltenen Leitlinien genannt und wird dort entsprechend des zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie aktuellen Zulassungsstatus uneingeschränkt empfohlen (siehe Kapitel 1 dieser Stellungnahme)
2. Ivabradin ist auch in weiteren, nicht im Bericht V09-05 enthaltenen Leitlinien genannt und wird dort entsprechend des zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie aktuellen Zulassungsstatus uneingeschränkt empfohlen (siehe Kapitel 2 dieser Stellungnahme)
3. Der Zulassungsstatus von Ivabradin ist am 23.10.2009 durch die EMA erweitert worden. Änderungen im Zulassungsstatus sind nach unserem Verständnis bei der Formulierung von Empfehlungen für das DMP KHK zu berücksichtigen

¹ Quelle: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-631/2008-06-20_DMP_KHK_Aktualisierung.pdf

² Quelle: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-632/2008-06-20_DMP_KHK_Aktualisierung-Begr.pdf

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Leitlinien

In der von Ihnen extrahierten Leitlinie ESC Non-STEMI 2007³ heißt es in Abschnitt 5.1.4 unter dem Titel „New drugs“:

“Ivabradine selectively inhibits the primary pacemaker current in the sinus node and may be used in patients with beta-blocker contraindications.”

Diese Einschätzung deckt sich u.a. mit den Ausführungen von 2 Leitlinien, die schon im Projekt V06-03 berücksichtigt wurden. So heißt es in der Leitlinie ESC A 2006⁴ im Abschnitt „Pharmacological treatment of stable angina pectoris“:

„Sinus node inhibitors, such as ivabradine, act by selectivity inhibiting the cardiac pacemaker current I_f, and have negative chronotropic effects both at rest and during exercise. If inhibition has proven anti-anginal efficacy and ivabradine may be used as an alternative agent in patients who do not tolerate beta-blockade.“

Diese Empfehlung wird unter dem Titel “Recommendations for pharmacological therapy to improve symptoms and/or reduce ischaemia in patients with stable angina” nochmals bestätigt:

“Class IIa (1) In case of beta-blocker intolerance try sinus node inhibitor (level of evidence B)”.

Eine ähnliche Einschätzung vertreten die Autoren der Leitlinie SIGN A⁵. Sie führen im Abschnitt „Pharmacological management“ aus:

“Ivabradine, a selective I_f-channel inhibitor, acts to lower heart rate. In a double blind randomised parallel-group trial ivabradine was shown to have equivalent anti-anginal efficacy to atenolol in patients with stable angina. While symptomatic benefit has been clearly demonstrated long term protection against cardiovascular events has yet to be determined.” (Level of evidence: 1+ (“Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias”))

Die Aussagen von SIGN A sind aufgrund institutioneller Besonderheiten in Schottland zusammen mit entsprechenden Entscheidungen des Scottish Medicines Consortium (SMC) zu sehen, die über die Erstattungsfähigkeit eines Produktes entscheiden. Das SMC hat am 09.02.2007 als Entscheidung getroffen:⁶

„ivabradine (Procoralan®) is accepted for restricted use within NHS Scotland for the symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in patients with normal sinus rhythm for whom heart rate control is desirable and who have a contra-indication or intolerance for beta-blockers and rate-limiting calcium-channel blockers.“

Vor dem Hintergrund des hier ausgeführten stellen wir daher fest:

Ivabradin ist in den im Bericht V09-05 enthaltenen Leitlinien genannt und wird dort entsprechend des zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie aktuellen Zulassungsstatus uneingeschränkt empfohlen

³ Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: European Heart Journal (2007) 28, 1598–1660

⁴ Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text; European Heart Journal (2007)

⁵ Acute coronary syndromes - Guideline No. 93, February 2007, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html>

⁶ Quelle:

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine%20tablets%20_Procoralan_%20Resubmission%20_319-06_.pdf

2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Leitlinien

Aus unserer Sicht sind die folgenden zwei Leitlinien zu ergänzen:

a. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Titel: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary

Autoren: Fourth 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 invited experts)

Quelle: European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007, 14(Supp 2): E1-E40

Kurzbezeichnung: ESC PREV 2007

In ESC PREV 2007 heißt es im Abschnitt

“9.6.5 Heart rate in risk estimation systems

At present, resting heart rate is not included as a variable in risk estimation systems. Given the clear demonstration of the relationship between elevated heart rate and development of cardiovascular disease it is probable that its inclusion would improve risk estimation. This is currently under investigation by the SCORE group and if successful will provide improvement in total risk estimation through the addition of a measure which is quickly and easily obtained.

9.6.5.1 Recommendations

Given the lack of randomized controlled trials investigating whether heart rate reduction in the healthy population is beneficial in terms of primary prevention of cardiovascular disease, it would not be reasonable to recommend pharmacological reduction of heart rate in asymptomatic people with elevated resting heart rate at this time. However, prevention of elevated resting heart rate through lifestyle measures such as regular physical activity, and avoidance of psychological stressors and excess intake of caffeine can certainly be advocated, especially as many of these have been shown to be beneficial for primary prevention of CVD in their own right.

Both β -blockade and I_f channel blockade with ivabradine can be recommended for the symptomatic relief of angina. Beta-blockers are recommended in patients who have had a myocardial infarction and, in carefully titrated doses, in heart failure. While I_f channel blockade may be an attractive choice in those intolerant of β -blockade, its effects on prognosis, and therefore its independent therapeutic role, remain to be defined.”

b. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery

Titel: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery

Autoren: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)

Quelle: European Heart Journal (2009) 30, 2769–2812

SERVIER Deutschland GmbH [REDACTED]

Kurzbezeichnung: ESC PERI 2009

In ESC PERI 2009 heißt es im Abschnitt „Risk reduction strategies“:

„Ivabradine is a specific inhibitor of the pacemaker in the sino-atrial node and reduces heart rate independently of sympathetic activation. It does not affect blood pressure or myocardial contractility. In a randomized trial of 111 vascular surgery patients, both ivabradine and metoprolol succinate reduced the incidence of ischaemia and MI significantly when compared with placebo.

These preliminary findings need to be confirmed by future studies; **ivabradine might be considered for patients with strict contra-indications to β -blockers.**“

3 Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Als weitere qualitativ angemessene Unterlage verweisen wir auf die Zulassungsunterlagen, konkret die derzeit in Deutschland verbindliche Fachinformation.

Die Eignung und Validität von Zulassungsunterlagen und konkret der Fachinformation zeigt sich schon durch den konkreten Verweis des Gemeinsamen Bundesausschusses in seiner Verfahrensordnung auf die zu berücksichtigende Evidenz (u.a. §7 der Verfahrensordnung). An dieser Stelle heißt es: „Die Bewertung des therapeutischen Nutzens nach § 6 erfolgt auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden und der Bewertung von klinischen Studien (...).“

Die aktuelle Zulassung für Ivabradin lautet:⁷

„4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in coronary artery disease patients with normal sinus rhythm. Ivabradine is indicated :

- in patients unable to tolerate or with a contra-indication to the use of beta-blockers
- or in combination with beta-blockers in patients inadequately controlled with an optimal beta-blocker dose and whose heart rate is > 60 bpm.“

Diese Zulassung ist für die Bewertung der Aussagen in den Leitlinien relevant.

1. Die Zulassungserweiterung für die Kombination mit Beta-Blockern erfolgte im Oktober 2009, also nach Veröffentlichung der hier zitierten Leitlinien.
2. Eine entsprechende Modifikation der Leitlinien ist im Rahmen der geplanten Aktualisierungen zu erwarten. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch darauf, dass für eine Reihe hier wesentlicher Leitlinien derzeit eine Aktualisierung läuft (z.B. NVL KHK, etc.)
3. Aus den Aussagen der Leitlinien darf nicht gefolgert werden, dass ein darüber hinausgehender Einsatz in der Kombinationstherapie nicht zulässig wäre. Vielmehr wird er – noch – nicht empfohlen.

⁷ Quelle: EPAR - Product Information, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf

4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit verweist der Berichtsplan zu V09-05 auf die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO). Danach werden Leitlinien aus Industrienationen berücksichtigt (WHO Stratum A), da davon ausgegangen wird, dass Empfehlungen aus den Leitlinien dieser Nationen am ehesten im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind.

Zudem wird im Berichtsplan darauf hingewiesen, dass Angaben zur Kooperation der Versorgungssektoren ausschließlich aus Deutschland verwendet werden, weil nicht davon ausgegangen wird, dass Informationen zu diesem Aspekt aus anderen Ländern vergleichbar sind (z. B. duales Facharztsystem in Deutschland).

Nicht berücksichtigt sind im Berichtsplan regulatorische Aspekte, also die Frage, ob und in welchem Umfang insbesondere Arzneimittel in Deutschland in Verkehr gebracht werden dürfen und für welche Anwendungsgebiete sie zugelassen sind. Diese Frage ist aber von wesentlicher Bedeutung, da andernfalls die Gefahr besteht, Empfehlungen für das DMP KHK auszusprechen, die nicht von der Zulassungssituation gedeckt sind.

Aus diesem Grund sollte die Zulassungssituation (und auch Änderungen derselben) unbedingt mit berücksichtigt werden.

Vorsorglich verweisen wir dabei auf den Gliederungspunkt 3., in welchem wir die zeitlich relevanten zulassungsrechtlichen Änderungen bei Ivabradin kurz skizziert haben.