

**Systematische Leitlinien-
recherche und -bewertung
sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP
Chronische Herzinsuffizienz**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: V14-01
Version: 1.0
Stand: 19.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.08.2014

Interne Auftragsnummer:

V14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
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)	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	6
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	6
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	7
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1:	9
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2:	11
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3a:.....	13
4.4.5 Tagesordnungspunkt 3b:	26
4.4.6 Tagesordnungspunkt 4:	33
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRT	cardiac resynchronization therapy
CKD	chronic kidney disease
CSNZ	Cardiac Society of Australia and New Zealand
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DMP	Disease-Management-Programm
EbM	evidenzbasierter Medizin
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien

1 Dokumentation der Anhörung

Am 13.07.2015 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 06.07.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.08.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 24.09.2015 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ 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 „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt.

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

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin	Schaefer, Corinna	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
	Schorr, Susanne	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung	Angermann , Christiane	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Baldus, Stephan	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
	Kuck, Karl-Heinz	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
	Nowak, Bernd	nein	ja	ja	nein	ja	nein
	Pfister, Roman	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	Fliser, Danilo	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Flöge, Jürgen	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Schlieper, Georg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
	Schwenger, Vedat	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.	Böhle, Eckhardt	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Rädlein, Andrea	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lundbeck GmbH	Friede, Michael	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Janetzky, Wolfgang	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Kessel-Steffen, Markus	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Medtronic GmbH	Frisch, Wolfgang	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Witthohn, Andreas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH	Dworak, Markus	ja	nein	ja	nein	nein	ja
	Färber, Lothar	ja	ja	ja	nein	ja	ja
	Hupfer, Stephan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Wasmuth, Timo	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Selbsthilfe-Initiative HFI e. V.	Werner, Karl- Gustav	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Universitätsmedizin Göttingen	Anker, Stefan	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Vifor Pharma	Mori, Claudio	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutschland GmbH	Müller, Berno	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Pröschel, Michael	ja	nein	nein	nein	nein	nein

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Butz, Stefanie	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Lühmann, Dagmar	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Angermann, Christiane E.	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Anker, Stefan	Universitätsmedizin Göttingen
Böhle, Eckhardt	Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.
Butz, Stefanie	Institut für Allgemeinmedizin
Dworak, Markus	Novartis Pharma GmbH
Ernst, Stefan	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Flöge, J.	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
Höfer, Eva	IQWiG
Hupfer, Stephan	Novartis Pharma GmbH
Janetzky, Wolfgang	Lundbeck GmbH
Lühmann, Dagmar	Institut für Allgemeinmedizin
Müller, Berno	Vifor Pharma Deutschland GmbH
Nowak, Bernd	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Pfister, Roman	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Rüther, Alric	IQWiG
Schlieper, Georg	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
Siering, Ulrich	IQWiG
Thomas, Stefanie	IQWiG
Wasmuth, Timo	Novartis Pharma GmbH
Werner, Karl-Gustav	Selbsthilfeinitiative HFI e. V.
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Medtronic GmbH

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Festsetzung des Publikationszeitraums bei der Leitlinienrecherche und Umgang mit Leitlinien, deren Gültigkeit abgelaufen ist
TOP 2	Gültigkeit der Leitlinie CSNZ 2009 "New Zealand [Guideline] for the Management of Chronic Heart Failure Update 2009"
TOP 3a	Darstellung der Herzinsuffizienz-Behandlung als ein Versorgungskontinuum im Hinblick auf die Verlaufsphasen der Erkrankung
TOP 3b	Darstellung der Herzinsuffizienz-Behandlung als ein Versorgungskontinuum im Hinblick auf die Begleiterkrankungen und Multimorbidität
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 24.09.2015, 10:00 bis 11:45 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie hier im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln. Ich freue mich, dass Sie zu dieser Erörterung zu unserem Vorbericht V14-01 gekommen sind, der sich mit dem DMP Chronische Herzinsuffizienz beschäftigt und zum Inhalt die systematische Leitlinienrecherche und die Darstellung von Empfehlungen hat, die wir auch in anderen DMP-Aufträgen - sowohl in DMP-Aufträgen selbst als auch in der Aktualisierung - üblicherweise bearbeiten.

Ich mache ein paar Vorbemerkungen zu der wissenschaftlichen Erörterung. Einige, die schon mal da waren, kennen das, aber den anderen will ich das noch mal ausdrücklich sagen. Der erste, technisch wichtigste Punkt ist der, dass die Erörterung aufgezeichnet und dass diese Aufzeichnung als Wortprotokoll auf unserer Internetseite auch veröffentlicht wird. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen, dass das so passiert. Ich möchte Sie noch einmal darauf hinweisen, dass Sie, da Sie jetzt hier sind, einverstanden sind, dass diese Veröffentlichung dann so auch passiert. Falls Sie sich das jetzt noch anders überlegen sollten, könnten Sie an dieser Erörterung nicht teilnehmen - nur als Hinweis für das weitere Prozedere.

Der zweite Hinweis ist der, dass wir diese Erörterung - vielleicht anders als andere Anhörungen, die Sie kennen - nicht als nochmaliges mündliches Vortragen, insbesondere nicht als Vorlesen von schriftlichen Stellungnahmen gestalten. Sie können davon ausgehen, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen gelesen haben und dass wir sie mit Interesse gelesen haben. Sie können davon ausgehen, dass wir glauben, die Dinge, die wir heute nicht thematisieren,

verstanden zu haben. Diese Erörterung dient dazu, Dinge, die wir nicht verstanden haben oder bei denen wir noch offene Punkte oder Fragen haben, zu thematisieren und mit Ihnen zu diskutieren. Deswegen haben wir Ihnen auch eine explizite Tagesordnung vorgelegt, wo die Punkte, die wir thematisieren wollen, draufstehen.

Es gibt wie üblich einen Punkt 4 „Verschiedenes“, unter dem man auch noch andere Dinge ansprechen kann, die aber, wie gesagt, nicht in die Rekapitulation der schriftlichen Stellungnahmen gehen sollten, und wo wir auch nicht, grundsätzlich jedenfalls, so allgemeine Punkte wie: „Was ist EbM? Darf der G-BA das? Dürfen wir das?“ und solche Sachen diskutieren. Das alles sind Dinge, die man trefflich diskutieren kann, die aber hier nicht hingehören. Haben Sie erstens Fragen zum Ablauf? - Ich sehe keine. Haben Sie Ergänzungsbedarf oder Fragen zur Tagesordnung? - Anscheinend auch nicht. Dann würde ich vorschlagen, dass wir in die Tagesordnung eintreten.

Einen Punkt habe ich vergessen. Weil wir eine Aufzeichnung machen, muss ich Sie bitten, bei jeder Wortmeldung - nicht nur bei der ersten, wie manchmal üblich - Ihren Namen zu sagen, damit der Stenograf und wir anhand der Aufzeichnung die entsprechenden Äußerungen zuordnen können.

Dann können wir in die Tagesordnung eintreten. - TOP 1, Herr Siering.

Ulrich Siering: Vor TOP 1 eine ganz kurze Einordnung dessen, was wir gemacht haben mit dem Bericht, wozu wir beauftragt wurden: Der Gesetzgeber hat festgelegt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss Indikationen für ein mögliches DMP findet und dass die Anforderungen an DMPs auf hochwertigen evidenzbasierten Leitlinien beruhen sollen. Vor diesem Hintergrund sind wir vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt worden, eine systematische Leitlinienrecherche nach evidenzbasierten Leitlinien zur Herzinsuffizienz durchzuführen - erstens -, zweitens diese Leitlinien methodisch zu bewerten und drittens diejenigen Empfehlungen zu kennzeichnen, die für ein mögliches DMP Herzinsuffizienz relevant sein können.

Wir haben diese Suche durchgeführt und die Leitlinien mit „AGREE“ bewertet. Bei der Frage der Relevanzbewertung orientieren wir uns primär an dem Grade of Recommendation, der in den Leitlinien formuliert wird. Das heißt: Der Grade of Recommendation legt dar, ob Empfehlungen in Leitlinien von den Leitlinienautoren als starke Empfehlungen oder als schwache Empfehlungen betrachtet werden.

Unser grundsätzlicher Ansatz ist, dass wir diejenigen Empfehlungen aus Leitlinien als relevant kennzeichnen, die einfach oder mehrfach - idealerweise mehrfach - von unterschiedlichen Leitlinienautoren mit einem starken Grade of Recommendation gekennzeichnet werden. In den Grade of Recommendation bzw. in die Stärke der Empfehlung fließen unterschiedliche Faktoren ein. Einerseits fließt in den Grade of Recommendation die Evidenzlage zu einer Fragestellung ein: Wie sicher weiß ich etwas? In den Grade of Recommendation fließt eine Abwägung von Nutzen und Schaden ein. Darüber hinaus fließen

auch noch weitere Faktoren ein: mögliche Präferenzen von Patienten oder der Leitlinienersteller, Normen und Werte, mögliche Kosten und weitere Aspekte. Das heißt: Der Grade of Recommendation, die Empfehlungsstärke kann durchaus von einem Level of Evidence abweichen, also von der Evidenz-stärke zu einer Fragestellung.

Wir orientieren uns, wie gesagt, für die Feststellung der Relevanz primär daran, was Leitlinienautoren als wichtige Empfehlungen, als starke Empfehlungen betrachten. Das wollte ich nur noch einmal kurz grundsätzlich voranschicken, um vor diesem Hintergrund vielleicht ein besseres oder überhaupt ein Verständnis unserer methodischen Vorgehensweise zu ermöglichen. Das war eine kurze Einleitung von mir. Ich würde dann das Wort an Frau Höfer zu TOP 1 abgeben.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1:

Eva Höfer: Bei TOP 1 geht es um die Festsetzung des Publikationszeitraums bei der Leitlinienrecherche und um den Umgang mit Leitlinien, deren Gültigkeit abgelaufen ist. Und zwar hatten Sie uns darauf hingewiesen, dass Leitlinien aus dem Jahr 2009 nicht mehr den aktuellen Kenntnisstand enthalten können, also zumindest nicht aktuell sind. Außerdem geben Sie zu bedenken, dass wir andere Leitlinien, die methodisch gut sind, die sich eine Gültigkeit festschreiben und die dann sagen, sie seien ungültig, obwohl sie aus dem Jahr 2009 wie die NVL sind, nicht einschließen. Das ist jetzt unsere Frage. Auf Basis dieser Stellungnahme möchten wir Sie fragen, wie mit dieser Situation umgegangen werden soll oder kann und ob Sie da einen Vorschlag haben. Denn wir machen unseren Zeitraum von ca. 5 Jahren an Arbeiten von Shekelle und Shojania fest, die eben sagen, dass Leitlinien und systematische Übersichten im Schnitt ungefähr 5 Jahre lang ihre Gültigkeit behalten.

Das haben wir daran festgemacht und dann eben den Publikationszeitraum auf 2009 festgelegt, wobei wir immer der Einfachheit halber den Beginn des Jahres nehmen, weil es unterschiedliche Veröffentlichungsdaten - je nachdem - gibt. Da ist jetzt wirklich unsere Frage, wie man dann damit umgehen könnte. Denn wir können keine Leitlinie einschließen, die sich selbst schon für ungültig erklärt hat. Hat dazu jemand einen Vorschlag?

Moderator Jürgen Windeler: Wer von den Stellungnehmenden möchte sich dazu äußern?

Stefan Anker: Aus meiner Sicht - die Sicht ist jetzt mal die von der Heart Failure Association, von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, wo ich Past-President bin - sind Leitlinien, die von etablierten Einrichtungen erstellt und noch nicht erneuert wurden, für diese Regionen noch bindend, solange sie nicht selbst gesagt haben, dass sie ungültig sind.

Jetzt wissen wir alle, dass sich die Medizin weiterentwickelt. 2009 ist wirklich weit weg. Mit hin: Wenn Ihr Kriterium ist, dass Sie nur relevante Dinge, die mindestens einmal oder besser mehrmals eine starke Empfehlung haben, berücksichtigen wollen, ist vielleicht eine 2009er neuseeländische Leitlinie, wenn sie die einzige ist, die etwas nur einmal stark relativ zu allen anderen bewertet hat, niedriger einzuschätzen in der Situation, als wenn die dann etwas ande-

res ... Wo wir 11er-, 12-er-, 13er-Leitlinien etwas für stark eingeschätzt haben, würde ich sie als unterstützend betrachten, also eine Fall-zu-Fall-Entscheidung in diesem Fall benutzen. Wenn das für Sie nicht möglich ist, würde ich sie grundsätzlich für gültig erklären, wenn sie gültig sind.

Wobei ich gerne eine Frage aufwerfen möchte. Viel wichtiger ist potenziell für die Diskussion: Was machen Sie mit Leitlinien, bei denen ich Ihnen präzise sagen kann, dass sie etwa am 21. Mai nächsten Jahres veröffentlicht werden, wie die neue ESC-Herzinsuffizienzleitlinie? Was machen Sie mit diesen Dingen? Und wie sind da Ihre Abläufe, die neuen Daten zu berücksichtigen, die noch gar nicht in den Leitlinien, die Sie betrachten, bis jetzt drin sein können?

Moderator Jürgen Windeler: Wir nehmen das vielleicht einmal für „Verschiedenes“ als Thema auf.

(Stefan Anker: Für „Verschiedenes“, klar!)

Wir stellen das im Moment, bei dieser Frage jedenfalls, zurück und bleiben im Moment noch mal bei den beiden Teilfragen. Die eine Frage bezieht ja auf den Publikationszeitraum: 5 Jahre hat Frau Höfer beschrieben. Da habe ich jetzt von Ihnen, sagen wir mal, keine heftige Kritik und keinen heftigen Widerspruch gehört.

Und zu dem anderen Punkt, den Frau Höfer thematisiert hat, nämlich zur Frage: „Sollten wir, können wir, bis hin zu dürfen wir eine Leitlinie einschließen, die sich selbst für ungültig erklärt?“ haben Sie sich eigentlich auch eher unterstützend geäußert, habe ich den Eindruck.

(Stefan Anker nickt.)

Das betrifft nun bedauerlicherweise die NVL; das ist besonders für die deutsche Situation nicht so schön, aber es ist nun mal so.

(Stefan Anker nickt.)

Das nur, damit ich Ihre Antworten auch wirklich verstanden habe.

Den anderen Punkt nehmen wir uns für „Verschiedenes“ vor. Gibt es andere Wortmeldungen dazu? - Ja, bitte schön.

Christiane E. Angermann: Grundsätzlich möchte ich unterstützen, was Herr Anker gesagt hat, aber auch noch darauf hinweisen, dass ich für wichtig erachte und dass, wenn von Leitlinien, die in dem Zeitraum, den Sie nun gewählt haben - da, wie gesagt, befinden wir uns auf einer Linie -, Fokusupdates erstellt worden sind, ich es für wirklich elementar halte, dass sie mit einbezogen werden. Das war nicht der Fall. Ein Fokusupdate zum Beispiel zur kanadischen Leitlinie, spezifisch zu Biomarkern, Anämie und Eisenmangel hatte ich zumindest nicht gefunden. Gerade dieses Update schien mir sehr wichtig und informativ zu sein.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Höfer.

Eva Höfer: Die kanadische Leitlinie, die Sie ansprechen, wurde jetzt im Januar veröffentlicht. Sie ist natürlich über die Nachrecherche identifiziert worden. Die Recherche für den Vorbericht lief im September. Da war sie noch nicht veröffentlicht. Aber für den Abschlussbericht wird sie berücksichtigt. So viel kann ich schon mal vorwegnehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe den Eindruck, dass die Frage, die Frau Höfer aufgeworfen hat, entweder zur allgemeinen Zufriedenheit und konsensual ... So, wie wir vorgegangen sind. Das heißt auch: Wir haben es ja thematisiert, weil es in den Stellungnahmen kritisiert worden ist. Jetzt höre ich von dieser Kritik nicht so viel. Das ist ja erstmal gut. Dann können wir den Tagesordnungspunkt schnell beenden.

Aber wenn jemand noch einmal seine in den Stellungnahmen geäußerte Kritik untermauern will, auch argumentativ untermauern will, nehmen wir das gerne an. Ansonsten haben wir aber den Eindruck - auch nach ihren Äußerungen -, dass das Vorgehen, was den Publikationszeitraum und das explizite Ungültigmachen von Leitlinien angeht, so, wie wir es gemacht haben, Ihre Unterstützung findet. - Bitte schön.

Christiane E. Angermann: Ich möchte gerne noch als Nachbemerkung sagen, dass - das ist allerdings ein Teil, den ich auch im Bericht geschrieben habe - es eine gute Sitte ist, die geprüften und nicht einbezogenen Leitlinien ebenso wie die geprüften und dann einbezogenen als Gesamtheit zu listen und kenntlich zu machen, womit man sich überhaupt beschäftigt hat. Das ist nämlich dann eigentlich auch für den Konsumenten wesentlich freundlicher

Moderator Jürgen Windeler: Frau Höfer.

Eva Höfer: Die Ein- und Ausschlusslisten finden Sie im Anhang des Berichtes; sie sind im Bericht enthalten.

Moderator Jürgen Windeler: Insofern versuchen wir eigentlich, uns auch an den guten Sitten zu orientieren und das, was wir tun, möglichst transparent zu machen, und auch natürlich deutlich zu machen, dass wir uns - und meistens auch warum - mit bestimmten Dingen nicht beschäftigen.

Dann scheint aber jetzt der Bedarf, diesen Punkt noch zu vertiefen, erschöpft zu sein. Dann schlage ich vor, dass wir zum zweiten Tagesordnungspunkt übergehen. - Frau Höfer.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2:

Eva Höfer: Im zweiten TOP geht es genau um die Leitlinie, die Herr Anker schon angesprochen hat, nämlich um die neuseeländische Guideline, die New Zealand [Guideline] for the Management of Chronic Heart Failure Update 2009. Hier wurde von Stellungnehmenden angemerkt, dass sie bereits upgedated wurde und dass das Update die australische Leitlinie ist:

Guideline for the Prevention, Detection and Management of Chronic Heart Failure in Australia.

Da wollten wir Sie fragen, woran Sie festmachen, dass das ein Update der neuseeländischen Guideline ist. Wir haben das auch noch einmal geprüft. Die Leitlinie 2011 verweist nicht auf die neuseeländische Guideline von 2009. Und: Auf der australischen Seite der National Heart Foundation ist die die Leitlinie von 2011 zu finden. Sie finden sie in den Ausschlusslisten bei uns auch, während man auf der neuseeländischen Seite von der National Heart Foundation ebendiese Guideline, die wir eingeschlossen hatten, die CSNZ 2009, findet. Daher wäre es für uns interessant, woran Sie festmachen, dass das ein Update ist, eben die 2011er-Leitlinie.

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte sich dazu äußern? - Da kommt eine Wortmeldung, gut.

Berno Müller: Da möchte ich schlichtweg die Bitte äußern, ob es die Möglichkeit gibt, da unser Experte für die Kardiologie aus unserem Bereich heute krankheitsmäßig nicht anwesend sein kann, auf diese Frage im Nachgang schriftlich zu antworten. Das ist die Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Möglichkeiten gibt es grundsätzlich immer. Aber ich meine: Wir machen diese Erörterungen hier auch mit einem relativ großen Aufwand - schauen Sie sich um -, um solche Fragen beantwortet zu bekommen. Es wäre schön, wenn ein Experte, der nicht kommen kann, jemand anderen, der kommen kann, entsprechend informieren würde, zumal wir uns ja hier auf Fragen konzentrieren, die in den Stellungnahmen thematisiert worden sind. Ich stelle mir vor, dass man das, was in den Stellungnahmen thematisiert worden ist, hier nochmal darlegen und begründen könnte. Also: Natürlich darf uns jeder einen schriftlichen Hinweis geben, was der Hintergrund ist, aber vielleicht können wir noch einmal ... Frau Höfer, sorry.

Eva Höfer: Vielleicht kann Herr Prof. Anker dazu etwas sagen. Ich glaube, es stand auch in seiner Stellungnahme.

Stefan Anker: Es ist im Grunde genommen so öffentlich porträtiert - ich sage es mal so, wie es ist - von Herrn Krumm und von anderen. Es ist für uns immer dargestellt worden als: Australian/New Zealand - deswegen habe ich eben noch mal nachgeschaut, ob ich das Dokument finde -, weil die beiden Fachgesellschaften sehr eng zusammenarbeiten.

(Eva Höfer: Ja!)

Und insofern: Ob das jetzt de jure ein Update ist ... Okay, vielleicht haben Sie recht. Klinisch und akademisch haben wir das so empfunden und betrachtet. Aber es kann sein, dass Sie de jure recht haben. Das müsste man jetzt wirklich noch mal prüfen und den Kontakt aufnehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann scheinen wir jetzt aber an dieser Stelle inhaltlich nicht weiterzukommen bzw. dann scheinen wir die Frage formal durchaus konsensual lösen zu

können. Also: Frau Höfer hat noch mal unsere Recherche und das Ergebnis dargestellt. Wenn wir solche Informationen im Netz finden auf allen uns verfügbaren und vertrauenswürdigen Seiten, ist das natürlich die Basis dafür, mit denen wir arbeiten können. Vielleicht machen wir es wirklich so und geben noch einmal den Hinweis an Sie: Falls Sie Informationen haben, die dem nicht entsprechen, was Sie jetzt hier gerade beschrieben haben, lassen Sie uns bitte eine Mitteilung zukommen. Aber ich möchte darum bitten, das wirklich sehr kurzfristig, also bitte bis morgen im Laufe des Tages zu machen.

Dann schlage ich vor, dass wir den Tagesordnungspunkt verlassen, da es anscheinend keinen weiteren Gesprächsbedarf mehr gibt. - Wir kommen zum TOP 3a, Frau Höfer.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3a:

Eva Höfer: Es geht da um die Darstellung der Herzinsuffizienzbehandlung als ein Versorgungskontinuum in Hinblick auf die Verlaufsphasen der Erkrankung. Da wurde eben angemerkt, dass es notwendig sei, bei der Beurteilung der Relevanz von Einzelaspekten und Einzelmaßnahmen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz die Behandlung der verschiedenen Verlaufsphasen insgesamt als Versorgungskontinuum zu verstehen und von der sektoralen Betrachtungsweise der Leitlinien abzuweichen.

Das bezieht sich vor allem - Frau Angermann, wenn ich das so richtig darstelle - auf die chronische Herzinsuffizienz und die akute Herzinsuffizienz, die bei uns im Bericht entsprechend den Leitlinien auch getrennt dargestellt werden. Für uns ergibt sich die Frage, wie die Darstellung eines Versorgungskontinuums im Hinblick auf die verschiedenen Verlaufsformen der Erkrankung besser gelingen kann. Bei uns ist das durchaus ein bewusstes Problem. Wir haben uns da an den Leitlinien orientiert, und das entsprechend dargestellt, wobei man vielleicht sagen sollte: Ein DMP ist keine Leitlinie, sondern es gibt eben nur die Eckpunkte einer qualitativen, hochwertigen Patientenversorgung wieder und stellt auch eigentlich nicht den kompletten Versorgungsprozess dar. Für uns ergibt sich wirklich die Frage, wie das besser gelingen kann, die Sachen dann tatsächlich im Versorgungskontinuum darzustellen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. - Wer möchte sich dazu äußern?

Christiane E. Angermann: Sie haben ja meinen Namen genannt. Ich habe natürlich bei dieser Frage auch mich selbst wiedergefunden bzw. unser Team, das von der DGK über diese Punkte nachgedacht hat. Ich versuche, das jetzt mal kurzzufassen.

Akute und chronische Herzinsuffizienz können sozusagen ohne einander nicht sein - zwei Seiten einer Medaille. Die Übergänge ... Das heißt, Worsening Heart Failure in der chronischen Phase führt zur akuten Herzinsuffizienz, Recovery, Rekompensation und reverses Remodelling der Herzkammern führt zur chronischen Herzinsuffizienz nach einer akuten Phase. In den Leitlinien ist entweder das eine oder das andere oder aber beides, aber in getrennten Sektionen dargestellt. Sie haben insofern ein Dilemma, als Ihr Antritt ja ist, die Leitlinien zu exzerpieren. Und Sie haben dort einfach nur diese beiden verschiedenen Zustände dargestellt.

Aber die Transitions zwischen den Zuständen haben Sie nicht dargestellt in den Leitlinien, sodass mit Ihren Vorgaben Ihr Problem eigentlich nicht zu lösen ist. Das heißt, wir werden sicher - wenn nicht unter einem anderen TOP, dann unter TOP 4 - darüber zu sprechen haben, wie man denn mit Informationen umgeht, die außerhalb der Leitlinien da sind. Es ist einfach so, dass in den letzten 5 Jahren die Problematik deutlich geworden ist, dass diese Übergänge elementar sind. Sie sind auch elementar für ein DMP Herzinsuffizienz deshalb, weil das DMP nicht von einem konstanten Risiko des Patienten ausgehen kann nach einer Dekompensation. Der Patient ist rekompensiert, definitionsgemäß chronisch, jedoch: Sein Risiko auf akute neue Ereignisse ist etwa 7-fach, und dieses Risiko fällt ab - exponentiell etwa über die folgenden 2 Jahre, wenn keine erneute Dekompensation erfolgt. Das ist das Szenario, in dem sich dieses DMP ansiedeln muss. Mit anderen Worten bekommt man eine große Menge von Über- oder auch Unterversorgung, wenn man ein Durchschnitts-DMP macht. Es gibt nicht das DMP Chronische Herzinsuffizienz, und es gibt eigentlich sinnvollerweise überhaupt kein DMP Chronische Herzinsuffizienz, sondern nur ein DMP Herzinsuffizienz.

Wenn Sie also bei der Darstellung davon Gebrauch machen würden, ein DMP Herzinsuffizienz darzustellen, kann man darunter natürlich verschiedene Segmente subsumieren. Was man vielleicht machen kann - Stefan Anker wird vielleicht dazu etwas sagen können -, ist, noch mal auf solche Teile der neuen Literatur zu verweisen, die vielleicht auch in der neuen Leitlinie diese Transitions etwas beleuchten und Informationen dazu geben. Also: Die Leitlinie haben wir ja jetzt aktuell noch nicht, und wir warten noch auf Ihre Kommentierung, wie man mit dieser neuen, aktuellen Leitlinie umgeht.

Aber es gibt ja jetzt Literatur, die Worsening Heart Failure und Recovering Heart Failure betrachtet und die natürlich auch diesen dynamischen Verlauf erfasst hat, der in Pharmakotherapiestudien üblicherweise nicht abgebildet ist. Und die Leitlinien beinhalten eben sehr viele Pharmakotherapiestudien, kommen dann also in diesem Zusammenhang dazu, dass die Evidenzgrade nicht besonders hoch sind: von Studien zu DMPs, die in der Regel nicht pharmaindustriegesponsert sein können und infolgedessen weniger Kraft haben, weil sie beide einfach kleiner oder vielleicht auch methodisch nicht so stark sind. Hier haben Sie halt auch noch mal eine Schwierigkeit.

Erst einmal wollte ich zusammenfassend sagen: Es ist superschwer, diese Gegebenheit anhand aktuell verfügbarer Leitlinien, ohne über die hinauszugehen, überhaupt in den Griff zu bekommen.

Zweitens. Ein DMP Chronische Herzinsuffizienz ist in dem Sinne nicht sinnvoll, weil die akute Herzinsuffizienz der chronischen auf den Rücken gebunden und davon nicht herunterzukriegen ist.

Und drittens eben, dass die Evidenzgrade für DMP-Studien andere sind und man sich vielleicht auch mal darüber besprechen muss, wie hier dann vorzugehen ist. Wenn man für das Kernanliegen, wozu sie jetzt die Recherche macht, nicht so gute Evidenz aus den Leitlinien

gewinnen kann, wie kann man alternativ vorgehen, um den G-BA adäquat zu beraten? So weit erst einmal.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte schön, Herr Nowak.

Bernd Nowak: Ich möchte es auch noch einmal ganz klar unterstützen. Denn Ziel des DMP ist ja eigentlich eine optimierte Patientenversorgung. Und sicherlich mehr als die Hälfte der Patienten wird erstmals mit der Herzinsuffizienz akut symptomatisch. Das heißt, dann haben Sie immer den Teil der akuten Herzinsuffizienz. Dann werden die Patienten in der Regel stationär betreut, werden rekompensiert, gehen dann über in die chronische Herzinsuffizienz und haben in den meisten Fällen im Verlauf immer wieder mal eine Dekompensation. Das heißt, es kommt wieder eine akute Phase dazu, bis es irgendwann, wenn es ganz schlecht läuft, in eine Palliativsituation mündet.

Das heißt, es ist absolut sinnvoll, eben auch, wenn Sie vielleicht auch aufgrund der Leitlinien, wo eben 2 Themen so getrennt dargestellt werden, den Hinweis geben: Eigentlich ist es nur sinnvoll, ein DMP Herzinsuffizienz zu kreieren, sodass der Patient, der eben in die Akutsituation kommt, ja auch schon voraussehbar eine chronische Herzinsuffizienz hat. Bei den wenigsten Patienten tritt eine vollständige Heilung im Langzeitverlauf ein. Das Ganze ist zusammenzufassen mit der Untergruppe der chronischen Patienten und dann der akuten Dekompensation. Das wäre klinisch - das geht ja um die Kardiologen, die Hausärzte, die Patienten dann letztendlich betreuen sollen - der Situation nur angemessen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Lühmann.

Dagmar Lühmann: Wir haben als externe Experten an dem Projekt mitgearbeitet und haben Gedanken über eine sinnvolle Gliederung dieses ganzen Konzeptes gemacht. Wir haben uns dann zwischen zwei Polen gefunden: zum einen, was man auffindet in den Leitlinien, zum anderen, wie bestehende DMP-Vorgaben gegliedert sind. Wir haben uns dann eben bemüht, die Sachen entsprechend einzupassen.

Ich kann jetzt nicht das Problem aufgreifen: Was macht man mit neuerer Evidenz usw.? Das muss dann methodisch besprochen werden. Aber die Passage, die wir jetzt abgetrennt haben zur akuten Herzinsuffizienz, enthält durchaus einige, auch mit hohen GoRs untermauerte Empfehlungen wie der Übergang, also wie das Erkennen des Dekompensierens, geschehen kann, welche diagnostischen Schritte da zu tun sind, welches Monitoring und wann eine Krankenhauseinweisung erfolgen soll. Dann kommen die Dinge zum Krankenhausaufenthalt, und am Ende dieser Phase sind einige Empfehlungen abgegeben worden, wie der Übergang von der akuten Phase wieder rein in die chronische Versorgung erfolgen kann.

Ist es aus ihrer Sicht sinnvoll, wenn man das jetzt vielleicht rausnehmen würde aus dem Teil „Versorgung akuter“ und zu so einem intermediären Glied machen würde in der Gliederung? Also: Würde das Sinn machen? Das ist meine Frage.

Bernd Nowak: Ich denke auf alle Fälle, dass das Sinn machen würde.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Stefan Anker: Ich kann nicht die ESC-Leitlinie 2016 Herzinsuffizienz inhaltlich diskutieren. Aber wir können gern über neuere Guidelinekonzepte theoretisch diskutieren.

Ich sehe nicht, dass es Entwicklungen geben wird, durch die das Wort „akute Herzinsuffizienz“ als eine Kategorie, wo ein ganzer Abschnitt mit Empfehlungen dazu stattfinden wird, abgeschafft wird. „Akute Herzinsuffizienz“ wird es auch weiterhin geben. Und es wird so etwas wie eine ambulante chronische Herzinsuffizienz auch geben.

Es wird sicherlich in der akuten Herzinsuffizienz Betrachtungen geben, die unterscheiden zwischen: akut Herzinsuffizienten, erstmals ins Krankenhaus gekommen, erstmals symptomatisch, wenn Sie so wollen, beim Arzt vorstellig geworden, im Vergleich zu akuter Herzinsuffizienz auf dem Boden einer bekannten und vorher existierenden chronischen Herzinsuffizienz. Diese Art von Unterscheidung ist schon mal wichtig.

Was es sicherlich auch geben wird, ist gar nicht mal so sehr die Frage: „Wann muss ich den ins Krankenhaus schicken?“, denn das sollte den meisten relativ klar sein, sondern: Wie manage ich - ich glaube, das ist das, was Frau Angermann da auch betont - die Entlassung, den Übergang wieder ins Ambulante. Dazu wird es sicherlich wichtige Dinge in der Zukunft zu sagen geben.

Allerdings: Wenn Sie eine Zusammenfassung aus den existierenden Leitlinien durchführen, werden Sie da wahrscheinlich nur relativ wenig in dieser Art von Kategorisierung finden. Das ist dann wahrscheinlich dem methodischen Ansatz geschuldet, dass Sie erst mal - vorerst überwiegend - im Hergebrachten bleiben werden müssen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe Sie auf der Liste. - Vielleicht noch 2 Bemerkungen: Die erste ist - noch mal zur Erinnerung, Herr Siering hat das am Anfang gesagt -, dass wir hier nicht das DMP konzipieren und dass ich auch natürlich sofort nachvollziehen kann, dass man im Rahmen eines DMP die ganze Versorgungskette und die ganzen Versorgungsoptionen, auch die risikoadaptierten Versorgungsoptionen, die Sie beschrieben haben, adressieren müsste. Das ist aber nicht unsere Aufgabe hier. Unsere Aufgabe ist, zur Vorbereitung des DMP Leitlinienempfehlungen zu extrahieren und dem G-BA zur Verfügung zu stellen. Das noch einfach mal zur Sortierung, was, glaube ich, auch ein bisschen den Anspruch, was dieses Versorgungskontinuum angeht, relativiert.

Der zweite Punkt: In der Tat wurde, glaube ich, deutlich gemacht: Wir müssen uns hier darauf konzentrieren, was im Moment in der Welt ist. Also: Wir können das gleich unter „Verschiedenes“ noch mal ansprechen, aber im Grundsatz gilt: Dinge, die möglicherweise nächstes oder übernächstes Jahr erscheinen, können für uns im Moment keine Beurteilungsgrundlage sein. Man kann jetzt dem G-BA den Hinweis geben und sagen: Wir haben jetzt eine Leitli-

nierenrecherche gemacht, aber da erscheint nächstes Jahre etwas ganz Wichtiges. Wartet mal mit euren Entscheidungen und euren Beratungen noch ein bisschen, bis ihr diese wichtigen Erkenntnisse bekommt. - Das kann man ja alles machen. Aber wir können im Moment bzw. müssen auf der Basis der Leitlinien arbeiten, die im Moment auf dem Markt sind. Insofern, glaube ich, gibt es da, was die Perspektiven angeht, gewisse Beschränkungen.

Letzter Punkt und Frage noch einmal an die Experten: Wir können jetzt an dem Titel „Chronische Herzinsuffizienz“ erst einmal nichts ändern. Der G-BA hat das so beschlossen. Er wird daran absehbar auch nichts ändern. Nach unserer Einschätzung ist selbstverständlich so, dass Aspekte der akuten Herzinsuffizienz, die Sie jetzt gerade beschrieben haben, sowohl initiale Ereignisse als auch Dekompensationen zu einem späteren Zeitpunkt zu diesem DMP Chronische Herzinsuffizienz untrennbar dazugehören. Für mich wäre jetzt die Frage: Vermissen Sie denn etwas in unseren Leitlinienrecherchen, was die Versorgung des akuten Teils der Herzinsuffizienz angeht? Das wäre noch mal ein wichtiger Punkt. Denn sonst reden wir nur über den Titel: ob „chronische Herzinsuffizienz“ oder „Herzinsuffizienz“. Ich würde eigentlich auch diesen Titel als beides verstehen. Aber wenn Sie bestimmte Versorgungsaspekte oder bestimmte Empfehlungen vermissen, wäre das ein anderer inhaltlicher Punkt. - Jetzt hatte sich Frau Angermann gemeldet.

Christiane E. Angermann: Grundsätzlich die Frage natürlich mit Blick auf Knowledge Gaps in den Leitlinien, die Sie identifizieren und die Relevanz dafür haben, wie man ein DMP so gestalten kann - in diesem Boot sitzen ja einfach alle, die sich damit beschäftigen -, zu verhindern, dass innerhalb der ersten 4 Wochen nach einer Entlassung aus dem Krankenhaus im Stadium der chronischen Herzinsuffizienz bereits wieder 15 bis 30 % der Patienten in den ersten 3 Monaten wieder dekomensieren oder sterben. Dies ist ja, was wir verhindern müssen, oder wo wir gerne alle dazu beitragen möchten, mit einem effizienten DMP diese katastrophale Lage zu verbessern. Sie haben tatsächlich das Problem anhand der existierenden Leitlinien und anhand des Antritts, ein DMP für eine chronische Herzinsuffizienz zu machen, dass diese risikobehaftete vulnerable Phase vollständig durch die Maschen fällt. Vielleicht kann man es so gestalten, dass man auf Knowledge Gaps hinweist, dass einfach zu dieser Phase nicht so viel da ist, also in den Leitlinien. Man dazu aber Evidenz zitieren einfach aus großen epidemiologischen Studien oder auch aus randomisierten Studien, die einfach engmaschige Nachbeobachtungen gemacht haben. Da gibt es ja auch Kontrollgruppen, und da sind diese Daten vorhanden. Man kann vielleicht wirklich - das wäre jetzt mein Vorschlag - auf die mangelnde Sinnhaftigkeit eines DMP Chronische Herzinsuffizienz ohne Berücksichtigung der anderen Seite der Medaille und auf die Aussichtslosigkeit eines DMP, das nicht die unterschiedlichen Phasen des Risikos berücksichtigt, hinweisen und sagen: Die Leitlinien sagen dazu nichts, aber ohne dass man diese Punkte in Rechnung stellt, wird ein DMP wahrscheinlich fehlschlagen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank.

(Roman Pfister: Vielleicht darf ich da noch ganz kurz?)

- Bitte schön.

Roman Pfister: Ich glaube, das ist ein ganz entscheidender Punkt, wenn Sie ganz konkret fragen: „Was vermissen wir?“ Wir vermissen eben mehr Aufmerksamkeit, diese Übergangsphasen beim Chroniker zu verhindern oder früh zu erkennen, dass der Patient sich verschlechtert und dadurch möglicherweise eine Hospitalisierung abzuwenden, und umgekehrt die vulnerable Phase nach Entlassung, wo wir genauso schauen, dass er stabil bleibt, weil eben diese Akutphase so riskant ist für eine Rehospitalisierung. Das vermissen wir - nicht, weil Sie lückenhaft gearbeitet haben, sondern weil das eben in großen Leitlinien zumindest auch eben nur sehr schwach bislang abgebildet ist. Aber dass man das sicher mit aufnimmt jetzt schon mal als eine Lücke, die man möglicherweise mit einer anderen Methodik erfassen muss, was Literatursuche angeht, glaube ich, ist ein wichtiger Punkt.

Moderator Jürgen Windeler: Danke für den Hinweis. - Noch einmal meine Frage - nur, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie haben es so gesagt, glaube ich. Sie vermissen aber keine Äußerungen, die Ihnen aus Leitlinien bekannt sind, die irgendwie die akute Phase betreffen und die jetzt vielleicht nicht alle Probleme, die Sie gerade angesprochen haben, lösen? Wir reden ja primär über Leitlinien, und meine Frage zielte schon darauf: Gibt es LeitliniENAussagen nach Ihrer Einschätzung, die Sie in dem Bericht, was bestimmte Phasen und bestimmte Problemstellungen angeht, vermissen? Dass es ergänzende Evidenz gibt, glaube ich sofort. Oder dass es auch Lücken gibt, die man vielleicht auch adressieren könnte als besonders relevante Lücken, kann ich auch gut verstehen und nachvollziehen. Aber gibt es Äußerungen, die Ihnen bekannt sind, Empfehlungen aus Leitlinien, was diese akute Thematik angeht, die Sie in dem Bericht vermissen?

Bernd Nowak: Ich wollte nur kurz jetzt nicht auf diese Frage antworten, sondern zu dem, was Sie vorher gesagt hatten, noch eine Anmerkung machen. Denn ich verstehe, dass Sie sich natürlich an Ihren Auftrag halten und da einen ganz klar umrissenen Auftrag haben. Aber dennoch ist es so, dass Ihre Stimme ja sehr viel Gewicht hat. Und wenn Sie eben erkennen, dass jetzt eine neue Leitlinie im nächsten Jahr kommt, die ja auch in Deutschland endorsed werden wird und damit für die gesamte medizinische Versorgung der herzinsuffizienten Patienten bindend ist, ist es ja doch in meinen Augen ein ganz wichtiger Hinweis, der dann auch dem entsprechendem G-BA-Gremium gegeben werden muss, das vielleicht abzuwarten und zu berücksichtigen.

Moderator Jürgen Windeler: Den Hinweis zu geben, dass diese Leitlinie in Vorbereitung ist, ist sicher kein Problem. Nur ich bitte um Nachsicht: Wir können uns nicht mit dem Inhalt der Leitlinie beschäftigen. - Frau Angermann, bitte.

Christiane E. Angermann: Eine ganz kurze Bemerkung zu Ihrer Frage: Haben Sie irgendetwas nicht berücksichtigt? Sie haben eigentlich alles berücksichtigt. Sie haben allerdings an einer Stelle darauf hingewiesen als grundsätzliches Problem, dass im Bereich DMP die Evidenz nicht die wünschenswerte Stärke hat und dass Sie nolens volens auch geringere Evi-

denzgrade berücksichtigen müssen. Das gibt natürlich irgendwo der Möglichkeit Raum, auch ein bisschen auszuwählen.

Es fällt natürlich auf, dass nicht alles, was zum Entlassmanagement und zur Prävention ... Dieses Wort ist hier noch nicht gefallen. Es geht nicht nur um die Erkennung einer drohenden Dekompensation; es geht vor allen Dingen darum, Maßnahmen zu ergreifen, einer Dekompensation überhaupt vorzubeugen. Das sind dann alle Aspekte der Schulung, des Monitorings inklusive natürlich auch bei Hochrisikopatienten des Telemonitorings und der engmaschigen Überwachung in der Hochrisikophase. Da gibt es durchaus die ominöse - die wechselt immer: 24, 25 oder 26 - Tabelle in der Leitlinie 2012 der ESC. Das ist eine Zusammenstellung - Herr Anker weiß es gleich, danke schön, welche es jetzt genau ist -

(Stefan Anker schaut im Laptop nach.)

dessen, was alles Gutes eigentlich in einem DMP dem Patienten geboten werden soll und was der Patient eigentlich alles an Informationen, Monitoring und Schulung braucht.

Das ist da zusammengestellt. Die Evidenz dafür ist im Einzelnen ... Da gibt einfach keine Studien, die diese Sachen GCP-konform abgeprüft haben. Diese Tabelle ist aber äußerst sinnvoll. Diese Tabelle mehr zu berücksichtigen und zu sagen: „Das sind die Empfehlungen der Leitlinien, und im Bereich schlechter Evidenz ist das das Beste, was wir haben“, und da mal alles aufzuschreiben, was da drin steht - dann sind wir schon ein ganzes Eck weiter.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Höfer.

Eva Höfer: Da sind wir eigentlich auch schon ein bisschen bei einem anderen Problem. Wir erstellen eine Leitliniensynopse. Das heißt: Wir nehmen die Empfehlungen der Leitlinien und stellen die zusammen. Die Tabelle, auf die Sie hinweisen, ist nicht als Empfehlung gekennzeichnet. Das ist das Problem an der Sache. Es ist eine Zusatztablette, die Zusatzinformationen gibt, aber es gibt keine Empfehlung dazu.

Wenn Sie hinten bei den Extraktionstabellen schauen, sehen Sie: Teilweise kommt es schon mal vor, dass wir eine Empfehlung haben und zusätzlich die Tabelle extrahiert haben. Dann ist aber der Wortlaut der Empfehlung so, dass sie auf diese Tabelle hinweist. Dann wird die Tabelle mit extrahiert. Das Problem hatten wir jetzt bei der ESC, dass es nur eine Tabelle war, aber eben keine Empfehlung dazu bestand.

Christiane E. Angermann: Es gibt aber eine Empfehlung zum Entlassmanagement. Entlassmanagement enthält optimalerweise alle diese Dinge, also alles, was - ich betone es noch einmal - präventiv wirksam ist. Erkennen, wo das Kind schon im Brunnen liegt, ist nicht so wichtig wie das einfach zu verhindern. Vielleicht kann man doch an dieser Stelle sagen: Effektives Entlassmanagement ist hier in dieser Tabelle beschrieben. Das ist durchaus im Text wiedergegeben, sodass aus Sicht der DGK berechtigt wäre, zu sagen: Die Tabelle illustriert das effektive Entlassmanagement.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Anker.

Stefan Anker: Der Punkt, den Sie bringen, ist ja interessant. Ich werde ihn in meiner weiteren Guidelinearbeit berücksichtigen und dort spezifischer zu sein. Allerdings: Ich habe schnell nachgeschaut: Es handelt sich hier um Tabellen 26 und 27. Es handelt sich auch noch um die Empfehlung, die genau über der Tabelle 26 auf Seite 852 steht:

It is recommended, that patients with heart failure are enrolled in a multidisciplinary-care management programme to reduce the risk of heart failure hospitalization.

I A-Recommendation. Und dann, zwei Seiten weiter, steht wörtlich:

The content and structure of heart failure management programmes may vary in different countries and health care settings (...)

The components shown in tables 26 and 27 are recommended.

Das steht da. Also: Jetzt können Sie natürlich sagen: Es steht nicht dahinter: I A oder so. Aber da steht schon ein klarer Verweis, dass einerseits die multidisciplinary care recommended ist mit I A und der Inhalt dessen, wie das sein soll.

Moderator Jürgen Windeler: Wir müssen das ja jetzt nicht hier akut bearbeiten. Wir können diesen Hinweis aufnehmen. Wir können das prüfen. Ich will die Ausführungen von Frau Höfer unterstreichen: Wenn die Leitlinie den Anforderungen, die wir an diese Leitlinien - das bedeutet ja auch nicht nur: an diese Leitlinie, sondern an diese Leitlinien generell - stellen, entspricht - und nachdem, was Sie zitieren, kann ich dem etwas abgewinnen, ohne dem jetzt vorgreifen zu wollen, aber wie ich das gerade verstanden habe -, glaube ich, haben wir kein Problem damit, das aufzunehmen. - Jetzt hatte sich Herr Nowak noch gemeldet.

Bernd Nowak: Dazu noch eine Anmerkung: Sie arbeiten ja ultrastrukturiert an den Leitlinien entlang:

(Eva Höfer nickt.)

Was steht da genau drin? Wir Ärzte arbeiten nicht so strukturiert und versorgen den Patienten.

(Eva Höfer nickt.)

Da gibt es manchmal Widersprüche, die trotzdem, meine ich, auch für ein DMP ... Deswegen: Sie können auch Hinweise geben, auch wenn es nicht in der Leitlinie drinsteht. Ich habe gerade hier mal eines herausgesucht aus Ihrem Vorbericht Seite 109 oben. Da steht:

Eine Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung, dass die Diagnose einer dekompensierten Herzinsuffizienz auf klinischen Symptomen beruhen sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Das ist natürlich aus der Sicht des Klinikers eine Katastrophe, wenn man so etwas liest. Denn das ist eigentlich eine Selbstverständlichkeit. Die klinische Symptomatik ist da ganz entscheidend für den Patienten. Ich weiß nicht, inwieweit Sie die Freiheit haben ... Oder sind Sie so in Ihr methodisches Konzept eingebunden oder müssen Sie sich daran halten, dass Sie das nicht auch dann nochmals sozusagen kommentieren können, dass vielleicht für die Versorgung der Patienten die klinische Situation durchaus relevant ist?

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben ja schon gehört, wissen das auch und können das nachlesen, dass wir schon versuchen, sehr systematisch vorzugehen: nicht engstirnig und durchaus mit einer gewissen Flexibilität. Den Hinweis können wir, glaube ich, auch noch mal aufnehmen. Fraglich ist, ihn genau an dieser Stelle zu thematisieren, aber an anderen Stellen eben schon. Wir können vielleicht auch noch mal - das nehme ich gerne auf - an wirklich relevanten Stellen, wobei über die Relevanz dann wieder neue Erörterungen geführt werden können, erwähnen, dass hier Probleme existieren neben Leitlinienempfehlungen, die durch Leitlinienempfehlungen einfach nicht adressiert werden oder adressiert werden können. - Frau Lühmann.

Dagmar Lühmann: Ich hätte jetzt genau darauf verwiesen: Gerade die Stelle, die Sie angesprochen haben, zeigt ja: Das war eine Leitlinie mit niedrigen Empfehlungsgraden. Da kommt wahrscheinlich die Wahrnehmung als Kliniker, dass es eine Selbstverständlichkeit ist, dass klinische Untersuchungen, klinische Zeichen beachtet worden sind. Vielleicht ist das auch mit ein Grund, dass das eben nur in einer Leitlinie und dann schwach hinterlegt angesprochen wurde, und dass eben die allgemeine Wahrnehmung ist: Das ist selbstverständlich.

Bernd Nowak: Dazu gibt es eben keine Daten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Siering.

Ulrich Siering: Zu der Thematik „Daten oder Evidenz“: Das ist in mehreren Äußerung angesprochen worden. Ich hatte in meinen einleitenden Worten versucht, ein bisschen deutlich zu machen, dass in Leitlinien - das wird in der Regel auch international gefordert - 2 Dinge dargestellt werden. Zum einen: Wie sieht die Evidenzlage aus? Und wie sieht die Evidenzlage aus zum Nutzen und Schaden einer Intervention oder einer Maßnahme? Das ist die eine Seite. In Leitlinien wird aber auch irgendwie dargelegt: Wie stark wird etwas empfohlen? Das, was empfohlen wird, und auch die Stärke der Empfehlung orientiert sich natürlich an der Evidenzlage. Aber es gehen viele weitere Faktoren halt in die Formulierung der Empfehlung und in die Formulierung der Empfehlungsstärke ein.

Das geht dabei um die Relevanz der Fragestellungen. Es geht um Kosten. Es geht um Akzeptanz. Es geht um Machbarkeit in einem spezifischen Versorgungskontext. Es ist auch international konsentiert, dass der Grade of Recommendation durchaus abweicht von dem, was sich über die Evidenzlage ... Das heißt: Es besteht auch die Möglichkeit, wenn ich das entsprechend begründe, starke Empfehlungen zu geben, oder vielleicht auch zu Verständlichkeiten

oder wo es eben keine entsprechende Evidenzlage gibt ... Wenn es entsprechend begründet wird, kann ich sagen: Das kann auf jeden Fall gemacht werden, auch wenn vielleicht die Evidenzlage schlecht ist. Genauso ist es ja auch, dass nicht alles, für das es eine starke Evidenz gibt, automatisch in einer starken Empfehlung mündet, weil die Voraussetzungen fehlen, weil die Kosten zu hoch sind oder weil andere Faktoren da eine Rolle spielen. Deswegen schauen wir auch in den Leitliniensynopsen nicht primär auf den Level of Evidence, sondern, wenn er angegeben ist, orientieren wir uns primär an dem Grade of Recommendation, an der Empfehlungsstärke.

Moderator Jürgen Windeler: Insofern könnte man - nur als Hinweis für zukünftige Leitlinien - an solchen Stellen wie der Symptomatik ganz klar sagen: Das ist selbstverständlich, und das ist knackig und muss so. Die Evidenz ist eben schwach. - Aber Herr Siering sagt: Das ist gar nicht der entscheidende Punkt. Es ist ein relevanter Punkt, aber an solchen Stellen vielleicht gar nicht der ausschlaggebende.

Markus Dworak: Ich habe noch eine kurze Anmerkung zu dem Punkt, den Sie gerade genannt hatten, also: Leitlinien und klinische Evidenz. - Leitlinien basieren ja auf klinischer Evidenz, aber Leitlinien werden nicht im Monatsabstand geschrieben, sondern die Leitlinien, die wir haben, sind zum Teil mehrere Jahre alt. Im zwischenzeitlichen Rahmen sind natürlich auch Studiendaten zum Tragen gekommen, zum Teil sehr relevante Studien. Da würde mich interessieren: Wie gehen Sie mit diesen Studiendaten um, die jetzt vielleicht nicht in den hier akzeptierten und auch recherchierten Leitlinien vorkommen, die aber aktuell auch im Feld bekannt sind und vielleicht auch Eingang in zukünftige Leitlinien finden? Wie gehen Sie mit diesem aktuellen Kenntnisstand um?

Moderator Jürgen Windeler: Eigentlich sagen der Titel des Auftrags und die Bemerkungen von Herrn Siering, wie wir damit umgehen. Wir machen eine Leitlinienercherche, und wir haben natürlich nicht selbst die Idee, dass es außer Leitlinie nichts gibt, und recherchieren und bewerten auch in anderen Zusammenhängen auch die aktuellen Studien, aber hier bewerten wir Leitlinien, das heißt: Leitlinien, die publiziert sind, und nicht Leitlinien, die erst in Zukunft noch kommen. Das bedeutet banalerweise, dass Dinge, die in Studien abgebildet sind und die sich noch nicht - aus welchen Gründen auch immer - in Leitlinien wiederfinden, wir in unsere Empfehlungen, in unsere Leitlinien, in unsere Extraktion von Leitlinienempfehlungen nicht aufnehmen, was nicht bedeutet - noch einmal wieder der Unterschied -, dass der G-BA sie im Rahmen seiner DMP-Konzeption nicht berücksichtigen kann. Aber wir machen eine Leitlinienbewertung, eine Leitlinienextraktion. - Herr Anker

Stefan Anker: Es scheint mir, dass wir sozusagen im Punkt „Verschiedenes“ genau auf das Thema eingegangen sind. Ich möchte dazu Stellung nehmen und sagen: Ich glaube, Sie haben schon eine Verantwortung gegenüber dem G-BA, in dieser Extraktion auch eine Bewertung dessen, was Sie dort sehen, im Lichte dieser neuen Studien durchzuführen.

Um ein Beispiel zu nennen: Sie werden dort Empfehlungen finden und die wahrscheinlich mit starker Evidenz unterschreiben. Zum Beispiel eine IA-Recommendation der ESC-Leitlinie war, dass alle Patienten mit einem Linksschenkelblock und $QRS \geq 120$ ms ein CRT erhalten sollen. Wenn Sie das genauso tun, wissen wir heute, dass Sie viele dieser Geräte fehlimplantieren, dass das nicht mehr dem Stand des Wissens entspricht, der heute schon umgesetzt wird und der sich erst ab nächstem Jahr in Leitlinien finden wird, nämlich dass - nach Metaanalyse veröffentlicht - erst ab 140 ms ein Benefit da ist, dass der Linkschenkelblock keine Rolle mehr spielt, sondern dass es wirklich nur die QRS ist und dass, insbesondere wenn man bei schmalen QRS-Komplexen die Therapie mit CRT durchführt, sogar die Mortalität steigt.

Mit anderen Worten: Wenn Sie Ihre Extraktion so formalistisch machen, wie Sie sagen, empfehlen Sie dem G-BA Dinge, die unter Umständen sogar die Mortalität steigern können. Ich glaube: Das kann nicht der Sinn von Aufträgen sein, Dinge, die man weiß, nicht zu berücksichtigen. Da müssten an mehreren Stellen für Dinge, die man vielleicht tun sollte - neue Studien mit positiven Ergebnissen -, aber auch für Dinge, die man nicht tun sollte, in irgendeiner Form eine ganz klare - fettgedruckt oder nicht, als Fußnote oder in irgendeiner anderen Form - Anmerkungen erfolgen zu Arzneimitteln oder Gerätetechnik, die bestimmte Dinge positiv erreicht haben oder inzwischen negativ bekannt sind.

Als zweiten Beispiel würde ich dann noch die SERVE-HF-Studie erwähnen zum Thema „Therapie der Schlafapnoe“. Und auch dort werden Mortalitätssteigerungen gegen alle Erwartungen bei herzinsuffizienten Patienten mit überwiegend zentraler Schlafapnoe deutlich. Wer diese Dinge heute nicht mitberücksichtigt, der macht keinen perfekten Job. Diese Dinge, auch wenn sie nicht in Leitlinien stehen, müssen aus meiner Sicht und, wie ich glaube, aus klinischer Sicht allgemein berücksichtigt und dem G-BA gesagt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann das grundsätzlich nachvollziehen, was sie sagen, nur ich glaube - noch einmal -: Das ist irgendwie die falsche Baustelle. Das, was Sie sagen, führt faktisch dazu, dass wir die ganzen Leitlinien beiseitelegen - klugerweise - und eine Nutzenbewertung zum Thema „Herzinsuffizienz“ auf der Basis des heutigen aktuellen publizierten Wissensstandes machen. Das ist nicht das, was wir tun müssen bzw. sollen. Was wir tun sollen, ist, den Wissensstand auf der Basis von Leitlinien zu formulieren, wobei man natürlich auch sagen muss, dass diese Leitlinien entweder ... Warum Leitlinien? Das kann man sich ja fragen. Weil Leitlinien einen Bewertungsprozess hinter sich haben über die reinen Studien hinaus - Herr Siering hat dabei schon auf ein paar Aspekte hingewiesen -, sodass man Leitlinien als stabiles Wissen, wie ich das formulieren will, bezeichnen kann.

Meiner Ansicht nach gibt es 2 Wege aus diesem Dilemma. Der erste Weg ist der: Wie kann es sein, dass eine relevante nationale Versorgungsleitlinie seit 6 Jahren nicht aktualisiert wird? Warum werden diese Dinge nicht schneller - Sie sagen, dass die neue Leitlinie nächstes Jahr kommt, insofern steht sie offenbar kurz vor der Fertigstellung - in aktuelle Leitlinien umgesetzt, sodass wir sie dann übernehmen könnten? Das müssen wir gar nicht kontrovers diskutieren.

Der zweite Punkt ist der: Wenn Sie in Ihren Stellungnahmen - ich kenne sie nicht im Detail; vielleicht haben Sie das so gemacht - zum Ausdruck bringen, dass bestimmte Leitlinienempfehlungen, die wir als relevant adressiert haben, im Lichte aktueller neuer Evidenz so obsolet sind, wie Sie es gerade beschrieben haben, glaube ich, tun wir uns auch nicht schwer, das in einer angemessenen Weise zu kommentieren. Aber da müssen dann auch die Argumente - das will ich ganz klar sagen - schon sehr knackig werden. - Frau Angermann.

Christiane E. Angermann: Ich will auf einen anderen Punkt hinweisen, der einfach noch bei Ihrer weiteren sorgfältigen Bearbeitung der Leitlinien Berücksichtigung finden muss. Ich nehme ein Beispiel, und zwar hatten sie 2 Spezialsituationen aufgegriffen und kommentiert.

Bei Patienten mit hochgradigem AV-Block ist mit konventioneller Stimulation die asynchrone Ventrikelkontraktion schlechter. Da wird dann geschrieben: Das ist nicht relevant, und zwar gibt es da wenig Evidenz, weil es halt Spezialfälle sind. - Aber Spezialfälle sind zum Teil auch in größeren Gruppen enthalten, nämlich ganz allgemein: Von allen Patienten, die, wie Herr Anker eben gesagt hat, einen breiten QRS-Komplex über 0,14 haben, meinen wir nach wie vor, dass sie sehr von einer kardialen Resynchronisation profitieren. Jetzt sind da Patienten herausgegriffen, und die sind in der Leitlinie in der Tat auch separat kommentiert, nämlich die mit dem hochgradigen AV-Block 3. Weil es nicht so viele gibt, sind die Studien kleiner, und die Evidenz ist dünn. Die Schlussfolgerung ist nicht DMP-relevant. Aber wenn all diese Leute in der großen Gruppe aller Patienten mit asynchronen Ventrikeln und breitem Kammerkomplex drin sind, profitieren natürlich auch diejenigen mit AV-Block 3. Das heißt: Immer bitte darauf achten, wenn Sie das bearbeiten, dass kleine Spezialsituationen, in denen die Evidenz gering ist, unter Umständen auch noch mal in andere Dose fallen könnten, nämlich in die großen Dosen aller Patienten, wenn wir damit diese Problematik gerade noch komplett besprechen können.

Generell würde ich Herrn Anker zustimmen, dass Sie insbesondere dort, wo die medizinische Praxis verändert wird, das heißt, wo es zum Beispiel in diesem Fall darum geht, sehr teure Systeme restriktiver einzusetzen, weil sie nämlich evidenzbasiert keinen Nutzen haben, können Sie zwar diese Leitlinien weiter kommentieren, müssen dann aber vielleicht diese Fußnotenpraxis machen und sagen: In der Leitlinie steht es so. Aktuelle Studien lassen erwarten, dass sich hier Änderungen ergeben.

Sie brauchen dort nicht alles auszubreiten und die ganzen neuen Studien bringen. Aber Sie müssen dort, wo sich die Leitlinien ändern werden, weil zwischendrin so wichtige neue Studien gekommen sind, darauf verweisen.

Ein weiterer Punkt, wo das besonders zutreffend ist, ist die Telemedizin. Die Telemedizin ist nicht erwähnt in Ihrem Vorbericht. Die Telemedizin ist durchaus erwähnt in mehreren Leitlinien, die Sie extrahiert haben. Es gibt dort auch Evidenzgrade, die nicht so besonders groß sind, aber wie auch bei manchen Medikamenten ist diese Sache in einer gewissen Art und Weise stiefmütterlich behandelt. Wir sagen: Gut, die Evidenz ist da nicht so groß, aber zwi-

schenzeitlich wurde sehr viel Evidenz akkumuliert. Außerdem bekommt man es bei der täglichen Zeitungslektüre oder auch Sie bekommen es natürlich mit, dass es jetzt dazu unglaublich viel Arbeit gibt: Leute, die sich damit beschäftigen, und Evidenz, die generiert wird. Das heißt, es ist ein Booming Market und auch eine boomende medizinische Sektion.

Dann machen Sie sicherlich nichts Falsches, wenn Sie erst einmal dieses Wort „Telemedizin“ mit seinen verschiedenen Facetten erwähnen. Dann haben Sie recht: Das steht ja in den Leitlinien. - In den Leitlinien steht nicht viel, aber bitte Fußnote: Da ist ganz viel neue Evidenz, bitte berücksichtigen. - Also noch einmal die Bitte, auf Knowledge Gaps oder inadäquates Knowledge der Leitlinien hinzuweisen. Dann überschreiten Sie Ihren Auftrag nicht und können trotzdem vielleicht der Sache dienen.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal: Ich möchte deutlich machen, dass ich auch Sie als Leitlinienautoren nicht aus der Verantwortung lassen kann. Wir machen keine Recherche darüber und wir können keine Recherche darüber machen, ob Leitlinienempfehlungen aufgrund der aktuellen Studienlage noch aktuell sind oder nicht. Das ist nicht unser Job, und das werden wir hier auch nicht tun. Also: Wenn Sie sagen, dass Leitlinienempfehlungen, die in aktuell gültigen Leitlinien stehen - darauf möchte ich noch einmal hinweisen; das ist auch rechtlich ein hochbrisantes Problem, was Sie hier ansprechen - nicht mehr stimmen,

(Stefan Anker: Ja!)

bitte ich Sie, uns in Stellungnahmen - Gelegenheit hatten Sie ja schon - mit aussagefähigen Studien deutlich zu machen, dass diese Leitlinienempfehlung, die wir irgendwo extrahiert und hineingeschrieben haben, nicht mehr vertretbar ist. Sie haben solche Beispiele genannt, die ich jetzt nicht inhaltlich bewerten will, aber die ich mir sozusagen vorstellen kann. Aber wir werden nicht diejenigen sein - und wir können das auch nicht leisten -, die anfangen, diese ganzen Leitlinienempfehlungen zu überprüfen auf Aktualität und auf möglicherweise auch auf Nichterwähnung von Dingen, die in Leitlinien heutzutage ergänzt und gedacht werden.

Dafür bitte ich wirklich um Verständnis. „Verständnis“ meine ich jetzt gar nicht so sehr zustimmend, sondern im Sinne der Möglichkeiten der Reaktion darauf zu verstehen, wie dieses System läuft, wobei Sie uns gerne auf Gaps und ähnliche Dinge hinweisen können. Aber wir sind nicht in der Lage - aus zeitlichen und anderen Gründen - und haben auch den Auftrag nicht, die Gaps zu adressieren, wenn Leitlinien nicht an diese Gaps oder an gefüllte Gaps aktuell angepasst werden. - Bitte schön.

Timo Wasmuth: Ich kann Sie da sehr gut verstehen, dass das nicht Ihr Auftrag ist. Ich glaube: Darüber haben wir auch schon relativ lange diskutiert. Daher freut mich die Bereitschaft, das mit aufzunehmen, wenn wirklich von den Stellungnehmenden, wie Sie es genannt haben, überzeugende Evidenz geliefert wird.

In diesem Zusammenhang vielleicht noch eine Anregung: Sie hatten gesagt „wenn Dinge nicht mehr gültig sind“, haben aber selbst darauf hingewiesen, dass die NVL zum Beispiel

seit 2009 nicht mehr bearbeitet ist, dass sie ungültig ist. Sie sind in der Regel die Ersten, die ein neues Arzneimittel bewerten, sprich: die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vornehmen. Deshalb die Anregung, sollte sich daraus vielleicht ein Änderungsbedarf ergeben, diesen vielleicht auch zumindest kenntlich zu machen und klar zu machen: Das steht so nicht in der Leitlinie, aber es gibt eine neue Erkenntnis - darauf zumindest hinzuweisen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke für den Hinweis, weil er mir noch einmal Gelegenheit gibt zu sagen: Die Leitlinienformulierung, die sehr aufwendig ist und vor der ich jeden Respekt habe, ist eine, die eben nicht AMNOG-Zusatznutzenbewertungen aufnimmt, sondern die diese Arzneimittel einer umfassenden Bewertung unterzieht, die zum Beispiel auch Bedarfsaspekte und ganz andere Aspekte aufnehmen darf. Das heißt: Wir werden sicher nicht auf der Basis von unseren AMNOG-Bewertungen irgendwie so etwas aufnehmen, wie: Da könnte sich für Leitlinien zukünftig etwas ergeben. - Das ist Aufgabe der Fachgesellschaften, der Fachvertreter, der Fachleute, die wir nicht sind, zu ermitteln, ob das, was an neuen Arzneimitteln da ist, jetzt schon reif genug ist, eine umfassende Evidenz hat und die Notwendigkeit hat, in die Leitlinienbewertung aufgenommen zu werden. Wenn es dann drinsteht, werden wir das aufnehmen. Ich erwähne das noch einmal: Wenn in Stellungnahmen gut begründet dargestellt wird, dass Empfehlungen, die wir aus Leitlinien extrahiert haben, so nicht mehr vertretbar sind, werden wir das auch aufnehmen und einen entsprechenden Hinweis an den G-BA geben, aber mehr werden wir nicht tun. Hinweise, was vielleicht einmal in Leitlinien drinstehen könnte, werden wir in unseren Bericht nicht aufnehmen.

Ich würde jetzt den Vorschlag machen, dass wir, weil der nächste Punkt zum gleichen Thema - deshalb heißt er auch 3b - gewisse Verbindungen hat, sozusagen fließend in den Tagesordnungspunkt 3b übergehen. Wenn noch irgendetwas aus 3a übriggeblieben sein sollte, wobei wir uns jetzt mehr mit generellen Fragen beschäftigt haben, können wir das noch mal adressieren. Aber vielleicht geben wir Frau Höfer Gelegenheit, kurz in den Tagesordnungspunkt 3b einzuführen.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 3b:

Eva Höfer: Hierbei geht es darum, dass einige Stellungnehmende darauf hingewiesen haben, dass ein Teil der Begleiterkrankungen fehlt und in dem Bericht nicht dargestellt ist. Da wurden insbesondere COPD, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, kognitive Dysfunktion genannt - nur als Beispiele. Auf Basis dieser Stellungnahme möchten wir Sie fragen, in welchen Leitlinien spezifische Empfehlungen für Herzinsuffizienzpatienten mit diesen Begleiterkrankungen gemacht werden und wie überhaupt mit dem Problem der Multimorbidität auf Basis der Herzinsuffizienzleitlinien umgegangen werden kann.

Moderator Jürgen Windeler: Nur als Ergänzung: Wir müssen nicht überzeugt werden, dass das relevante Begleiterkrankungen sind, und wir müssen auch nicht überzeugt werden, dass das Thema „Multimorbidität“ auch speziell bei Herzinsuffizienz eine erhebliche Bedeutung hat, sondern die Frage ist - immer wieder die gleiche Frage natürlich -: Wo steht das?

Georg Schlieper: Ich bin von der gemeinsamen Arbeitsgemeinschaft Herz-Niere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Ich will darauf hinweisen, dass das kardiorenale Syndrom ... Es gibt ein Positionspapier, wo letzten Endes beschrieben wird, welche Behandlungsverfahren angewandt werden sollen. Es gibt natürlich keine gute Evidenz oder keine guten Leistungen dafür. Aber auf das kardiorenale Syndrom wird auch in den europäischen Leitlinien 2012 letzten Endes hingewiesen und darauf, dass zumindest ein Nephrologe konsultiert sollte. Ich denke, das könnte dann auch im DMP zumindest erwähnt werden. Ich sage mal so: Ich war bis vor kurzem in Aachen beschäftigt. Herr Floege ist der Präsident der Nephrologen. Wir haben in Aachen eine Herz-Nieren-Station, die erste in Deutschland, implementiert. Sie können letzten Endes keine gute Evidenz haben, dass wir die Patienten besser betreuen können und dass wir die Mortalität verbessern können. Aber ich denke: Zumindest dieser Aspekt könnte erwähnt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Das natürlich etwas, das der G-BA absehbar sowieso machen wird, also auch auf bestimmte Beteiligungen und bestimmte Schnittstellen hinweisen, die in unserem Bericht auf Leitlinienbasis gar nicht adressiert werden und gar nicht adressiert werden können.

Stefan Anker: Vielen Dank, dass Sie die Komorbiditäten wichtig finden, erstens.

(Heiterkeit von den Vertreterinnen und Vertretern des IQWiG)

Zweitens. Wenn ich Sie richtig verstanden habe: Wir können im Grunde genommen nur anmerken, vielleicht kritisieren oder ergänzen in Richtung Leitlinienempfehlungen, die Sie gefunden haben und die eine starke Relevanz haben, weil sie mit klaren Empfehlungen ausgestattet wurden. Jetzt ist es so: Das Thema „Schlafapnoe“ habe schon genannt. Dazu werde ich Ihnen sicherlich morgen oder übermorgen etwas zukommen lassen, was dann die negative Seite betrifft.

Jetzt gibt es die zweite Komorbidität kardiorenales Syndrom; das ist gerade erwähnt worden. Okay, es gibt keine spezifischen Therapieanweisungen bis jetzt, aber wir wissen - und das wäre eine Ergänzung -, dass es sehr starke Empfehlungen in der nahen Zukunft geben wird zum Beispiel zum Thema „Hyperkaliämie“. Die Kaliumbinder - es gibt 2 davon und nicht nur einen - haben wirklich ausgezeichnete Studien für die akute Therapie auch mit Subgruppen von herzinsuffizienten Patienten in relevanter Größenordnung zum Teil auch schon publiziert. 2 Paper sind gerade „in press“. Insofern nehme ich das als Anregung auf, da zu zeigen, wo plötzlich eine starke Evidenz da ist, die vorher nicht da war, die also dann sozusagen die Extraktion, die Sie gemacht haben, unvollständig gemacht hat.

Vielleicht das letzte Thema - das wird die Anwesenden nicht überraschen -: Eisenmangel, der natürlich in einigen Leitlinien schon erwähnt wurde, aber ganz sicher inzwischen eine - erlauben Sie mir, das mit den entsprechenden akademischen Conflict of Interest zu sagen - andere Evidenzlage hat, wo unsere erste Studie durch eine zweite große Studie bestätigt wurde. Jetzt

gibt es eine Metanalyse, die Ihnen in einer Stellungnahme vorliegt, die gerade zur Publikation eingereicht wurde, wo es also auch Eventreduktionen signifikanter Art gibt. Also: Mindestens für die symptomatische Verbesserung der Patienten und Leistungsfähigkeit wird es sicherlich eine starke Empfehlungen in der Zukunft geben können, wenn man rein die Evidenzlage betrachtet. Insofern nehme ich es als Anregung auf, dass Sie das dann vielleicht mit einer Fußnote versehen können.

Ich muss allerdings auch für die Fraktion hier hinten sagen: Die größte Studie, die wir in den letzten Jahren hatten, war die PARADIGM-HF-Studie. Sie nicht in der Fußnote zu nennen, zumal sie die Welt der Herzinsuffizienztherapie in der nahen Zukunft doch stark beeinflussen wird, wäre aus meiner Sicht unvollständig.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. - Frau Angermann.

Christiane E. Angermann: Es waren einige der wesentlichen Komorbiditäten bei der Herzinsuffizienz, also die Niereninsuffizienz und der Diabetes, überhaupt nicht erwähnt. Darüber haben wir gerade schon bisschen angefangen zu sprechen, aber das gibt einfach noch einmal den Anlass für die Bitte, mit den Leitlinien kreativ umzugehen. Also: In jeder von Ihnen verwendeten Leitlinie kommen diese beiden Komorbiditäten vor. Benutzen Sie bitte alles, was da drin steht zum Wohle der Patienten, die dieses DMP „genießen“ müssen.

Natürlich gibt es zu diesen Krankheiten Leitlinien. Wir von der DGK hatten Ihnen ans Herz gelegt, dass Sie andere Leitlinien verwenden sollen. Die Kardiologen haben zum Beispiel auch noch nicht so wie etwa Hämatonkologen verinnerlicht, dass auch der palliative Bedarf bei diesen Patienten enorm ist. In den kardiologischen Leitlinien steht dazu nicht so viel drin.

Aber das ist wie diese von mir vorhin erwähnte Subgruppe der Leute mit dem AV-Block dritten Grades, die auch asynchron sind. Palliative Patienten brauchen in dem Sinn innerhalb der Kardiologie keine evidenzbasierte Leitlinienempfehlung. Die Evidenz kommt aus ... Palliation ist etwas für sich Genommenes, etwas Krankheitsübergreifendes. Es gibt die neue S3-Leitlinien zur Palliation. Die könnten Sie verwenden. Es gibt Leitlinien für Diabetes. Es gibt Leitlinien für Niereninsuffizienz. Wenn man da reinschaut, sieht man: Es gibt da Querverweise. Die sind zwar bei Diabetes überraschend nicht so besonders breit, aber sie sind vorhanden. So wie Sie bei verschiedenen Stellen in gewisser Weise Ermessensspielräume genutzt haben, könnten Sie die bitte auch bei den Komorbiditäten nützen, sodass Sie die, soweit es Ihnen der Rahmen der Leitlinien ermöglicht, auch als furchtbar wichtig erwähnen, weil sie einfach auch therapiert werden müssen. Das Entscheidende ist, dass sie im Rahmen des DMP koordiniert therapiert werden müssen.

Sie haben die Kognition erwähnt. Kognition, Depression und Angststörungen sind prognostisch extrem relevant in der Herzinsuffizienz, und sie sind natürlich auch dafür, ob ein DMP überhaupt umsetzbar ist, wahnsinnig relevant. Jetzt haben Sie immerhin, dass das in den Leit-

linien erwähnt ist. Zumindest die Depression ist erwähnt, und psychische Störungen insgesamt sind erwähnt.

Seien Sie doch bitte so freundlich zu sagen: In den Leitlinien steht da etwas. Die Evidenz ist gering. Es ist ein Knowledge Gap vorhanden, der potenzielle Relevanz für ein DMP Herzinsuffizienz hat. So könnte ich mir vorstellen, dass Sie im Rahmen Ihrer Möglichkeiten damit konstruktiv umgehen könnten. Denn wir haben ja alle das Ziel, ein DMP zu machen, was die Pandemie am Ende bezahlbar macht.

Moderator Jürgen Windeler: Volkskrankheiten und Pandemien haben wir jede Menge.

Ich würde noch einmal gern die Frage stellen: Ich habe „Knowledge Gap“ noch nicht so ganz verstanden. Mit „Knowledge Gap“ meinen Sie aber, dass es eine in den Leitlinien nicht thematisierte Frage ist? Mit Knowledge Gaps im Sinne von: „Man weiß es nicht“, kann man kein DMP machen. Dass es dann in den Leitlinien nicht drinsteht, wird so sein. Das wird im DMP auch nicht anders werden. Worüber ich jetzt spreche - auch mit Hinweisen, dass wir solche Dinge aufnehmen können - ist, dass Dinge in Leitlinien nicht adressiert worden sein könnten - aus welchen Gründen auch immer, Aktualitätsgründen zum Beispiel -, wo man aber etwas weiß. Dieses Wissen müsste man möglichst in einem DMP berücksichtigen. Damit diese Schiene zu adressieren, habe ich gar kein Problem. Dann bitte ich - wir haben sie wahrscheinlich schon in den Stellungnahmen - um entsprechende Stellungnahmen. Nur Dinge, die man nicht weiß, erfährt man dadurch, dass sie in Leitlinien nicht thematisiert sind - und in unserem Bericht dann eben auch nicht. - Jetzt habe ich 2 Wortmeldungen.

Wolfgang Janetzky: Ich denke auch, dass wir ein Problem haben zwischen Leitlinienrecherche, die sehr sektoral eingeschränkt ist auf eine einzige Entität, nämlich auf die Herzinsuffizienz und den klinischen Alltag bzw. dem Wissen, das vorhanden ist.

Sie beschränken sich bei den Komorbiditäten - das ist ein bisschen mein Thema -, also: Alkoholabhängigkeit oder Alkoholkonsum, Tabakkonsum usw., auf die Aussagen der vorhandenen Leitlinien zur Herzinsuffizienz. Das - da wird Herr Windeler sicherlich sagen, das sei kein Thema der Recherche - ist aus meiner Sicht einfach zu wenig. Es gibt aktuelle Leitlinien zur Behandlung der Depression. Es gibt aktuelle Leitlinien des NICE und auch die S3-Leitlinie der DGPPN zur Behandlung von Tabak- und Alkoholabhängigkeit. Auch wenn diese Leitlinien nicht unbedingt hundertprozentig auf Herzinsuffizienz zielen, geht es doch sehr viel um Harm Reduction, Schadensminimierung. Es geht auch bei den Leitlinien um Prävention.

Das sind zum Teil Widersprüche, wo auf der einen Seite von den Kardiologen in der Leitlinie gesagt wird: „Ihr dürft ein Bier pro Tag trinken.“. Da sagt die Alkoholleitlinie ganz klar: Je weniger, desto besser, am besten bei Komorbiditäten gar nichts. - Da fände ich es - das sagte auch Frau Angermann - wichtig, dass man diese Leitlinie zumindest mit heranzieht, um dort einen Abgleich zwischen verschiedenen Empfehlungen machen zu können und die Evidenz

auf den neuesten Stand zu bringen. Das fehlt mir ein bisschen im Vorbericht, dass man da noch einmal genauer geschaut hat.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt sind Sie dran, dann spricht Herr Siering.

Jürgen Floege: Ich glaube, das spiegelt ein bisschen das Dilemma wider, vor dem Sie jetzt stehen. Wahrscheinlich ist es auch das, was Frau Angermann mit dem „Knowledge Gap“ meinte. Es gibt eine Herzinsuffizienzleitlinie, es gibt eine CKD-Leitlinie, aber es gibt keine kombinierte Guideline. Genau an dieser Schnittstelle mangelt es.

Auf der anderen Seite weiß jeder, der hier im Raum sitzt, dass bei schwerer, fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine Niereninsuffizienz praktisch regelhaft auftritt. Sie können das also nicht ignorieren. Das ist das Dilemma, was Sie jetzt lösen müssen.

Ich glaube: Am besten können Sie es mit einem Verweis lösen. Wir nehmen es natürlich auch seitens der Gesellschaften als Auftrag mit, dass wir in diesem Zwischenbereich Leitlinien brauchen werden.

Moderator Jürgen Windeler: Oder in den Leitlinien die Verweise, die Sie jetzt bei uns in dem Bericht haben möchten, genau. - Herr Siering.

Ulrich Siering: Das ist tatsächlich ein Dilemma. Denn wenn man Ihre Argumente, die jetzt kamen, konsequent weiterdenkt, würde das für uns bedeuten, dass wir nicht nur Leitlinien zur Herzinsuffizienz suchen, sondern auch zur KHK, zu Depressionen, zu COPD, zu Diabetes, zu vielen weiteren Themen und dort im Grunde diese komplette Leitlinienwelt im Grunde dahingehend prüfen, ob sie Empfehlungen beinhalten, die jetzt auch im Rahmen der Versorgung der Herzinsuffizienz von Bedeutung sind.

Umgekehrt wäre unser Wunsch, unsere Idee oder unsere Vorstellung, dass sich auch in einer Leitlinie zur Herzinsuffizienz Empfehlungen und Hinweise auf die Bereiche befinden, die jetzt im Rahmen der Herzinsuffizienz häufig anfallen oder auch von Bedeutung sind, ähnlich wie es auch in anderen Leitlinien beispielsweise aus dem Bereich der Diabetes der Fall ist. Dann werden auch noch einmal bestimmte Aspekte der Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes thematisiert.

Grundsätzlich adressiert das aber ein ganz grundlegendes Problem, dass Leitlinien in der Regel für eine Diagnose ausgelegt sind und dass es unglaublich schwierig ist und dass sich viele Leute dazu Gedanken machen, aber es noch keinem wirklich gelungen ist, auch Multimorbidität wirklich überzeugend und sinnvoll in Leitlinien darzustellen. Das ist ein Stück weit ein grundlegendes Problem, das es in diesem Bereich gibt.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen dazu? - Den Hinweis, noch einmal etwas genauer zu schauen, soweit das noch genauer möglich ist, welche vielleicht relevanten Komorbiditäten wir noch in irgendeiner Weise adressieren könnten, nehme wir erst einmal

entgegen und auf. Wie Herr Siering schon gesagt hat, dass wir jetzt ... Das betrifft ja dann - das ist Ihnen auch völlig klar - nicht nur das „Thema chronische Herzinsuffizienz“. Aus bestimmten Gründen mag das hier besonders relevant sein, aber es betrifft dann faktisch jede dieser Leitlinienrecherchen. Dass wir quasi die Leitlinienwelt daraufhin anschauen müssten, ob vielleicht da Dinge drinstehen, die etwas mit unserem unmittelbaren Problem zu tun haben, dazu sage ich etwas vereinfacht: Das ist nicht leistbar. Aber wir werden noch mal schauen, wie weit wir vielleicht entsprechende Hinweise oder auch Verweise ... Jedenfalls den G BA auf bestimmte Punkte aufmerksam machen. Das können wir, denke ich, tun. - Frau Lühmann.

Dagmar Lühmann: Verweise oder Hinweise auf Komorbiditäten, Begleiterkrankungen, sind in dem Bericht, was die ganze Sache wahrscheinlich noch verkompliziert, ja auch verteilt enthalten. Zum einen vor allen Dingen: Uns ist als Arbeitsgruppe mit ein bisschen klinischer Perspektive natürlich auch aufgefallen, dass Nephrologie und Diabetes da nicht thematisiert sind, aber diese Sachen sind teilweise bei den Therapieempfehlungen noch mal gesondert abgegrenzt. Da steht dann drin: Bei Kreatininwerten von soundso ist die Dosis anzupassen, auf ein anderes Medikament auszuweichen oder so etwas. Einige Dinge stecken in den Einzelempfehlungen.

Dann gab es in einigen Leitlinien tatsächlich abgetrennte Abschnitte zu Depression, zu Hypertonie, zu diesen Krankheitsbildern. Die haben wir dann separat in der Gliederung geführt, als separate Abteilung.

Und als Drittes gab es noch beim Umgang mit Komorbiditäten, dass innerhalb dieser Abschnitte tatsächlich auf relevante andere Leitlinien verwiesen wurde. Das haben wir natürlich, wenn es mit den entsprechend hohen GoRs versehen war - was es auch in der Tat war -, dann auch so übernommen. Dass zum Beispiel dort steht, dass für Patienten mit einer bestimmten Symptomkonstellation von Herzinsuffizienz, die gleichzeitig Hypertonie haben, auf die Behandlung gemäß Hypertonieleitlinie verwiesen wurde. Das ist natürlich mitgeführt worden.

Meine konkrete Frage ist jetzt: Sehen Sie eine Möglichkeit - wir sind in einer Leitliniensynopse, und wir haben diese Hinweise einmal aus den Einzelempfehlungen, aus speziellen Abschnitten und dann wieder aus Verweisen -, wie man das zielführend so zusammenschreiben oder darstellen kann, dass es vielleicht noch deutlicher wird, dass alles, was irgendwie an Informationen aus den Leitlinien zu erhalten war, herausgezogen wurde? Es ist eben sehr verteilt. Das ist mein Punkt.

Jürgen Floege: Im Grunde brauchen Sie doch nur einen Eingangsparagrafen, in dem Sie klarstellen, dass bestimmte Komorbiditäten in bestimmten Stadien der Herzinsuffizienz sehr häufig sind, und dann eine Liste von relevanten Leitlinien, auf die Sie verweisen können. Sie werden sicherlich kein medizinisches Lehrbuch schreiben können. Man kommt dann natürlich schnell ins Unendliche. Aber dass so eine Tabelle zumindest existiert, in der sehr prominent

klargestellt wird: „Es gibt relevante Begleiterkrankungen, und für diese Begleiterkrankungen gibt es Guidelines“, das wäre, glaube ich, ganz wichtig.

Moderator Jürgen Windeler: Das wäre ein sehr pragmatischer Vorschlag, damit umzugehen, ohne in sämtliche Leitlinien einzutauchen. - Frau Angermann.

Christiane E. Angermann: Was vielleicht entscheidend ist, ist, auch darauf hinzuweisen - und das ist durch die Literatur gut gestützt, aber eben auch eher durch epidemiologische Literatur denn durch Pharmakotherapiestudien -, dass Komorbiditäten nicht nur einzeln, sondern vor allem kumulativ das Risiko der Patienten sehr stark erhöhen. Das heißt: Das ist ein Aspekt, der da unbedingt auch festgehalten werden muss, dass, wenn Patienten Komorbiditäten haben - 1, 2 bis 3, > 3 Komorbiditäten, kardiale und nichtkardiale Komorbiditäten -, ein anderes Risiko für Tod und vor allen Dingen für repetitive Rehospitalisierungen besteht. Das ist bei der Niereninsuffizienz natürlich ein ganz besonders brisantes Kapitel, weil man eben noch mehr darauf aufpassen muss, dass die Patienten nicht dekompensieren.

Für das DMP hat es deshalb sehr große Relevanz, weil einfach die Intensität der Überwachung zum Beispiel nicht durch ein telemedizinisches Gerät, sondern mindestens in Kombination mit spezialisiertem nichtärztlichem Personal, das Ärzte unterstützen kann, sichergestellt werden kann. Solche Kräfte sind bei solchen Patienten unter Umständen besonders sinnvoll einzusetzen. Deshalb wäre dieser Effekt sozusagen auf die Prognose, wie man der Leitlinie durchaus entnehmen kann, erwähnenswert.

Moderator Jürgen Windeler: Sie hatten sich gemeldet.

Wolfgang Janetzky: Ich möchte an dieser Stelle noch einmal den Vorschlag von Frau Lümann unterstützen - rein aus Praktikabilitätsgründen. Die S-3-Leitlinienwelt - gerade die S-3-Leitlinien, die aktuell sind - ist nicht unüberschaubar, sondern sie ist relativ überschaubar.

Wenn man bei bestimmten Komorbiditäten - ich nenne jetzt zum Beispiel die Depression - dann darauf an dieser Stelle hinweist, dass es eine aktuelle Leitlinie gibt, die man zurate ziehen möge, wäre das auch im Sinne der Patienten sehr sinnvoll, ohne jetzt im Einzelnen abgeprüft zu haben: Steht denn auch etwas zur Herzinsuffizienz in der Leitlinie Depression oder in anderen Leitlinien? Aber dass dieser Komplex der Depression, der ja auch noch mal schwerer sein kann, dort abgebildet ist.

Moderator Jürgen Windeler: So hatte ich den Vorschlag von Ihnen und auch von den Kollegen verstanden. Das ist, glaube ich, auch ein Weg, den wir noch mal erwägen können. - Gibt es zu diesem Punkt ansonsten noch weitere Wortmeldungen? - Das sehe ich jetzt nicht. Dann komme ich zu dem Punkt „Verschiedenes“.

4.4.6 Tagesordnungspunkt 4:

Moderator Jürgen Windeler: Wir haben den angekündigten Punkt eigentlich erledigt. Um ihn noch einmal zusammenzufassen: Wir müssen uns bei unserer Leitlinienbewertung auf aktuell publizierte, gültige Leitlinien stützen. Solche, die in Bearbeitung sind - seien es Leitlinien in Aktualisierung oder neue Leitlinien -, können wir, wenn sie uns genannt werden - ich sage dazu, wenn das Erscheinungsdatum einigermaßen konkret ist -, erwähnen. Damit hätte ich auch kein Problem, dass die kommen. Aber inhaltlich werden wir uns damit nicht auseinandersetzen.

Weitere Wortmeldungen im Bereich „Verschiedenes“? - Ich lasse eine kurze Denkpause. Herr Anker.

Stefan Anker: For the record: 21. Mai 2016, Erscheinungsdatum der ESC-2016-Heart-Failure-Association-Guideline Herzinsuffizienz.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, das würde ich „ausreichend konkret“ verstehen, um eine perspektivische Erwähnung bei uns zu rechtfertigen. - Bitte schön, Herr Nowak.

Bernd Nowak: Um auch für die Fachgesellschaft sozusagen zu lernen: Wir haben jetzt das Thema gehabt mit der Beatmung bei Herzinsuffizienz, wo jetzt eine große Studie festgestellt hat, dass sie die Mortalität erhöht. Das ist natürlich in den Leitlinien nicht drin. Es gibt dazu von der DGK ein entsprechendes Positionspapier, das auch publiziert worden ist. Werden solche Positionspapiere von Ihnen in so eine Recherche auch einbezogen oder fallen sie, weil sie eben keine Leitlinie sind, automatisch heraus, beziehungsweise: Wenn es die Fachgesellschaft für so wichtig hält, dass das auch eine Leitlinie modifizieren kann, wie müssen wir es dann aufstellen, damit Sie es zukünftig berücksichtigen würden?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Siering.

Ulrich Siering: Wir haben in dem Bericht definiert oder beschrieben, welche Dokumente wir einbeziehen. Wir suchen relativ breit nach allen möglichen Publikationen, die Leitlinien sein sollten. Und es gibt viele Organisationen, die ihre Leitlinien auch gar nicht „Leitlinien“ nennen, sondern auch „Position Statement“ oder ähnlich. Das heißt, das würden wir entsprechend suchen.

Wir prüfen dann auch, ob die Kriterien für den Einschluss erfüllt sind. Wenn wir dann feststellen, dass das Position Paper keine Leitlinie in der Form ist, würden wir es ausschließen und entsprechend dokumentieren, dass wir es zwar gesehen haben, dass es aber kein Leitliniendokument war und dass das nicht berücksichtigt wurde.

Wenn wir solche Punkte berücksichtigen, dann sollte es tatsächlich erkennbar sein, dass das entweder Leitliniencharakter hat, das heißt: dass Empfehlungen formuliert werden, dass auch dargelegt wird, wie man zu den Empfehlungen kommt, oder dass - das war auch Thema -, wenn bestehende Empfehlungen obsolet sind, dann ein Addendum zu der Leitlinie, ein Fo-

kusupdate oder ein entsprechendes Dokument veröffentlicht wird, das dann auch dieser Leitlinie zugeordnet werden kann und das sagt: Wir haben neue Erkenntnisse. Die Empfehlungen gelten nicht mehr. Künftig sollte Folgendes berücksichtigt sein.

Christiane E. Angermann: Ich verweise dann ebenfalls für die DGK noch einmal auf das Positionspapier aus dem letzten Jahr zur Psychokardiologie, weil vielleicht dort dann doch für Sie noch Empfehlungen formuliert sind, allerdings nicht so spezifisch für die Herzinsuffizienz. Da sind wir wieder bei diesem Problem, dass das Sachen sind, die für alle kardiovaskulären Patienten mehr oder minder gelten, aber teilweise sogar auch für die Herzinsuffizienz. Also die Empfehlung, dieses Positionspapier noch einmal nachzusehen.

Konkret zur SERVE-HF-Studie, die mehrfach erwähnt worden ist, gibt es ebenfalls dieses Positionspapier der DGK. Es enthält ebenfalls eine Empfehlung. Ich fände es sehr schön, wenn das auch berücksichtigt werden könnte.

Moderator Jürgen Windeler: Nur, damit jetzt nicht der Eindruck entsteht, dass unser Vorgehen an dieser Stelle beliebig relativiert werden kann: Wir schauen uns Positionspapiere nicht an. Es hat, glaube ich, auch viele vernünftige Gründe, das nicht zu tun. Wir suchen nach Leitlinien. Das Gesetz spricht von evidenzbasierten Leitlinien und nicht von Positionspapieren. Das ist an der Stelle ganz unmissverständlich. Das bedeutet: Unsere Leitlinienrecherche, unsere Leitlinienextraktion, unsere Synopse, wie wir sie bisher sehen, findet auf der Basis von evidenzbasierten Leitlinien statt.

Was ich vorhin gesagt habe, bleibt allerdings bestehen. Wenn Sie uns aufgrund Ihrer Kenntnis der aktuellen Literatur und aktueller relevanter Studien im Stellungnahmeverfahren darauf hinweisen, dass insbesondere - das war der Punkt, den Herr Anker vorhin gemacht hat - bestimmte Empfehlungen, die wir den Leitlinien entnehmen mussten, weil sie nun mal da drinstehen, nicht mehr vertretbar sind, weil sie Patienten schädigen - das ist der eine Punkt, den ich jetzt für die Schlafapnoe verstanden habe - oder weil an anderen Stellen meinetwegen auch Leitlinienformulierungen sehr vage drinstehen, die durch wunderbare Evidenz viel und deutlich verstärkt werden müssten, würden wir diese Dinge in unseren Bericht aufnehmen. Wohlgedacht: Wir machen dann keine neuen Empfehlungen, sondern wir sagen: Das ist Leitlinienempfehlung, aber in den Stellungnahmen sind wir darauf hingewiesen worden, dass es neue Daten dazu gibt, dass diese Leitlinie mit Vorsicht zu genießen ist - am besten im Sinne einer neuen Leitlinie, die am 21. Mai - das habe ich richtig behalten - 2016 erscheint - und auch gewiss in dieser und dieser Art und Weise adressiert werden wird.

Solche Dinge können wir in unserem Bericht in angemessener Weise erwähnen. Wir werden nicht neue Empfehlungen schreiben. Wir werden bei denen bleiben, die in der Leitlinie stehen, werden aber deutlich machen, dass sie vielleicht nicht 1 : 1 übernommen werden sollen. Das wäre mein Hinweis.

Aber ich bitte, das nicht als Hinweis zu verstehen, dass wir uns bei unserer Recherche bereits und bei unserer Extraktion und ansonsten alle möglichen Papiere, die irgendjemand positionsmäßig von sich gegeben hat, anschauen werden und dort heraus die Empfehlungen ableiten. Das werden wir nicht tun. - Frau Höfer.

Eva Höfer: Noch einmal kurz zur Ergänzung dessen, was die Fachgesellschaften machen können. In dem Bericht fällt auf, dass allein 9 Leitlinien der CCS, also der Canadian Cardiology Society, drin sind. Die machen immer Updates, die teilweise auch nur 6 Seiten oder dergleichen lang sind. Aber sie haben ein Konsensverfahren durchlaufen, auch die Empfehlungen. Die sind evidenzbasiert. Die haben auch Recherchen durchgeführt. Die können wir einschließen. Die erfüllen unsere Kriterien.

Deswegen: Wenn solche Punkte auftreten, fällt auch auf bei der kanadischen, die jetzt im Januar herausgekommen: Die haben ein eigenes Kapitel zu aktuellen Studien, die die Versorgung beeinflussen werden. Die gehen wirklich so vor, dass sie dann sehr direkt reagieren. Das sage ich nur als Hinweis.

Christiane E. Angermann: Die DGK hat sich entschlossen, keine eigenen Leitlinien zu machen, sondern die Leitlinien der ESC zu übernehmen, sodass diese Bemerkung jetzt, obwohl Sie mich angesehen haben, Frau Höfer, natürlich an Herrn Anker geht. Denn das ist vielleicht wirklich ein sehr guter Hinweis, dass man erwägen könnte, solche Fokusupdates häufiger zu machen, als sie von der ESC gemacht werden.

Der DGK - das muss man sagen - sind hier auch die Hände gebunden, denn wir machen keine Updates zur ESC-Leitlinie, die für uns verbindlich ist.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Anker, gerne. Aber ansonsten würde ich ...

Stefan Anker: Weil ich jetzt konkret angesprochen wurde. Für die 2008er-Leitlinie gab es in 2010 ein Fokusupdate insbesondere zur Device-Therapie. Für die 2012er-Leitlinie der ESC gab es kein 2014er-Update. Für die 2016er-Leitlinie ist ein Diskussionsprozess, um auch 2018 ein Update zu haben, schon angegangen worden. Also: Diese Geschichte wird in der Zukunft häufiger stattfinden. Die Kanadier hatten, glaube ich, nur mit dem Timing Glück.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Anmerkungen? Wortmeldungen? - Das sehe ich jetzt nicht.

Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Ich bedanke mich für ihre Beiträge. Ich denke, dass wir jetzt eine Reihe von Punkten erfahren haben und in unsere weitere Arbeit mitnehmen werden.

Ich darf Ihnen für Ihr Hiersein danken und Ihnen eine gute Heimreise wünschen.

Anhang A – 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 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.....	A 5
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie.....	A 23
A.1.4 – Deutscher Verband für Physiotherapie.....	A 26
A.1.5 – Lundbeck GmbH	A 28
A.1.6 – Medtronic GmbH	A 35
A.1.7 – Novartis Pharma GmbH.....	A 38
A.1.8 – Selbsthilfe-Initiative HFI e. V.....	A 44
A.1.9 – Universitätsmedizin Göttingen.....	A 47
A.1.10 – Vifor Pharma Deutschland GmbH	A 58

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Autoren:

- Schaefer, Corinna
- Schorr, Susanne

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP chronische Herzinsuffizienz“ [V14-01]

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Einschluss von „älteren“ Leitlinien

Das Vorgehen zum Einschluss von „älteren“ Leitlinien erscheint inkonsistent:

- Kapitel 3 „Es wurden ausschließlich Leitlinien eingeschlossen, die (...) nach Januar 2009 publiziert wurden.“
- Kapitel A.4 Kommentar, Aktualität von Leitlinien: „In diesem Bericht, werden nur Leitlinien eingeschlossen, die von den Autoren als gültig gekennzeichnet sind und deren Veröffentlichung nicht länger als 5 Jahre zurückliegt“. Entsprechend dem im Vorbericht definierten Recherchezeitraum würden demnach nur Leitlinien eingeschlossen, die nach September 2009 publiziert wurden.

Betrachtet man die bei der Recherche eingeschlossenen Leitlinien, finden sich darunter auch Leitlinien, deren Veröffentlichung bereits länger als 5 Jahre zurückliegt (CCS 2009, CSNZ 2009). Hierdurch werden die Leitlinien, die für sich selbst eine maximale Gültigkeit festlegen (z. B. NVL Chronische Herzinsuffizienz, Publikation 12/2009) gegenüber denen benachteiligt, die keine Begrenzung der Gültigkeit definieren (z. B. CCS 2009, Publikation 02/2009; CSNZ 2009, Publikation 04/2009). Dadurch wird ein methodisch schlechteres Vorgehen bei der Erstellung von Leitlinien bevorzugt. (Vgl. hierzu AGREE II, 14. Es existiert ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie: Das Item beinhaltet folgende KRITERIEN: „(..) Angabe eines Gültigkeitszeitraums oder Nennung expliziter Kriterien, die über die Aktualisierung der Leitlinie entscheiden“.)

1.2 Einschluss und Bewertung der NICE-Leitlinie (Chronic Heart Failure)

Die NICE-Leitlinie Chronic Heart Failure wurde in der Leitliniensynopse als methodisch hochwertig bewertet. Im Rahmen des Aktualisierungsprozesses von NICE wurde sie im November 2014 überprüft; im Januar 2015 wurde die Entscheidung publiziert, dass ein Update der Leitlinie erforderlich ist (“Review decision: Following the recent surveillance review which checks the need to update CG108, an update will be scheduled into the work programme.” <http://www.nice.org.uk/guidance/cg108>, siehe Anlage 1). Bei der Überprüfung der Leitlinie wurde Aktualisierungsbedarf aufgrund von neu identifizierter Evidenz und Rückmeldungen der Entwicklergruppe festgestellt (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg108/resources/cg108-chronic-heart-failure-surveillance-review-decision3>, siehe Anlage 2). Die Entscheidung zur Aktualisierung basiert zum Teil auf einem Evidence-Update Bericht, den NICE bereits 2011 publiziert hat (<http://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/589837/attachment>, siehe Anlage 3) und in dem relevanter Aktualisierungsbedarf vor allem im Therapie-Kapitel formuliert wird. Zumindest dieser Evidence-Update Bericht war bereits während des Recherchezeitraums verfügbar und hätte gefunden werden können.

Es ist schwierig nachzuvollziehen, warum als Grundlage für ein DMP eine Leitlinie verwendet werden sollte, bei der die Autoren selbst bereits Überarbeitungsbedarf festgestellt haben. Die Überprüfung der NICE-Leitlinie Chronic Heart Failure und der NVL Chronische Herzinsuffizienz erfolgte zeitgleich, laut NICE-Webseite ist mit der aktualisierten Leitlinie zu Chronic Heart Failure erst im März 2018 zu rechnen. Die Gültigkeit der derzeitigen Version der NICE-Leitlinie bleibt vom festgestellten Aktualisierungsbedarf und von der erheblichen Zeitspanne bis zum Erscheinen der aktualisierten Version unberührt. Somit stellt sich auch hier die Frage, ob eine andere Darstellung eines inhaltlich ähnlichen Sachverhaltes zu unterschiedlichen Konsequenzen bzgl. Ein- und Ausschluss einer Leitlinie führt.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Unter A.4 Kommentar wird zum Thema „Einschlusskriterien – Übertragbarkeit“ die Dominanz der Leitlinien aus den USA und Kanada, das Fehlen einer deutschen Leitlinie im Leitlinienpool und das daraus resultierende Risiko eingeschränkter Übertragbarkeit von Empfehlungen für den deutschen Versorgungskontext thematisiert. Hieraus ergibt sich ein vorrangiges Ziel deutsche Leitlinien einzuschließen. Konsequenterweise wird auch in der Dokumentation der Leitlinienrecherche, die zwischen September und Dezember 2014 erfolgte, die Leitliniendatenbank der AWMF an erster Stelle genannt. Bereits am 24. September 2014 wurde bei einer Suche in dieser Datenbank die DEGAM-Leitlinie Herzinsuffizienz identifiziert, nicht aber die NVL Chronische Herzinsuffizienz, die über dieselbe Datenbank verfügbar ist. Die NVL Chronische KHK wurde erst am Ende der Recherche (8. Dezember 2014) identifiziert. Die NVL Chronische Herzinsuffizienz, die sich seit dem 1. Dezember 2014 in Überprüfung befindet, wurde so am 8. Dezember 2014 als „Nicht E8 (Überarbeitungsdatum überschritten)“ ausgeschlossen.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Autoren:

- Angermann, Christiane E.
- Baldus, Stephan
- Kuck, Karl-Heinz



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: info@dgk.org
Web: www.dgk.org

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht
< V 14-01 >
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

im August 2015

Per E-Mail: berichte@iqwig.de

Nachrichtlich per E-Mail: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaften; Medizinischen
Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Geschäftsstelle Ubierstr. 20, 40223 Düsseldorf
s-iqwig@awmf.org

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Bewertung)

***Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen***

(Stand 06.07.2015, Auftrag V 14-01, Version 1.0)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) möchte zum
obengenannten Vorbericht wie folgt Stellung nehmen:

A. Vorbemerkung

Die DGK erkennt die sehr sorgfältige Umsetzung des vorläufigen Berichtplans mit dem Ziel,
aktuelle, thematisch relevante, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu
extrahieren und diejenigen Empfehlungen kennzeichnen, die für die Versorgung von Patienten in
einem *DMP Chronische Herzinsuffizienz* relevant sind, ausdrücklich an. Dass das Ergebnis nicht in
allen Punkten der im Jahre 2015 verfügbaren Evidenz entspricht und dass damit in einigen
Bereichen das heutige Wissen nicht in die Empfehlungen einfließen kann, hat damit zu tun, dass
die letzte hier analysierte Leitlinie im Jahr 2013 erschienen ist, und somit ein ganz erheblicher

„Wissens-Gap“ unvermeidlich bleibt. Zu besonders wichtigen Bereichen haben wir uns daher erlaubt, aktuelle Studien zu benennen, die Leitlinienrelevanz besitzen, bzw. vorhandene Evidenz unterstützen.

Die DGK begrüßt, dass ihre Anregungen zum vorläufigen Berichtplan, die akute Herzinsuffizienz, Begleiterkrankungen, palliative Aspekte und Versorgungsaspekte detaillierter zu würdigen, aufgenommen wurden, und dass dies sogar im Rahmen des ursprünglichen Konzeptes möglich war. Dennoch werden wir weitere - aus unserer Sicht essentielle - Ergänzungen vorschlagen.

Seitens der DGK besteht ferner größtes Interesse, bei der weiteren Ausgestaltung des *DMP Herzinsuffizienz* (der Vorbericht macht nunmehr sinnvollerweise auch Recherchen zur akuten Herzinsuffizienz verfügbar) aktiv mitzuwirken. Die DGK bietet an, dazu Experten in die Gremienarbeit zu entsenden, die Wissen und Erfahrung auf zahlreichen Spezialgebieten des Syndroms der Herzinsuffizienz einbringen werden können.

B. Stellungnahme

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Analysiert werden tatsächlich keine Studien, sondern Leitlinien. Dementsprechend wurden in dem vorliegenden Dokument bisher keine primären Studienergebnisse verwertet. Methodisch wurde so vorgegangen, dass lediglich eine Auswahl von spezifisch für die Herzinsuffizienz entwickelten Leitlinien eingeschlossen wurden, die sogenannte Industrienationen betreffen. Es wurde also der früheren Empfehlung der DGK, gegebenenfalls auch Leitlinien heranzuziehen, die es für typische Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz, wie Niereninsuffizienz, COPD oder Diabetes mellitus sowie psychische Störungen gibt, nicht entsprochen. Diese häufigen und Prognose und Risiko wesentlich mitbestimmenden Erkrankungen wurden im Gegenteil im Vorbericht, obwohl sie auch in den kardiologischen Leitlinien Erwähnung finden, weitestgehend ausgeklammert. Wir empfehlen hier dringend, Ergänzungen vorzunehmen.

Unter Punkt 3 des Vorberichtes ist zunächst das Vorgehen bei der Identifizierung der letztlich eingeschlossenen Leitlinien geschildert. Unter Punkt 4 wird mitgeteilt, dass nach den zur Anwendung kommenden allgemeinen und methodischen Einschlusskriterien lediglich 20 von 60 überprüften Leitlinien als relevant eingeschlossen wurden. Darunter war keine deutsche Leitlinie. Wir möchten anregen, dem endgültigen Bericht eine Liste der 60 überprüften Leitlinien beizufügen. Für den Leser wäre es wesentlich, zu erfahren, warum keine deutschen Leitlinien einbezogen werden. Konkret trifft dies z.B. für die nationale Versorgungleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz zu, die im Dezember 2009 verabschiedet wurde. Zwar ist deren Gültigkeit nach

allgemeinen Kriterien streng genommen bereits abgelaufen, jedoch war ein Publikationsdatum in 2009 ja das Einschlusskriterium für die vorliegende Recherche. Eine Begründung, warum deutschsprachige Leitlinien jeweils nicht einbezogen wurden, erschiene angebracht. Da die DGK keine eigenen Leitlinien mehr erstellt, sondern die Europäischen Leitlinien jeweils übernimmt, ist die ESC Leitlinie für Deutschland als besonders relevant anzusehen, und wo immer möglich in die Beurteilung einzubeziehen. Dies ist nicht durchgängig realisiert.

Bei der Bewertung einzelner Maßnahmen sollten, natürlich unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz und Empfehlungsstärke, aus unserer Sicht die übergeordneten Ziele einer Verbesserung der Lebensqualität, sowie einer Verminderung der Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten unserer Patienten bei vertretbaren Kosten immer das führende Rationale sein. Diese wichtigen Ziele sind in allen Leitlinien fest verankert, aber im Vorbericht so nirgends explizit festgehalten. Um den übergeordneten Zielen gerecht zu werden, wäre es notwendig, bei der Beurteilung der Relevanz von Einzelaspekten und –maßnahmen für ein *DMP Herzinsuffizienz* die Behandlung insgesamt als *Versorgungskontinuum* zu verstehen, also die bei der Leitlinienanalyse weithin aufrechterhaltene ‚sektorale Betrachtungsweise‘ (z.B. Management der chronischen Herzinsuffizienz einerseits, der akuten Herzinsuffizienz andererseits), die primär durch die Leitlinienstruktur vorgegeben scheint, wo es erforderlich scheint zugunsten einer integrierten Betrachtung und Bewertung zu verlassen. Jeweils für sich betrachtet können viele Maßnahmen ihrem Zweck nicht optimal dienen.

ad 4. 4, Synthese der Empfehlungen

Selbst wenn es sich hier nur um eine kurze Zusammenfassung des Analyse-Ergebnisses für den schnellen Leser handelt, müssen wichtige Aspekte hier erwähnt und korrekt gewichtet werden. Dazu einige Anregungen:

Die Empfehlungen zur Gewichtskontrolle sind insofern problematisch, als dass sie an dieser Stelle lediglich Ernährungsaspekte berücksichtigen. Auch auf Gewichtsschwankungen aufgrund von Flüssigkeitsretention wäre zu verweisen. Flüssigkeitsrestriktion muss grundsätzlich die häufig bei Herzinsuffizienten vorliegende Nierenfunktionsstörung mit berücksichtigen.

Bei den Bemerkungen zur medikamentösen Therapie fällt v.a. auf, dass der in mehreren Leitlinien enthaltene therapeutische Algorithmus inkomplett ist, der die Verwendung von Ivabradine dann vorsieht, wenn bei Patienten mit Auswurffraktion von $\leq 35\%$ unabhängig von der Herzinsuffizienzursache unter toleranzgeführter Betablocker-Therapie die Herzfrequenz (Sinusrhythmus) weiter ≥ 70 Schläge/Minute ist. Diese Therapieoption ist aus kardiologischer Sicht von Bedeutung, da die Modulation der Herzfrequenz ein pathophysiologisch gut fundiertes,

innovatives und erfolgreiches neues Behandlungsprinzip darstellt. Weiter unten wird dazu detaillierter Stellung genommen.

Die separaten Bemerkungen zum Monitoring, die einerseits den chronisch stabilen und andererseits den dekompensierten Patienten betreffen, tragen nicht der oben diskutierten Notwendigkeit einer Versorgungskontinuität Rechnung. Die in den Leitlinien festgelegte Tatsache, dass Monitoring risikoadaptiert sein soll, ist hier nicht abgebildet, sie ist jedoch für ein *DMP Herzinsuffizienz* von hoher Relevanz. Obwohl in verschiedenen Leitlinien zur Telemedizin durchaus Stellung genommen wird (Stichwort: remote monitoring), fehlt dieser Terminus nicht nur in der Synthese, sondern auch im gesamten Vorbericht. Telemedizin ist jedoch ein rapide wachsender Versorgungsbereich, der auch und gerade in Zeiten des Ärztemangels immer größere Bedeutung gewinnen wird und unbedingt thematisiert werden muss.

Bei den Begleiterkrankungen wird nur die Therapie abgehandelt, nicht die Diagnostik. Es fehlen die o.g. wichtigen und häufigen Komorbiditäten COPD, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Es fehlt auch ein Querverweis auf entsprechende andere Disease Management Programme. Vorsorglich soll bemerkt werden, dass es nicht zielführend wäre, wenn herzinsuffiziente Patienten entsprechend dem Profil ihrer Komorbiditäten an mehreren DMP teilnehmen. Im Gegenteil brauchen diese Patienten besonders die Koordination der gesamten Behandlung aus einer Hand.

Der Terminus „Schlafstörungen“ ist missverständlich. Es handelt sich um sogenannte schlafbezogene Atemstörungen, die entweder obstruktiv oder zentral bedingt, jedenfalls aber in organischem Krankheitskontext der Herzinsuffizienz bzw. ihrer Begleiterkrankungen zu sehen sind. Davon wären Schlafstörungen ohne sonstige Pathologie abzugrenzen. Wir empfehlen, bereits an dieser Stelle zwischen zentraler und obstruktiver Schlafapnoe zu unterscheiden und klarzustellen, dass sich die Leitlinienempfehlungen auf die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe beziehen.

Im Zusammenhang mit Anämie legen die meisten Leitlinien die WHO-Definition der Anämie zugrunde. Dies ist empfehlenswert und es ist nicht nachvollziehbar, warum dies im Vorbericht anders gehandhabt wird. Damit sollte zwischen Männern und Frauen bei der Definition der Anämie unterschieden werden. Eisenmangel wird im Vorbericht nicht als separate Begleiterkrankung erwähnt. Dies wäre aber z.B. gemäß der europäischen Leitlinie durchaus möglich gewesen, auch wenn die Evidenz für eine Behandlungsnotwendigkeit 2012 noch unzureichend war. Wegen seit Erscheinen der letzten Leitlinien gestiegener Evidenz für die Bedeutung des Eisenmangels als separater Krankheitsentität wäre eine getrennte Betrachtung auch im Rahmen dieses Berichtes sinnvoll (siehe unten).

Der Bereich psychische Komorbiditäten ist entsprechend dem Wissensstand von vor einigen Jahren abgebildet. Die große Bedeutung der kognitiven Dysfunktion war hier noch nicht erkannt, hier ist die Berücksichtigung von Zusatzinformationen sinnvoll (siehe unten).

ad A.3, Details der Ergebnisse

Im Folgenden wird, der Systematik des Vorberichts folgend, zur Extraktion einzelner Empfehlungen aus den Leitlinien und der Beurteilung des IQWiG mit Bezug auf die Relevanz für ein *DMP Herzinsuffizienz* Stellung genommen:

ad A.3.4.2.1, Basisdiagnostik

Es ist sinnvoll, den Hinweis mehrerer Leitlinien aufzunehmen, dass die Bestimmung von natriuretischen Peptiden besonders dann gerechtfertigt ist, wenn eine Echokardiographie nicht zeitnah realisiert werden kann.

ad A.3.4.3.1.2, Ernährungsempfehlungen, Gewichtskontrolle

Auch an dieser Stelle wird, wenn auch die Flüssigkeitsretention kurz thematisiert wird, auf die Bedeutung von Nierenfunktionsstörungen im Kontext dieser Empfehlungen nicht eingegangen. Dies gilt auch und gerade für die Beurteilung einer Relevanz für ein DMP. Die Feststellung, dass aufgrund niedriger GoR/LoE zur Frage regelmäßiger Gewichtskontrollen diese nicht DMP relevant seien, ist widersprüchlich und missverständlich, zumal weiter oben davon gesprochen wird, dass eine starke Gewichtszunahme über Nacht auf eine unzureichende Therapie hindeuten kann und Anlass zu einem Arztbesuch geben sollte. Das tägliche Wiegen ist ein sinnvoller Beitrag der Patienten selbst zur Krankheitsbewältigung. Auch dies kann den Leitlinien entnommen werden.

ad A.3.4.3.2.2, Therapie mit ACE-Hemmern

Dies wird ausführlich abgehandelt. Die Beurteilung der Relevanz für ein DMP, dass „mehrere Leitlinien mit niedrigem LOE Empfehlungen zur initialen Dosierung von ACE-Hemmern und zum Monitoring geben“ und dass dies nicht relevant sei für ein DMP ist zumindest missverständlich. Es besteht eine hohe Evidenz, dass eine ausreichende Dosierung von ACE-Hemmern erreicht werden muss, dass die Titration toleranzadaptiert sein muss, und dass v. a. bei Risikopatienten, z.B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, auch Elektrolytkontrollen durchgeführt werden müssen. Der Absatz ist wiederum ein gutes Beispiel dafür, dass es sehr schwer ist im Rahmen der Extraktion von Empfehlungen die Komplexität des individuellen Patienten adäquat abzubilden.

ad A.3.4.3.2.7, Therapie mit Herzglykosiden

Ein weiteres einschlägiges Beispiel ist die Beurteilung der Relevanz einer Therapie mit Herzglykosiden für ein DMP. Hier steht als potentiell relevant, dass eine Leitlinie mit hohem GoR die Empfehlung gibt, asymptotische Herzinsuffizienzpatienten nicht mit Digoxin zu therapieren. Dies widerspricht allerdings der Bemerkung weiter unten, wo basierend auf mehreren Leitlinien festgestellt wird, dass Patienten mit permanentem Vorhofflimmern bei unzureichendem Ansprechen auf Betablocker mit Herzglykosiden behandelt werden können. Auch diese Patienten könnten ja asymptomatisch sein.

In den Leitlinien wird, wie auch zitiert, korrekt von „Herzglykosiden“ gesprochen. Bei der Beurteilung durch das IQWiG wird dagegen durchgehend spezifisch Digoxin genannt. Digoxin wird v.a. bei komorbider Niereninsuffizienz oft nicht eingesetzt. In Deutschland wird sehr viel häufiger Digitoxin verwendet. Es wäre also sicher sinnvoll, bei der Bewertung der Relevanz für ein *DMP Herzinsuffizienz* sich nicht auf eine Substanz zu beschränken.

ad A.3.4.2.12, Therapie mit Ivabradine

Wie oben bereits aufgeführt, wird Ivabradine hier nicht sachgerecht beurteilt. Zunächst ist die ESC Leitlinie nicht korrekt zitiert, die Empfehlung betrifft hier Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 35\%$ sowie einem Puls von ≥ 70 Schlägen pro Minute. Die bereits 2010 erschienene SHIFT Studie mit über 6500 Patienten führt zu einer Klasse IIa Indikation mit einem Evidenzlevel B für den Einsatz von Ivabradine, die Empfehlungsstärke ist damit größer als die z.B. für Digitalis oder Hydralazin-ISDN, die im Vorbericht detailliert behandelt und mit Empfehlungen versehen werden. In Anbetracht der Tatsache, dass zusätzliche Evidenz für die Sinnhaftigkeit einer Frequenzsenkung mit Ivabradine aus Studien gezogen werden kann, welche Populationen mit unterschiedlicher Herzfrequenz ohne therapeutischen Eingriff epidemiologisch beschreiben, und dessen, dass Frequenzsenkung (durch Ivabradine) die Lebensqualität verbessert, ist die hier vorgenommene Beurteilung der Relevanz dieser Substanz für ein *DMP Herzinsuffizienz* nicht nachvollziehbar (siehe unten).

ad A.3.4.3.3.1, Kardiale Resynchronisationstherapie

Bei Punkt 3 auf Seite 97 sollte erwähnt werden, dass eine Aufrüstung mit CRT nur dann Sinn macht, wenn zu einem signifikanten Prozentsatz auch Schrittmacherstimulation erfolgt ($>40\%$). Dies wird in der Beurteilung der Relevanz für ein *DMP Herzinsuffizienz* nicht kommentiert und muss ergänzt werden.

Der letzte Absatz Seite 97 sollte wahrscheinlich heißen: „Im Rahmen der Indikationsstellung für eine kardiale Resynchronisationstherapie sollte auch die Indikation für einen **ICD** geprüft werden. Nur dann schließt auch der Folgesatz sinnvoll an.

Auf Seite 99 stellen Absatz 2 und 3 zwei Spezialsituationen als nicht relevant für ein DMP dar. Diese Einstufung in Bausch und Bogen ist jeweils problematisch. Zum Beispiel kann bei einem Patienten mit hochgradigem AV-Block mit konventioneller Stimulation die asynchrone Ventrikelkontraktion und damit die Herzinsuffizienz kritisch verschlechtert werden. In diesem Falle muss individuell aufgrund der Tatsache, dass Desynchronisation des linken Ventrikels mit schlechter Prognose vergesellschaftet ist, doch die Entscheidung für ein CRT-System getroffen werden. Auch diese Entscheidung ist dann evidenzbasiert, indem sie nämlich auf der übergeordneten Evidenz der Notwendigkeit einer Synchronisation eines asynchronen Ventrikels beruht, nicht auf der spezifischen Evidenz bei hochgradigem AV-Block. Dies illustriert exemplarisch ein im Vorbericht immer wieder auftretendes Bewertungsproblem.

ad A.3.4.4., Monitoring

Auf das Grundproblem, dass Monitoring beim chronisch stabilen Patienten und beim dekompenzierten hospitalisierten Patienten getrennt abgehandelt wird, und dass damit die wichtige unmittelbar poststationäre instabile Hochrisikophase ausgespart bleibt, wurde bereits oben verwiesen. Im Sinne der DMP-Zielsetzung sollte herausgearbeitet werden, was den Leitlinien durchaus zu entnehmen ist, dass das Monitoring risikoadaptiert stattzufinden hat, d.h. dass der stabile Patient, dessen Hospitalisierung bereits lange zurückliegt, keiner so engmaschigen Überwachung bedarf wie der unmittelbar poststationäre Patient.

Es werden weder bei stabilen noch bei Hochrisikopatienten telemedizinische Systeme angesprochen. Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft stellt hier 2012 fest, dass mit implantierten Devices ein Remote Monitoring durchgeführt werden kann. Damals war noch nicht ausreichend Evidenz für diesen Überwachungsansatz vorhanden und eine Empfehlung wurde nicht ausgesprochen. Hier können und sollten zusätzliche neuere Publikationen mit potenzieller Leitlinienrelevanz einbezogen werden (siehe unten). Das gleiche gilt für die telemedizinische Überwachung durch nichtimplantierte Devices (siehe unten).

ad A.3.4.5, Patientenschulung

Obwohl für Patientenschulung nur uneinheitliche und relativ niedrige Evidenz- und Empfehlungsgrade vorliegen, wird hier seitens des IQWiG - zu Recht - eine potentielle DMP-Relevanz festgestellt. An dieser Stelle wird besonders deutlich, dass im Vorbericht nicht selten

ungleiche Maßstäbe zur Anwendung kommen. Es fällt, auch dies soll hier wieder exemplarisch erwähnt werden, auf dass die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft, obwohl sie sehr detaillierte Empfehlungen zur Patientenschulung enthält, allerdings ohne GoR/LoE, hier gar nicht zitiert und aufgeführt wird. Die Unvollständigkeit der Leitlinienzitate zu bestimmten Themenkomplexen fällt an vielen Stellen auf, dies jedoch systematisch zu analysieren und nachzuweisen würde den Rahmen dieser Stellungnahme bei weitem sprengen. Wir bitten, aus o.g. Gründen, dass nämlich die ESC Leitlinie auch von der DGK als für den deutschen Raum gültige Empfehlung angesehen wird, darauf zu achten, dass diese Leitlinie durchgehend abgebildet wird.

ad A.3.4.6, Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz:

Unter A.3.4.6.1, Diagnostik – steht eine wichtige Feststellung: Es wird aus der Leitlinie der HFSA 2010 zitiert, dass während des Krankenhausaufenthaltes die Gelegenheit genutzt werden solle, die Compliance des Patienten über Patienten- und Angehörigenschulung sowie Unterstützung durch Sozialdienste zu fördern. Bei der Beurteilung der Relevanz für ein DMP bleibt dieses Statement völlig unkommentiert. Aus Sicht der DGK wäre hier ein Kommentar dringend wünschenswert, würde doch die verbindliche Umsetzung dieser Empfehlung strukturelle und personelle Konsequenzen in solchen Kliniken erfordern, die mit der Betreuung dekompensierter Herzinsuffizienter befasst sind. Diese Implikationen dieser sinnvollen Maßnahme sollten in der Beurteilung der Relevanz für ein DMP ihren Niederschlag finden. Dies gilt insbesondere, als dies eine der wenigen Stellen ist, wo Ansatzpunkte für eine Vernetzung des stationären und des ambulanten Bereiches im Sinne einer integrierten Versorgung in den Kommentaren des Vorberichtes aufscheinen.

Entsprechend findet sich unter A.3.4.6.2, Krankenhauseinweisung/Krankenhausentlassung eine Aufzählung der Schritte, die bei der Planung der Krankenhausentlassung berücksichtigt werden sollten. Dabei ergibt sich, dass die Aufnahme in ein DMP Programm bereits während des stationären Aufenthaltes geplant werden sollte. Bei der Beurteilung wird dies als für ein DMP potentiell relevant eingestuft. Es wäre wünschenswert, dass die Implikationen der Verfahrensschritte, die tatsächlich unter dem Gesichtspunkt der Zielsetzung der Therapie bei Herzinsuffizienz von zentraler Bedeutung sind, hier etwas herausgehoben und näher erörtert würden. Das Thema Entlass-Management ist in den Leitlinien, wie viele andere nicht-pharmakologische oder nicht-interventionelle Therapien zwar nicht von hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden unterfüttert, jedoch für die Implementierung eines langfristig erfolgreichen DMP von zentraler Bedeutung.

Unter A.3.4.6.3 werden Therapieziele abgehandelt. Auch bei der dekompensierten Herzinsuffizienz sollten die *übergeordneten* Therapieziele wie oben angegeben erwähnt werden.

An irgendeiner Stelle des Berichtes muss das Rationale dafür erläutert werden, warum die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei dekompensierter Herzinsuffizienz, die ja stationär durchgeführt werden, jetzt in großer Ausführlichkeit im Vorbericht zum *DMP Chronische Herzinsuffizienz* erläutert werden. Diese Rechtfertigung böte die Gelegenheit, das Krankheitskontinuum der Herzinsuffizienz als solches im Kontext des geplanten DMP darzustellen und darzulegen, dass Disease Management idealerweise bereits im stationären Bereich beim kürzlich dekompensierten Patienten beginnen muss und sich der Dynamik des Krankheitsverlaufes jeweils anzupassen hat bezüglich Intensität und Inhalten.

ad A.3.4.6.4.2, Medikamentöse Therapie

Bei der Abhandlung intravenöser Vasodilatoren im Kontext der dekompensierten Herzinsuffizienz muss beachtet werden, dass Nitroprussid in Deutschland nicht mehr im Handel ist. Bei anderen Medikamenten ist dies vermerkt, sodass es sich bei dieser Nicht-Kennzeichnung wohl um ein Versehen handelt.

ad A.3.4.7, Palliative Betreuung

Es ist zu bedauern, dass die aktuelle S3 Leitlinie Palliativmedizin nicht wie empfohlen Eingang in diesen Vorbericht gefunden hat. Entsprechend „Herz-zentriert“ ist das Leitlinienexzerpt, das der Vorbericht liefert. Details zu den möglichen „Symptomen und Bedürfnissen“ von palliativ zu betreuenden Patienten finden sich nicht, sodass auch entsprechende Implikationen bei der Beurteilung der Relevanz für ein DMP fehlen. Dies betrifft z.B. die auch bei Herzinsuffizienz-Patienten oft erforderliche, aber vernachlässigte Schmerztherapie. Wir legen nochmals nahe, diese aktuelle S3 Leitlinie in die Beurteilung miteinzubeziehen.

ad A.3.4.8.1, Überweisung an Fachärzte

Zwei Leitlinien sprechen sich dafür aus, Fachärzte schon bei der Diagnosestellung zu konsultieren. Bei der Beurteilung der Relevanz für ein DMP stellt das IQWiG wegen fehlender Angaben zu GoR und LoE fest, dass keine Aussage bezüglich der Kooperation mit Fachärzten hinsichtlich der DMP Relevanz gemacht werden könne. Da die Diagnosestellung bei Herzinsuffizienz jedoch die kardiale Bildgebung erfordert, und diese dem Hausarzt in der Regel nicht zugänglich ist, besteht tatsächlich ein hoher Evidenz- und Empfehlungsgrad dafür, dass Patienten bei Verdacht auf Herzinsuffizienz grundsätzlich und vor Beginn einer spezifischen Therapie kardiologisch gesehen werden. Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, dass teilweise Evidenzen einander bedingen. So, wie die Beurteilung

jetzt dasteht, ist sie deshalb äußerst missverständlich. Darüber hinaus sollte neuere Evidenz dafür beachtet werden, dass die Betreuung durch Fachabteilungen bzw. Kardiologen im Vergleich zur internistischen Allgemeinstation und anderen Fachabteilungen bei symptomatischer Herzinsuffizienz die Prognose signifikant verbessert (siehe unten). Die sollte bei Empfehlungen zur Therapie der akut dekompensierten Herzinsuffizienz berücksichtigt werden.

ad A.3.4.8.2, Veranlassen einer Rehabilitationsmaßnahme:

Von mehreren Leitlinien wird festgestellt, dass eine kardiologische Rehabilitationsmaßnahme generell eine Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik bewirken kann. Es erscheint daher unangemessen, bei der Beurteilung der Relevanz für ein DMP diese Maßnahme lediglich im Rahmen der beruflichen Wiedereingliederung zu betrachten. Damit käme sie für die meisten Herzinsuffizienzpatienten nämlich nicht infrage, da diese sehr häufig bereits im Rentenalter sind.

ad A.3.4.10, Therapie von Begleiterkrankungen

Hier wird lediglich die Therapie abgehandelt, nicht die Diagnostik. Wie oben bereits erwähnt sollte aber, und auch das lässt sich anhand von mehreren Leitlinien belegen, bei allen Komorbiditäten der Krankheitszusammenhang mit der Herzinsuffizienz diagnostisch und im Kontext der Risikoabschätzung beleuchtet werden.

ad A.3.4.10.1, „Schlafstörungen“

Es werden hier Behandlungsmöglichkeiten schlafbezogener Atemstörungen abgehandelt. Wie oben bereits dargelegt, muss zwischen obstruktiver und zentraler Schlafapnoe und den jeweils unterschiedlichen Pathomechanismen unterschieden werden. Mittlerweile ist Evidenz verfügbar, dass bei Patienten mit höhergradigen zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen und symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz eine ASV-Therapie kontraindiziert ist. An dieser Stelle sollte ebenfalls neue, noch nicht in Leitlinien enthaltene Evidenz einfließen (siehe unten).

ad A.3.4.10.9, Anämie

In Ergänzung des oben zur Anämie Gesagten wird angeregt, Eisenmangel nicht nur als eine abklärungsbedürftige Ursache einer Anämie zu betrachten, sondern als eigenständige Begleiterkrankung einzustufen. Die Evidenz dazu soll in den Leitlinien recherchiert werden. Es erscheint sinnvoll, dazu verfügbare aktuelle Focus Up-Dates der im Vorbericht verwendeten Leitlinien zu nutzen (In diesem Zusammenhang: The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications, siehe unten). Da wesentliche Studien zur Bedeutung des Eisenmangels und zu den Auswirkungen seiner Therapie erst nach Redaktionsschluss der aktuell gültigen Leitlinien

erschienen sind, sollte auch hier Zusatzliteratur beachtet werden; wesentlich sind dabei auch epidemiologische Studien, die die klinische und prognostische Relevanz des Eisenmangels belegen (siehe unten).

ad A.3.4.10.10, Depression, Ängste, sexuelle Dysfunktion

Im Prinzip ist die geringe verfügbare Evidenz zu diesem Punkt adäquat abgebildet. Berücksichtigt werden sollte jedoch neuere Literatur zur Behandlung der Depression bei Herzinsuffizienz durch körperliches Training (siehe unten).

Ferner sollte als weitere Komorbidität die kognitive Dysfunktion bei Herzinsuffizienz gesondert diskutiert werden, auch dazu gibt es neue Literatur. Die Bedeutung der kognitiven Dysfunktion für ein DMP Herzinsuffizienz ist insofern besonders groß, als diese zerebrale Fehlfunktion Bemühungen jedes DMP, wenn sie nicht adäquat berücksichtigt wird, zunichte machen kann (siehe unten).

2. Benennung von zusätzlichen im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien

Wie oben dargelegt, gibt es mehrere Themenbereiche innerhalb des Gesamtkomplexes der Herzinsuffizienz, zu denen seit Redaktionsschluss der letzten Leitlinien wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen und somit Evidenz generiert wurde. Wir erwarten für 2016 aktualisierte Leitlinien der ESC. Da die DGK ihrerseits keine eigenen Leitlinien erstellt, sondern diejenigen der ESC für Deutschland übernimmt, sind diese, wie oben bereits dargelegt, für ein DMP Herzinsuffizienz potentiell sehr relevant. Es wäre anzustreben, sie bei der Entwicklung des DMP doch noch einzubeziehen.

Im Folgenden werden einige wesentliche Aspekte der neueren Literatur zusammengefasst. Diese Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, es ist vielmehr zu empfehlen, zu allen wesentlichen Punkten mit noch zweifelhafter oder unklarer Evidenz und Empfehlungsstärke Literaturrecherchen durchzuführen.

1. Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz, Behandlung mit Ivabradine

Auf die inkorrekte Wiedergabe der ESC Leitlinieninhalte aus 2012 unter A.3.4.3.2.12 wurde bereits hingewiesen. Auf die Problematik, die in der Leitlinie vermerkte Evidenz und Empfehlungsstärke (IIa, B) als *fehlende* Evidenz zu bezeichnen, hatten wir ebenfalls hingewiesen. Um die große prognostische Bedeutung der Herzfrequenz *per se* neben der von Ivabradine als frequenzsenkendem Medikament bei Sinusrhythmus besser zu beleuchten, empfehlen wir die Einbeziehung v. a. folgender wissenschaftlicher Untersuchungen:

Fox K., Ford I., Steg PG, et al: Heartrate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): A subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008 372: 817-21.

Hier wird die große prognostische Bedeutung der basalen Herzfrequenz unabhängig von einer spezifischen frequenzsenkenden Therapie beleuchtet. Eine Herzfrequenz von über 70 Schlägen/Min war mit einer erhöhten Inzidenz für kardiovaskulären Tod (34%), Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz (53%), Myokardinfarkt (46%) und ACVB Operationen (38%) verbunden. Betrachtete man schrittweise Anstiege von je 5 Schläge pro Minute Basisfrequenz, ergaben sich Zunahmen im kardiovaskulären Tod um 8%, in den Krankenhausaufnahmen um 16%, in der Myokardinfarktinzidenz um 7% und in der ACVB- Häufigkeit um 8%. Dies bedeutet, dass völlig unabhängig von Ivabradine *grundsätzlich* darauf geachtet werden muss, dass Patienten eine Herzfrequenz unter 70 Schlägen pro Minute haben.

Weitere zu beachtende Publikationen in diesem Zusammenhang sind:

Swedberg K., Komajda M, Böhm M., et al: Effects on outcomes of heartrate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of betablocker dose? J Am Coll Cardiol 2012; 59: 19 38-45.

Bohrer JS, Böhm M, Ford I et al: Efficacy and safety of ivabradine In patients with severe chronic systolic heart failure. Am J Cardiol 2014; 113: 497-503

Ekman I., Chassany O., Komajda M., et al: Heartrate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: Results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011 Oct;32(19):2395-404.

In diesen Studien wird einerseits dargelegt, warum manche Patienten im Rahmen der RCT keine oder nur zu geringe Dosen von Betablockern einnehmen konnten, wo mithin, um eine ausreichende Herzfrequenzsenkung zu erzielen, Ivabradine eingesetzt werden mußte. Ferner wird dargelegt, dass eine Frequenzsenkung unter Ivabradine mit einer besseren Lebensqualität vergesellschaftet ist. Durch eine der Untersuchungen ist zudem abgesichert, dass Ivabradine auch unbedenklich bei schwerer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann, wo Betablocker oft zur Hypotension führen.

II. Orale antidiabetische Therapie, Effekte von Sitagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse

Gerade da Glitazone bei Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden sollen ist es wichtig, auf Alternativen hinzuweisen. Zu den Langzeiteffekten von Sitagliptin auf die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Diabetikern lagen bisher keine ausreichenden Daten vor. Berücksichtigt werden können jetzt folgende Studien:

Green JB., Bethel MA, Armstrong PW, et al: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes N Engl J Med. 2015; 373:232-42

Wang KL, Chao TF, Huang CM; et al: Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: A population based study Int J Cardiol 2014;177: 86-90

Die Studien zeigen auf, dass Sitagliptin bei einer großen Zahl von Diabetikern (>14000) im Vergleich zu Placebo nicht mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate einherging und dass obwohl bei herzinsuffizienten Patienten etwas mehr Patienten unter Sitagliptin hospitalisiert wurden, kein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko beobachtet wurde. Zusammen ergeben diese und weitere Untersuchungen, dass das Medikament zur Blutzuckerbehandlung auch bei Herzinsuffizienten einsetzbar ist, und das ist DMP-relevant.

III. Schlafbezogene Atemstörungen

Zur zentralen Schlafapnoe lagen bisher keine randomisierten Studienergebnisse vor. Mittlerweile sind die Ergebnisse der SERVE-HF Studie bekannt geworden. Das Manuskript dieser Studie wird zum Europäischen Kardiologen Kongress 2015 im New England Journal of Medicine veröffentlicht werden (Ende August). SERVE-HF untersuchte bei über 1200 Patienten den Effekt einer Adaptiven Servo-Ventilation (ASV-Therapie) zusätzlich zu medikamentöser Therapie nach Leitlinien auf den Tod (oder Todesäquivalente) jeder Ursache oder ungeplante Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Es ist bereits bekannt, dass das Ergebnis der Studie neutral ist, jedoch mit einem Sicherheitssignal in einem sekundären Endpunkt, welches zur Vorsicht Anlass gibt. Bei Patienten mit überwiegend zentraler mittelschwerer oder schwerer Schlafapnoe sind diese Ergebnisse hoch relevant, da die Patienten nicht mit einer ASV Therapie versorgt werden sollen. Die Publikation soll nach Erscheinen berücksichtigt werden.

IV. Anämie/Eisenmangel

Wir hatten oben angemerkt, dass Eisenmangel als separate Begleiterkrankung im Vorbericht nicht aufgeführt ist. Dies ist der Fall trotz entsprechender Listung in den ESC Guidelines 2012. Zu diesem Zeitpunkt lag lediglich die in der Leitlinie auch zitierte FAIR-HF Studie vor:

Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency N Engl J Med 2009: 361:2436-48

Diese Studie adressierte lediglich patientenberichtete Outcomes und stellte eine Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome, der Lebensqualität und des 6-Minuten Gehtests unter Eisensubstitution fest, unabhängig davon, ob eine Anämie bestand oder nicht. Die Evidenz aus dieser Studie reichte für eine Behandlungsempfehlung noch nicht aus. Mittlerweile sind aber weitere Studien erschienen, welche die Relevanz des Eisenmangels für das subjektive Befinden und die Organfunktionen überzeugend beleuchten und so ein pathophysiologisch basiertes Rationale für eine Eisenersatztherapie liefern, andererseits wurde ein weiteres RCT publiziert, dass im primären Endpunkt nun über einen längeren Zeitraum wiederum patientenbezogene Outcomes

betrachtet, und in einem sekundären Endpunkt auch eine hochsignifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienzverschlechterung berichtet (COMFIRM-HF Studie).

Folgende Literaturstellen können in diesem Zusammenhang für die Beurteilung einer Sinnhaftigkeit einer Eisensubstitutionstherapie ebenfalls sinnvoll sein:

Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al: Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis Am Heart J 2013; 164: 575-82

Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al: Disordered iron homeostasis in chronic heart failure J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1241-51

Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;14:657-68.

Besonders verweisen möchten wir nochmals auf das kürzlich erschienene Focus-Update der kanadischen kardiovaskulären Gesellschaft, das sich besonders mit Anämie und Biomarkern befasst. Hier ist die verfügbare Literatur auch zur Eisensubstitutionstherapie wesentlich aktueller eingearbeitet:

Moe GW, Ezekowitz JA, O' Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. Canadian Journal of Cardiology 2015; 31: 3-16

V. Telemedizin (mit und ohne implantierte Devices)

Telemedizinische Ansätze mit und ohne implantierte Devices sowie strukturierter Telefonsupport werden seit Jahren intensiv beforscht, aber vor allem in der Zeit seit dem Erscheinen der letzten Leitlinien sind große RCTs und Meta-Analysen erschienen, die nachweisen, dass strukturierter Telefonsupport und Monitoring signifikant Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz vermindern. Zweifelsfrei werden die nächsten Leitlinien hier wesentlich mehr Evidenz und Empfehlungsgrade bieten. Eine Vorabrecherche könnte folgende Publikationen berücksichtigen:

Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Welss G: Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure: A systematic review and network meta-analysis PLoS One 2015 ;10:e0118681

Evidenz im deutschen Gesundheitssystem gibt es bisher lediglich aus einer großen randomisierten Studie:

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, et al: Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. Circ Heart Fail 2012; 5:25-35

Zu Implantat-basiertem multiparametrischem Telemonitoring ist kürzlich eine wichtige große randomisierte Studie erschienen, die sicher Leitlinienrelevanz haben wird und die eine Verbesserung klinischer Endpunkte bei Patienten mit Herzinsuffizienz mittels eines CRT-gestützten Telemonitorings aufzeigte (IN-TIME Studie).

Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al: Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME) A randomized controlled trial: Lancet 2014; 384: 583-90

Von Wichtigkeit ist es auch, im Bereich Telemonitoring implantierbare Druckmonitore im Bereich der Pulmonalarterie zu berücksichtigen. Die erste einschlägige Studie wurde 2011 veröffentlicht:

Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al: Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: Randomized controlled trial. Lancet 2011; 377: 658-66

Neuere Analysen aus dieser randomisierten kontrollierten Studie, die mit über 1000 Patienten bereits einen beschränkten Evidenzlevel und Empfehlungsgrad generieren konnte, zeigen, dass diese Art des Monitorings auch geeignet ist, Todesfälle und Hospitalisierungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ventrikelfunktion einzusparen.

Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al: Wireless pulmonary artery monitoring guides management to reduce the compensation in heart failure with preserved ejection fraction
Circ Heart Fail 2014; 7:935-44

Insgesamt ist Telemonitoring in allen Ausprägungen ein bedeutsamer Bereich für die Patientenversorgung, in dem beständig neue wissenschaftliche Evidenz generiert wird. Es ist sinnvoll, diese Evidenz im Detail zur Kenntnis zu nehmen und in den Bericht einfließen zu lassen. Die hier zitierten wenigen Arbeiten stellen nur eine kleine Auswahl dar.

VI. Kognitive Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

Zur Wichtigkeit der kognitiven Dysfunktion bei Herzinsuffizienz und den zugrundeliegenden Pathomechanismen verweisen wir auf eine aktuelle Übersichtsarbeit:

Ampadu J, Morley JE, Heart failure and cognitive dysfunction Int J Cardiol 2015; 178: 12-23

Ergänzend zitieren wir ein systematisches Review:

Hajduk AM, Kiefe CI, Person SD, et al: Cognitive change in heart failure: A systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013; 6: 451-60

Diese Komorbidität, die sehr häufig ist, insbesondere bei Risikopatienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, hat *per se* eine direkte therapeutische Konsequenz, auch wenn sie selbst nicht suffizient therapiert werden kann: Sie beeinflusst, wenn nicht beachtet, die Umsetzbarkeit von Disease Management in solchem Maß, das eine Erkennung der kognitiven Dysfunktion im Rahmen eines DMP und eine zielgerichtete Anpassung der Maßnahmen unter Berücksichtigung des Befundes einer Kognitionsstörung angebracht sind, um den Erfolg eines DMP Herzinsuffizienz im individuellen Fall nicht grundsätzlich zu gefährden.

VII. Therapie der Depression bei Herzinsuffizienz

Bisher gibt es wenig Evidenz für die Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie der Depression bei Herzinsuffizienz mit Antidepressiva. Jedoch sollte eine große randomisierte Studie Berücksichtigung finden, die an 2322 stabilen herzinsuffizienten Patienten den Nachweis erbrachte, dass körperliches Training mit einer signifikanten Verbesserung depressiver Symptome einhergeht. Dies ist bisher die einzige Studie, die einen Behandlungseffekt einer therapeutischen Intervention bei komorbider Depression bei Herzinsuffizienz nachweist.

Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor et al: Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. JAMA 2012; 308:465-74.

VIII. Einbeziehung von Fachärzten (Kardiologen gegebenenfalls andere Fachärzte bei Komorbiditäten) in die Versorgung herzinsuffizienter Patienten

Im Vorbericht sind die Empfehlungen zur Einbeziehung von Fachärzten, in erster Linie Kardiologen, widersprüchlich. Kardiologische Leitlinien nehmen auch in diesem Kontext nicht explizit Stellung, da die Einbeziehung ihrer Fachspezialität Grundprämisse ist. Kardiologen sind bei Herzinsuffizienzverdacht für die Diagnosestellung unverzichtbar. Goldstandard ist hier nämlich die Echokardiographie, die in der Regel von Kardiologen durchgeführt wird. Darüber hinaus gibt es in der Literatur aber auch Evidenz dafür, dass im Krankenhaus kardiologisch betreute Patienten ein signifikant besseres Langzeitüberleben nach Entlassung haben als solche die in einer allgemein internistischen Station oder auf anderen Stationen behandelt wurden.

Daten aus dem amerikanischen ADHERE Register zeigen, dass zwischen verschiedenen Krankenhäusern, die Patienten mit akuter Herzinsuffizienz behandelten, große Unterschiede in den Behandlungsroutinen bestanden. Aufgezeigt wurden vier zentrale Indikatoren der Versorgungsqualität, - gute Patientenkommunikation mit suffizienter Entlassungsinformation, einem Medikamentenplan zum Zeitpunkt der Entlassung, der Durchführung einer Echokardiographie vor Entlassung sowie einer Beratung zu Risikofaktoren und Lebensstil -, die gemessen werden konnten. Alle diese Performance Indikatoren erwiesen sich als hoch relevant für die Prognose. Diese Daten legen nahe, dass Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz durch Kardiologen in entsprechend ausgewiesenen Zentren behandelt werden sollten. Besonders bei Patienten mit hohem Risiko und rezidivierenden Dekompensationen sollten Fachärzte grundsätzlich auch in die ambulante Betreuung weiter eingebunden bleiben, so dass jedes DMP für solche Patienten die fachärztliche Mitbetreuung vorsehen sollte.

Cleland J, Dargie H, Hardman S, et al: National heart failure audit: April 2011 – March 2012. London: National Institute for cardiovascular outcomes research 2012

Fonarow GC, Yancy, Heywood JT. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US Hospitals: Analysis of the ADHERE Registry. Arch Intern Med 2005; 165:1469-77.

VIII. Neue Medikamente

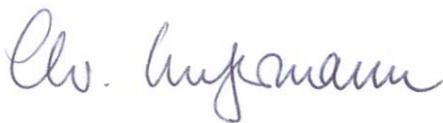
Wie in der Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan bereits angemerkt, sind innovative Pharmaka in der Entwicklung, zu denen bereits gute Evidenz vorliegt, und die zweifelsfrei mit einem hohen Evidenz-Empfehlungsgrad in die nächsten Leitlinien eingehen werden. Der Vorbericht spricht hier selbst bereits das Medikament LCZ696 an:

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004

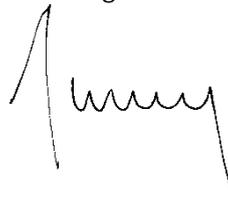
Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al: Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circ 2015; 131:54-61

Wir erachten es als nicht erforderlich, auf andere zusätzliche Unterlagen zu verweisen. Weitere Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik als diejenigen, die bereits in die Kommentierung des Vorberichtes eingeflossen sind, sind aus unserer Sicht nicht erforderlich.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich weiterhin jederzeit gerne zur Verfügung.



Prof. Dr. Christiane E. Angermann
Kordinatorin der Task Force DMP Herzinsuffizienz
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
Herz- und Kreislaufforschung



Prof. Dr. Stephan Baldus
Vorsitzender der Kommission für Klinische
Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für
Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung



Prof. Karl Heinz Kuck
Präsident
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Die Task Force DMP Herzinsuffizienz hat folgende Mitglieder (alphabetische Reihenfolge):
Prof. Dr. Christiane E. Angermann, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universität Würzburg
Professor Dr. Bernd Nowak, CCB - Cardioangiologisches Centrum Bethanien,
Frankfurt am Main
Professor Dr. Matthias Pauschinger, Klinikum Nürnberg
Dr. Stefan Perings, Stellvertretender Bundesvorsitzender BNK e.V.
CardioCentrum Düsseldorf

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Autoren:

- Fliser, Danilo
- Flöge, Jürgen
- Schlieper, Georg
- Schwenger, Vedat

EINGEGANGEN 10. Aug. 2015

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



Prof. Dr. J. Floege • Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Universitätsklinikum • Medizinische Klinik II • Pauwelsstr. 30 • 52074 Aachen

21.07.2015

An das
**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln**

Geschäftsstelle

Seumestr. 8
10245 Berlin
Telefon: 030 52137269
Telefax: 030 52137270
E-Mail: gs@dgfn.eu
www.dgfn.eu

Vorbericht **„Systematische Leitlinien-Bewertung sowie
Extraktion relevanter Empfehlungen für ein
DMP chronische Herzinsuffizienz“**

Vorstand:
Prof. Dr. J. Floege (Präsident)
Rheinisch-Westfälische
Technische Hochschule Aachen
Universitätsklinikum
Medizinische Klinik II,
Nephrologie und Klinische
Immunologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Telefon: 0241 80 [REDACTED]
Telefax: 0241 80 [REDACTED]
E-Mail: [REDACTED]@dgfn.eu

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bei der Lektüre ihres o. g. Vorberichtes ist uns aufgefallen, dass im gesamten Text nicht ein einziger Hinweis zur Rolle der Nephrologie bei der Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vorkommt. Dies ist bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass zwischen 40% und 60% der herzinsuffizienten Patienten auch eine Niereninsuffizienz aufweisen. Unter Berücksichtigung der engen Verzahnung von Herz- und Nierenerkrankungen hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN) eine gemeinsame **Arbeitsgemeinschaft Herz-Niere** eingerichtet, die sich u. a. speziell mit der nephrologischen Therapie von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz befasst. In Rahmen dieser Kooperation wird auch die Einrichtung von interdisziplinären „kardio-renalen“ Zentren befürwortet, in denen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und gleichzeitiger Niereninsuffizienz gemeinschaftlich betreut werden können. Im Regelfall ist die letzte mögliche Therapie solcher Patienten eine Nierenersatztherapie (Hämodialyse oder Bauchfelldialyse), die dann von nephrologischen Kollegen durchgeführt wird. An einigen universitären Zentren, wie z. B. der Universitätsklinik Aachen, wurden bereits gemeinsame Stationen zur Behandlung von Patienten mit kardio-renalem Syndrom eingeführt. Die Arbeitsgemeinschaft „Herz-Niere“ beider Gesellschaften hat dazu auch ein **Positionspapier** erarbeitet, welches wir Ihnen anliegend zukommen lassen.

Prof. Dr. K. Amann
Prof. Dr. M. D. Alscher
Prof. Dr. A. Kribben
Dr. T. Weinreich

Kuratorium:
Prof. Dr. A. Kribben
(Vorsitzender)

Geschäftsführer:
RA Tilo Hejhal

Bankverbindung
Deutsche Apotheker-
und Ärztebank

IBAN: [REDACTED]

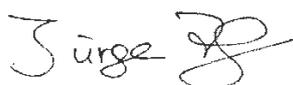
BIC: [REDACTED]

Steuernummer
[REDACTED]

Umsatzsteuer-
Identifikationsnummer
[REDACTED]

Wir sind uns sicher, dass die interdisziplinäre Betreuung solcher schwerstkranker Patienten einen hohen Stellenwert hat, da sie optimal vorhandene Ressourcen nutzt und bestmögliche Behandlungsergebnisse für die betroffenen Patienten erzielt. Wir hoffen deshalb, dass unsere Kommentare bzw. Vorschläge in Ihren Vorbericht eingebunden werden können, so dass der Nephrologie bei der Betreuung dieser Patienten der entsprechende Stellenwert zukommt.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. Jürgen Floege
Präsident der DGfN



Prof. Dr. Danilo Fliser
Sprecher ArGe Herz-Niere

Prof. Dr. Jan Galle
Pressesprecher DGfN



PD Dr. Georg Schlieper
ArGe Herz-Niere



Prof. Dr. Vedat Schwenger
ArGe Herz-Niere

A.1.4 – Deutscher Verband für Physiotherapie

Autoren:

- Böhle, Eckhardt
- Rädlein, Andrea

Deutscher Verband für
Physiotherapie (ZVK) e.V.

Geschäftsstelle Köln:
Postfach 21 02 80
50528 Köln
Telefon 02 21/98 10 27-0
Telefax 02 21/98 10 27-25

Anschrift für Paketsendungen:
Deutzer Freiheit 72-74
50679 Köln
info@physio-deutschland.de
www.physio-deutschland.de

Bankverbindung:
Sparkasse Köln Bonn
IBAN [REDACTED]
BIC [REDACTED]

St-Nr [REDACTED]
UST-ID [REDACTED]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Köln, den 7.08.2015

Stellungnahme zum Vorbericht [V14-01] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP chronische Herzinsuffizienz

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

zum o.g. Vorbericht möchte ich für den Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. wie folgt Stellung nehmen:

Die Literaturrecherche des IQWiG beschränkte sich auf Leitlinien. Evidenz, die (noch) nicht in Leitlinien abgebildet ist, konnte daher nicht berücksichtigt werden.

Im Ergebnis fanden dadurch physiotherapeutische Interventionen, für die gute Evidenz bei chronischer Herzinsuffizienz vorliegt, nicht Eingang in den Vorbericht. Hierbei handelt es sich um die Interventionen „inspiratorisches Muskeltraining“ und „Elektrostimulation“, insbesondere für PatientInnen mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz. Diese Interventionen sollten, kommt es zur Entwicklung eines DMPs für Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz, Berücksichtigung finden.

Details zur Evidenzlage entnehmen Sie bitte dem angefügten Dokument „Physiotherapeutische Behandlungsverfahren bei chronischer Herzinsuffizienz. Eine systematische Literaturrecherche“, die durch unser Kompetenzzentrum erstellt wurde.

Die in der Arbeit zitierten Originalarbeiten senden wir Ihnen umgehend zu.

Wir danken Ihnen im Voraus für die Berücksichtigung der Stellungnahme.

Mit freundlichen Grüßen



Andrea Rädlein
Vorsitzende

A.1.5 – Lundbeck GmbH

Autoren:

- Friede, Michael
- Janetzky, Wolfgang
- Kessel-Steffen, Markus

EINGEGANGEN
29. Juli 2015

**Stellungnahme der Lundbeck GmbH zum Vorbericht (vorläufige Bewertung)
„Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion
relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz“
(Auftrag V14-01; Version 1.0; Stand 06.07.2015)**

Zusammenfassung und Allgemeine Anmerkungen

Der vorliegende Vorbericht (vorläufige Bewertung) wurde im Auftrag des G-BA erstellt, um Empfehlungen für ein Disease Management Programm (DMP) Chronische Herzinsuffizienz zu geben. Hierzu wurden Leitlinien recherchiert und bewertet.

In den Abschnitten „4.4.3.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ und „A.3.4.3.1.1 Lebensstiländerung“ wurden potentielle Empfehlungen für das DMP in Zusammenhang mit Alkoholkonsum gegeben, in denen die in den Leitlinien vorgeschlagenen Therapieziele nicht vollständig wiedergegeben sind.

Nationale und internationale Leitlinien sehen in Zusammenhang mit Alkoholkonsum sowohl das Therapieziel der Alkoholabstinenz als auch das Therapieziel des reduzierten, moderaten Konsums vor. Bereits die Reduktion des Alkoholkonsums auf ein moderates Trinkniveau kann zu einer Schadensminimierung führen. Die Therapieziele sollen in Abstimmung mit dem Patienten individuell festgelegt werden.

Daher ist notwendig, bei den Empfehlungen des IQWiG in Ergänzung zum Therapieziel der Alkoholabstinenz auch das Therapieziel der deutlichen Alkoholreduktion auf ein moderates, niedriges Konsumniveau aufzunehmen. Diese Erweiterung reflektiert die nationalen und internationalen Empfehlungen in den Leitlinien.

Vorbericht (vorläufige Bewertung) „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz“
(Auftrag V14-01; Version 1.0; Stand 06.07.2015)

Anmerkungen zu den betreffenden Abschnitten im Vorbericht (vorläufige Bewertung)

Im vorliegenden Vorbericht (vorläufige Bewertung) sind in den Abschnitten „4.4.3.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen“ und „A.3.4.3.1.1 Lebensstiländerung“ folgende Ausführungen zum Alkoholkonsum mit dem angeblich ausschließlichen Ziel der Abstinenz gegeben, was die Empfehlungen der zugrunde liegenden Leitlinien nicht vollständig reflektiert.

Das IQWiG führt im vorliegenden Vorbericht (vorläufige Bewertung) folgendes aus:

- „4.4.3.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen Lebensstiländerung“

(Seite 11)

*„**Mehrere Leitlinien empfehlen, Patienten bei der Raucherentwöhnung zu unterstützen und eine Alkoholabstinenz bei früherem oder aktuellem exzessiven Trinkverhalten anzuraten** (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).“*

- „A.3.4.3.1.1 Lebensstiländerung“

(Seiten 69-70)

*„2 Leitlinien empfehlen eine Unterstützung der Raucherentwöhnung (CSNZ 2009 [GoR ↓, LoE ↓]; HFSA 2010 [GoR ↑, LoE ↓]). **Eine Leitlinie empfiehlt weiterhin eine Alkoholabstinenz bei früherem oder aktuellem exzessiven Trinkverhalten** (HFSA 2010 [GoR ↑, LoE ↓]).“*

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

Mehrere Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Raucherentwöhnung. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

Eine Leitlinie gibt mit hohen GoR eine Empfehlung zur Alkoholabstinenz.

Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.“

Vorbericht (vorläufige Bewertung) „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz“
 (Auftrag V14-01; Version 1.0; Stand 06.07.2015)

In der zitierten Leitlinie der Heart Failure Society of America (HFSA 2010) ist neben der Abstinenz für bestimmte Patientengruppen auch eine Reduktion des Konsums auf moderates Niveau als Therapieziel ausgewiesen. Als Empfehlung für den moderaten Konsum sind für Männer Höchstmengen pro Tag von ≤ 2 Standardgetränken und für Frauen von ≤ 1 Standardgetränk empfohlen.

- Section 6: Nonpharmacologic Management and Health Care Maintenance in Patients With Chronic Heart Failure

- Recommendations for Routine Health Care Maintenance

(Seiten 485-486)

*“6.13 It is recommended that patients with HF be advised to stop smoking and to **limit alcohol consumption to ≤ 2 standard drinks per day in men or ≤ 1 standard drink per day in women.** Patients suspected of having an alcohol-induced cardiomyopathy should be advised to abstain from alcohol consumption. Patients suspected of using illicit drugs should be counseled to discontinue such use. (Strength of Evidence = B)”*

Die Reduktion des Alkoholkonsums als zweckmäßiges Ziel ist auch in der deutschen „Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK“ (NVL Chronische KHK, 3. Auflage, Version 1, 2014) empfohlen.

- Lebensstil: Ernährung, Rauchen, Training, Gewicht
Ernährung
(Seiten 45-46)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-14</p> <p>„Moderater Alkoholgenuss ist – sofern keine Kontraindikationen existieren – in Grenzen erlaubt: Männer < 30 g/Tag, Frauen < 20 g/Tag (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Branntwein 32-50). Alkoholgenuss soll mit dem Arzt besprochen werden.“</p>	<p>↑↑</p>

In der NVL Chronische KHK (2014) ist diese Empfehlung damit begründet, dass moderater Alkoholkonsum zu keiner Erhöhung kardiovaskulärer Risiken führt (NVL Chronische KHK, 2014: Seite 99):

- **Alkohol**
Begründung zu 10-14
„Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist **moderater Alkoholkonsum** nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden [354]. Bei höherem Alkoholkonsum (> 30 g/Tag) nimmt das Gesamtrisiko jedoch zu [362-370]. Daher wird eine Reduktion des Alkoholkonsums für Männer auf < 30 g/Tag und für Frauen < 20 g/Tag empfohlen (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier: 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Branntwein 32-50) [115].“

Vorbericht (vorläufige Bewertung) „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz“
(Auftrag V14-01; Version 1.0; Stand 06.07.2015)

Auch in der z.Z. in der Überprüfung stehenden deutschen „Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz“ (NVL Chronische Herzinsuffizienz, 1. Auflage, Version 7, 2009) sind relevante Aussagen zum Alkoholkonsum enthalten. Obgleich diese NVL z.Z. abgelaufen ist, können wichtige Empfehlungen zum Alkoholkonsum entnommen werden, da diese die Aussagen der NVL Chronische KHK (2014) bzw. HFSA (2010) belegen.

- Modifikation des Lebensstils
(Seiten 33-34)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-8 <i>„Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, die nicht auf einer alkoholtoxischen Kardiomyopathie beruht, sollte empfohlen werden, Alkohol nur in geringen Mengen zu konsumieren.“</i>	

In den Hintergrundinformationen (NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2009: Seite 85) ist die Empfehlung des reduzierten Alkoholkonsums erläutert:

- *„Beobachtungsstudien geben Grund zur Annahme, dass sich bei Patienten mit alkoholtoxischer Kardiomyopathie durch Alkoholkarenz aber auch **eingeschränkten Alkoholkonsum** die kardiale Funktion bessern kann [12; 166-168]. Als risikoarme Konsummuster in Bezug auf allgemeine Gesundheitsschäden gelten bei Frauen ein Konsum von 12 g reinem Alkohol/Tag (entspricht einem Standardgetränk*) und bei Männern ein Konsum von 24 g reinem Alkohol (entspricht zwei Standardgetränken*) [169].*

* Ein Standardgetränk entspricht folgenden Mengen:

- Bier (330 ml, ca. 5 %);
- Spirituosen (40 ml, ca. 40 % (Whisky, Gin, Wodka, Obstler, usw.));
- Wein oder Sekt (140 ml, 12 %);
- Likör oder Aperitif (70 ml, 25 %).“

Vorbericht (vorläufige Bewertung) „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz“
(Auftrag V14-01; Version 1.0; Stand 06.07.2015)

Fazit und Empfehlung

Die im vorliegenden Vorbericht (vorläufige Bewertung) aufgeführten Empfehlungen zum Alkoholkonsum sollen die in den Leitlinien aufgeführten Therapieziele der Abstinenz sowie des moderaten Konsums aufnehmen. Die Therapieziele sollen in Abstimmung mit dem Patienten individuell festgelegt werden.

A.1.6 – Medtronic GmbH

Autoren:

- Frisch, Wolfgang
- Witthohn, Andreas

Medtronic GmbH • Postfach 1444 • 40639 Meerbusch

Per Einschreiben
 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Meerbusch, 27. Juli 2015

-IQWiG Stellungnahme zum
 Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
 Im Mediapark 8
 50670 Köln

Vorab per eMail an:
 berichte@iqwig.de

Vorbericht <V14-01>

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

EINGEGANGEN
 28. Juli 2015

Stellungnahme zu [V14-01] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronische Herzinsuffizienz

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

zu Ihrer systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung für das Disease Management Program (DMP) chronische Herzinsuffizienz nehmen wir, wie folgt, Stellung:

ad 4.4.3.3 Interventionelle Maßnahmen

Die Indikationen für eine Schrittmacher-, Defibrillator- oder CRT-Therapie sind entsprechend den vorhandenen Leitlinien korrekt dargestellt. Die Aussage „Bei der Indikationsstellung für eine CRT sollte gemäß den Leitlinien auch die Indikation für einen Schrittmacher geprüft werden. Patienten, bei denen eine CRT, nicht aber die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators indiziert ist, sollten mit einem Kombinationsgerät mit Schrittmacherfunktion (CRT-P) versorgt werden (Empfehlung potenziell DMP-relevant).“ ist allerdings nicht nachvollziehbar und erscheint nicht plausibel. Wir bitten diese Darstellung nochmals zu überprüfen. Bei Patienten bei denen bereits eine Defibrillatorindikation gestellt wurde, macht es wenig Sinn hier noch eine Schrittmacherindikation zu prüfen, da der implantierte Defibrillator auch gegebenenfalls die erforderlichen Schrittmacherfunktionen sicherstellt. Wenn keine Indikation für einen Defibrillator gestellt wird, sollte es selbstverständlich sein, dass dann ein CRT-P implantiert wird.

In diesem Abschnitt sollte folgendes ergänzt werden:

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollten bei gegebener Indikation Aggregate implantiert werden, die zusätzlich eine Überwachung dieser Grunderkrankung zum Beispiel durch Impedanzmessung zur Lungenwassermessung (z.B. OptiVol®) ermöglichen. Nachweislich werden dadurch herzinsuffizienzbedingte (Re-)Hospitalisierungen vermieden (*).



Medtronic

ad 4.4.4 Monitoring

Das in Ihrem Bericht beschriebene erforderliche Monitoring erachten wir als vollkommen richtig. Die Adhärenz zu diesem Monitoring wird nachweislich durch die telemetrische Durchführung des Monitorings erheblich verbessert (**).

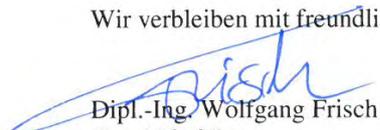
Unter diesem Punkt ist außerdem zu ergänzen, dass das erforderliche Monitoring bei Trägern von kardialen Implantaten nach der vorhandenen Evidenz (***) z. B. aktuelle HRS (Heart Rhythm Society)-Leitlinien, Literatur siehe Anhang) als Standard of Care telemedizinisch erbracht werden sollte. So wurde nachgewiesen, dass die Überlebenschancen von telemetrisch überwachten Patienten signifikant gesteigert wird (**), ebenso wie der Patientenkomfort.

Die Patienten profitieren vor allem von einem schnelleren Eingreifen in die Therapie, sobald dieses erforderlich wird (**). Etwaige Nebenwirkungen, wie beispielsweise inadäquate Schocks bei einer Defibrillatorbehandlung einer implantatbasierten Therapie werden schneller erkannt und werden dadurch signifikant gesenkt (**).

Zudem führt der Einsatz telemedizinischer Techniken zu einer Reduzierung von Hospitalisationsraten, kürzeren Verweildauern (**), verringerten Arztbesuchen und verringerten Notfallbehandlungen (**). Auch die Dauer der notwendigen Nachsorgen wird durch die telemedizinische Anwendung reduziert (**). Einige Studien weisen neben den medizinischen Benefizen auch auf die geringeren Kosten der telemetrischen Nachsorgen hin (**).

Wir raten daher aufgrund der in Ihrem Bericht unter Punkt 4.4.4 geschilderten Evidenzlage, die telemedizinische Nachsorge von herzinsuffizienten Implantatträgern als Standard zu empfehlen.

Wir verbleiben mit freundlichen Grüßen


Dipl.-Ing. Wolfgang Frisch
Geschäftsführer


Dr. med. Andreas Witthohn
Senior Reimbursement Manager

A.1.7 – Novartis Pharma GmbH

Autoren:

- Dworak, Markus
- Hupfer, Stephan
- Wasmuth, Timo
- Färber, Lothar

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zu: „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP chronische Herzinsuffizienz; Vorbericht; Auftrag: V14-01; Version: 1.0, Stand: 06.07.2015“

Autoren: Dr. Markus Dworak, Dr. Stephan Hupfer, Dr. Timo Wasmuth, Prof. Dr. Lothar Färber
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg

Die Novartis Pharma GmbH nimmt wie folgt zum Vorbericht Stellung:

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

Auch wenn die Methodendiskussion Teil des vorläufigen Berichtsplanes war, erweist sich das in den Abschnitten 3 bzw. A.2.1.4 beschriebene Vorgehen in einzelnen Punkten in der praktischen Umsetzung im Vorbericht als problematisch. Dies betrifft vor allem die Kategorisierung „keine DMP-Relevanz“ von Leitlinienempfehlungen. Durch die strikte formale Umsetzung einer Bewertung nur aufgrund der Kriterien GoR (Grade of Recommendation) und LoE (Level of Evidence) kommt es zu Schlussfolgerungen, die unter Betrachtung der konkreten Versorgungssituation nicht plausibel sind. Unklar und unbegründet bleibt auch, warum vom IQWiG gegenüber dem Vorläufigen Berichtsplan an diesem Kriterium Veränderungen vorgenommen wurden, obwohl keine der Stellungnahmen dies thematisiert hat. Durch die Veränderung wurde es erleichtert, entsprechende Evidenz auszuschließen. Gerade bei Fragestellungen, bei denen es nur eine eingeschränkte Evidenz gibt, führt die gewählte hohe Hürde dazu, dass die bestverfügbare Evidenz gar nicht im DMP berücksichtigt wird. Das DMP sollte entsprechend Abschnitt 1 des Vorberichts auf Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin beruhen. Patienten erhielten im DMP eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Erkrankungen soweit wie möglich verhindern und die Lebensqualität verbessern soll. Liegt zu speziellen Fragestellungen nur eine eingeschränkte Evidenz vor, führt die Zensurierung der bestverfügbaren Evidenz bei diesen Sachverhalten dazu, dass am Ende gar keine DMP-relevanten Empfehlungen übrigbleiben. Es ist wahrscheinlich, dass betroffene Patienten eher davon profitieren würden, wenn bei komplexen Krankheitsbildern im DMP nach der bestverfügbaren Evidenz behandelt würde, als gar keine Informationen zur Behandlung im DMP zur Verfügung zu stellen. Insgesamt ergibt sich aus dem im Vorbericht gewählten Vorgehen, dass die isolierte Betrachtung von GoR und LoE als alleinige Faktoren nicht zielführend ist. Eine Bewertung, ob eine Empfehlung DMP-relevant ist oder nicht, kann nur unter Berücksichtigung des Gesamtversorgungskontextes erfolgen. Da die Schlussfolgerungen innerhalb des Berichtes, ob eine Empfehlung DMP-relevant sei oder nicht offensichtlich nicht unter Berücksichtigung dieses Kontextes gezogen wurden, ist die unmittelbare Übernahme der Schlussfolgerungen, ohne dass dies nachgeholt wird, damit grundsätzlich in Frage zu stellen. Auf hiervon betroffene Themenpunkte soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

S. 30, Abschnitt Aussagen der Leitlinien ohne Empfehlungscharakter

Im Abschnitt 4.4.2 (S. 10) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Bestimmung des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Diagnosestellung DMP-relevant sei. Im Abschnitt 5 kommt das IQWiG dagegen zu dem Schluss, dass die Klassifikationssysteme zur Einordnung des Schweregrades entsprechend der American Heart Association und der New York Heart Association

jedoch keine Empfehlungen darstellten. Sie werden damit „in der Synthese nicht als für eine DMP-Richtlinie relevante Aspekte eingestuft“. Es bleibt unklar, wie der Schweregrad bei der Diagnosestellung im DMP dokumentiert werden kann, wenn nicht auf diese etablierten Klassifikationssysteme zugegriffen wird. Auch wenn die Klassifizierungen an sich keine Empfehlungen darstellen, so sind sie doch als Teil der Diagnostik im Rahmen eines DMP relevant, zu berücksichtigen und zu erheben.

S. 74, Abschnitt Therapie mit ACE-Hemmern, Beurteilung der Relevanz für ein DMP

Im Abschnitt 3 (S. 4) ist bei der Bestimmung der Zielpopulation der Leitliniensynopse die „diastolische Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion“ explizit genannt. Im Gegensatz zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion liegen bei der erhaltenen Ejektionsfraktion bisher keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor, die z.B. eine Reduktion der Mortalität zeigen konnten. Entsprechende Studien waren negativ (Miller, 2015). Die Mortalität ist allerdings ähnlich hoch wie bei der erhaltenen Ejektionsfraktion, so dass der Behandlung dieses komplexen Krankheitsbildes eine besondere Bedeutung zukommt (Basaraba, 2015). Auf Seite 74 werden die Empfehlungen zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz mit Begleiterkrankungen aufgrund der niedrigen GoR Empfehlungen als nicht DMP-relevant bewertet. Bei der Extraktion von Empfehlungen zur diastolischen Herzinsuffizienz sollte die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden, um der Zielpopulation gerecht zu werden.

S. 75, Abschnitt Spezielle Empfehlungen zu ACE-Hemmern in Kombination mit anderen Medikamenten, Beurteilung der DMP-Relevanz im Zusammenhang mit S. 78, Abschnitt Spezielle Empfehlungen zu Betablockern in Kombination mit anderen Medikamenten, Beurteilung der DMP-Relevanz

Auf Seite 75 wird beschrieben, dass mehrere Leitlinien mit mehrheitlich hohem GoR empfehlen würden, symptomatische Herzinsuffizienzpatienten mit einer Kombination aus ACE-Hemmern und Betablockern zu behandeln. Dies sei DMP-relevant. Auf Seite 78 wird die inverse Situation, die Kombination von Betablockern mit anderen Medikamenten, beschrieben. Hier wird dagegen geschlossen, dass die Kombination aus ACE-Hemmern und Betablockern bei symptomatischen Patienten mit Linksherzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 40%) nur mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen versehen sei. Dies sei nur potentiell DMP-relevant. Es ist nicht plausibel, wie sich bei der symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz gegenüber der Bewertung auf S. 75 eine unterschiedliche Empfehlung mit unterschiedlicher DMP-Relevanz ergeben kann, da unter anderem die gleichen zwei Leitlinien zu diesem Thema herangezogen werden (ESC 2012 und NICE 2010). Die an den beiden Stellen gezogenen Schlussfolgerungen des IQWiG können daher nicht voneinander abweichen und müssten aus der Versorgungsperspektive in der gleichen DMP-Relevanz resultieren.

S. 86 Abschnitt Therapie mit Herzglykosiden, Bewertung der DMP-Relevanz

An dieser Stelle wird beschrieben, dass die Empfehlungen zur Therapie mit Digitoxin aufgrund des niedrigen GoR nicht DMP-relevant seien. Hier ist zu berücksichtigen, was die Grundlage der niedrigen GoR ist. So weisen Herzglykoside eine geringe therapeutische Breite auf und wurden vom G-BA auf die Substitutionsausschlussliste aufgenommen (G-BA, 2014). Sollte der niedrige GoR daher aus dem ungünstigeren Nutzen/Risiko-Verhältnis resultieren, so ist diese Information DMP-relevant.

S. 86 Abschnitt Therapie mit Herzglykosiden, Bewertung der DMP-Relevanz

An gleicher Stelle wird auch der Einsatz von Digitoxin bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nicht empfohlen. Dies sei nicht DMP-relevant. Auch hier zeigt sich wieder die mangelnde Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz bei der diastolischen Herzinsuffizienz.

S. 90 Therapie mit Antiarrhythmika, Beurteilung der DMP-Relevanz

Auf Seite 90 wird eine Empfehlung mehrerer Leitlinien zum Einsatz von Kalziumantagonisten bei der diastolischen Herzinsuffizienz für nicht DMP-relevant erachtet. Auch dies ist wieder Folge der mangelnden Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz bei der diastolischen Herzinsuffizienz.

S. 92 Abschnitt Kombinationstherapie mit Isosorbiddinitrat / Hydralazin, Beurteilung der DMP-Relevanz

Auf Seite 92 werden die Empfehlungen zum Einsatz von Isosorbiddinitrat und Hydralazin bei Versagen der Standardmedikation oder Unverträglichkeit sowohl gegenüber ACE-Hemmern als auch AT1-Rezeptorantagonisten als nicht DMP-relevant eingestuft, da mehrere Leitlinien nur mit niedrigem GoR Empfehlungen dazu aussprechen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Informationen zu solchen Konstellationen im DMP nicht relevant wären.

S. 123 Abschnitt Koronare Herzkrankheit, Beurteilung der DMP-Relevanz

An dieser Stelle werden die Empfehlungen zur Anwendung von Nitratpräparaten bei pektanginösen Beschwerden und erhaltener Auswurfraction als nicht DMP-relevant klassifiziert, da nur eine Empfehlung mit niedrigem GoR vorliegt. Auch hier gilt wieder die mangelnde Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz bei der diastolischen Herzinsuffizienz.

S. 125 Abschnitt Hypertonie, Beurteilung der DMP-Relevanz

Auf Seite 125 erfolgt die Einschätzung, dass Blutdruckkontrollen bei Herzinsuffizienzpatienten mit Hypertonie entsprechend der jeweiligen Leitlinien nur potentiell DMP-relevant seien. Im nächsten Abschnitt wird jedoch beschrieben, dass eine Behandlung nach den gängigen Hypertonie-Leitlinien DMP-relevant sei. Es bleibt unklar, wie eine leitliniengerechte Behandlung des Hypertonus erfolgen soll, wenn die Blutdruckkontrollen aber evtl. nicht DMP-relevant sein könnten. Zusätzlich ist festzustellen, dass die Hypotonie eine Nebenwirkung fast aller in der Therapie der Herzinsuffizienz einzusetzenden Medikamente ist. Diese Nebenwirkung ist ohne eine regelmäßige Blutdruckmessung erst an Hand von klinischen Symptomen wie Synkopen festzustellen. An dieser Stelle zeigt sich erneut, dass die Klassifizierung nach GoR und LoE ohne Berücksichtigung des medizinischen Kontext nicht zielführend ist. Wenn eine Hypertoniebehandlung erfolgt, dann ist dies nur mit einer entsprechenden Blutdruckkontrolle sinnvoll. Beide Empfehlungen müssen daher DMP-relevant sein.

3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Wie das IQWiG im Vorbericht im Abschnitt 3 beschreibt, endete der Recherchezeitraum mit dem Dezember 2014. Im Januar 2015 erschien ein Update zur Herzinsuffizienz-Leitlinie der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Moe, 2015). Da neun Leitlinien der CCS im Vorbericht eingeschlossen wurden, sollte diese Leitlinie auch auf ihre Relevanz hin evaluiert und in der Folge entsprechend berücksichtigt werden.

Auf Seite 138 führt das IQWiG ferner an, dass Leitlinien nicht immer den aktuellsten Stand der Evidenz abbilden können und dadurch auch Recherchen nach entsprechender Primärliteratur erforderlich sein können. Explizit wird hier auch auf LCZ696 verwiesen. Die oben genannte Leitlinie der CCS spricht eine „conditional recommendation“ für den Einsatz von LCZ696 bei der Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 40 % aus. Darüber hinaus stellen wir im Rahmen der Stellungnahme entsprechende Primärliteratur zu LCZ696 zur Verfügung (McMurray 2013; McMurray 2014a; McMurray 2014b; McMurray 2015; Packer 2015; Desai 2015).

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

Wir verweisen auf unsere Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan: In dieser hatten wir vorgeschlagen, dass die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie im Rahmen von DMPs einbezogen werden sollten. Auf diese Weise kann vermieden werden, dass Therapien mit einem Zusatznutzen nur mit Verzug in DMPs integriert werden, da sie erst mit einer Aktualisierung der Leitlinien dort aufgenommen werden. Dies wäre an den G-BA als Auftraggeber heranzutragen.

Literaturverzeichnis

Basaraba JE, Barry AR. Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy*. 2015 Apr;35(4):351-60. doi: 10.1002/phar.1556.

Desai AS et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015 May 28. pii: ehv186. [Epub ahead of print]

G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche) vom 18. September 2014 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2952/2014-09-18_AM-RL-VII_AbschnittM_Substitutionsausschluss_TrG.pdf (zuletzt abgerufen am 20.07.2015)

Moe GW et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. 2015 Jan;31(1):3-16. doi: 10.1016/j.cjca.2014.10.022. Epub 2014 Dec 19

McMurray JJ et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep;15(9):1062-73. doi: 10.1093/eurjhf/hft052. Epub 2013 Apr 5.

McMurray JJ et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2014a Jul;16(7):817-25. doi: 10.1002/ejhf.115. Epub 2014 Jun 3.

McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014b Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30.

McMurray JJ et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J*. 2015 Feb 14;36(7):434-9.

Miller RJ, Howlett JG. Evolving role for mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jan 8. [Epub ahead of print]

Packer M. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):54-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748. Epub 2014 Nov 17.

A.1.8 – Selbsthilfe-Initiative HFI e. V.

Autoren:

- Werner, Karl-Gustav



**HFI e.V.
Selbsthilfe-Initiative**

**Kreislauf-Stoffwechsel-
Atemwege**

Cloppenburger Weg 36
D-40468 Düsseldorf
Postfach 30 04 40
D-40404 Düsseldorf
Tel. 0211 59 21 27
Fax 0211 59 24 94
www.hf-initiative.org
duessel@hf-initiative.org

HFI, Postfach 30 04 40, D-40404 Düsseldorf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Bewertung)
Auftrag : V14-01 Version 01 Stand 06.07.2015
Professor Dr. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

10.08.2015

Per E-Mail
berichte@iqwig.de

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Bewertung)
Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz
(Stand 06.07.2015, Auftrag V14-01, Version 1.0)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Selbsthilfe-Initiative HFI e. V. nimmt zum oben genannten Vorbericht wie folgt Stellung.

Dem Ziel einer Verbesserung der Versorgungsrealität werden die auf der Auswertung weltweiter evidenzbasierter Studien beruhenden Leitlinien in zwei für den Behandlungserfolg wesentlichen national zu regulierenden Bereichen nicht gerecht. Es sind die sektorenübergreifende Qualitätssicherung und die telemedizinische Versorgung.

Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz haben in den vergangenen Jahren in Deutschland stetig zugenommen. Es wird geschätzt, dass in Deutschland bis zu 2 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden und jährlich 200000 bis 300000 Patienten neu hinzu kommen. Nach den verfügbaren Angaben des Statistischen Bundesamts wurden 2013 396380 Patienten, etwa ein Fünftel der an Herzinsuffizienz Erkrankten, vollstationär behandelt. Die Todesfälle werden für den gleichen Zeitraum mit 45815 Personen angegeben.

Sektorenübergreifende Qualitätssicherung

Die Vermeidung von Krankenhausaufnahmen ist als Therapieziel eines DMPs weder bei der Behandlung von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz noch bei der medikamentösen Behandlung benannt. Auch die Rehospitalisierung durch zum Beispiel fehlenden Arztkontakt und durch die Nichtübereinstimmung von für den Akutverlauf gerechtfertigte Medikation mit der chronisch weiter zu führenden Medikation ist nicht thematisiert. Arzneimittel, die nach § 21 Absatz 2 Ziffer 6 Arzneimittelgesetz im Rahmen des Härtefallprogramms (Compassionate Use) kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur

Vorstand: Vors.: Gundula Scheel, Dr. phil. Karl-Gustav Werner
Leitungsteam Gisela Beckmann, Marian Wysinski, Rainer Zurkowsky
Amtsgericht Düsseldorf VR 6698, Finanzamt Düsseldorf-Nord Steuer-Nr. [REDACTED]
Postbank Essen Kto. [REDACTED] BLZ [REDACTED] IBAN [REDACTED] BIC [REDACTED]

Verfügung gestellt werden, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können und in evidenzbasierten Studien eine reduzierte Hospitalisierung nachgewiesen haben, sollten im Vorbericht berücksichtigt werden.

Die notwendige Verbesserung der Zusammenarbeit von Hausärzten einschließlich der Pflegekräfte, niedergelassenen Kardiologen und stationärer Versorgung, insbesondere des Umfangs der vollstationären Behandlung sollte durch eine im DMP fest zu schreibende und im Sozialgesetzbuch V vorgesehene sektorenübergreifende Qualitätssicherung sicher gestellt werden.

Telemedizin

Zur Telemedizin sollte der Vorbericht Aussagen treffen. Die ärztliche Direktorin des Herzzentrums Dresden Frau Professorin Dr. med. Ruth H. Strasser berichtet in der Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 2. Juli 2015, wonach die Sterblichkeit bei Patienten mit Herzschwäche dank des Einsatzes von Telemedizin „spürbar“ habe gesenkt werden können. Das in Dresden mit 10 Millionen Euro geförderte „CCS Telehealth Ostsachsen“ in der Trägerschaft einer Gesellschaft des Universitätsklinikums Dresden und der Telekom führt die häusliche Betreuung von Herzinsuffizienz-Patienten durch sogenannte Telenurses und Fallmanager durch. Die Telenurses überwachen täglich die Gesundheitsdaten ihrer Patienten und schalten im Zweifelsfall einen Arzt ein. Dieses Beispiel zeigt die Notwendigkeit einer Aufnahme der Telemedizin in den Vorbericht.

Es wird auf zwei Veröffentlichungen hingewiesen:

Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Weiss G: Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure. A systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2015 und

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, et al: Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality in patients with systolic heart failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. Circ Heart Fail 2012; %:25-35

Auf zwei weitere Studien zum Implantat-basierten Telemonitoring soll hingewiesen werden: Hindricks G, Taborsky M, Glikson, et al.: Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (In-Time) A randomized controlled trial: Lancet 2014

Die Studie zeigt die Verbesserung klinischer Endpunkte durch ein CRT-gestütztes Telemonitoring.

Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al.: Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: Randomized controlled trial. Lancet 2011

Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al.: Wireless pulmonary artery monitoring guides management to reduce the compensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2014

Es wird gebeten, sektorenübergreifende Qualitätssicherung und Telemedizin in den Vorbericht aufzunehmen. Für das sektorenübergreifende QS-Verfahren liegt bereits ein erstes kardiologisches Programm vor, das vom GKV-SV auf der 7.

Qualitätssicherungskonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2015 in Berlin vorgestellt wird.

Für Rückfragen steht die Selbsthilfe-Initiative HFI e. V. gerne zur Verfügung.
Dr. phil. Karl-Gustav Werner, Vorstand

A.1.9 – Universitätsmedizin Göttingen

Autoren:

- Anker, Stefan

Universitätsmedizin Göttingen, D-37099 Göttingen, Germany
Innovative Clinical Trials, Dept. of Cardiology & Pneumology – Prof. Stefan Anker, MD PhD

Zentrum Innere Medizin, Herzzentrum
Innovative Clinical Trials
Abteilung für Kardiologie & Pneumologie
Prof. Dr. Dr. Stefan Anker

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V14-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Briefpost
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen **Adresse**
0551 / [REDACTED] **Telefon**
[REDACTED]@cachexia.de **E-Mail**

Göttingen, 07.08.2015

Betreff: Stellungnahme zur Systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

Bei der Recherche wurden einige Leitlinien in Betracht gezogen die z.B. noch aus dem Jahr 2009 stammen (American College of Cardiology Foundation 2009 bzw. Canadian Cardiovascular Society 2009). Diese können aufgrund des in der Zwischenzeit erzielten Kenntnisstandes nicht mehr auf höchstem Niveau sein. Leider fehlt auch die Berücksichtigung einer Studien die Ende August 2014 online veröffentlicht wurde (CONFIRM-HF, Ponikowski et al. EHJ 2015). Die Daten der CONFIRM-HF sind besonders wichtig, da sie die Ergebnisse der FAIR-HF Studie (Anker et al., NEJM 2009) validieren. In einer Reihe von Leitlinien aus den Jahren 2014 und davor können die Ergebnisse von CONFIRM-HF noch keinen Eingang gefunden haben.

Ich möchte noch darauf hinweisen, dass die 2009 Leitlinie Herzinsuffizienz aus Kanada in 2014 aktualisiert wurde („The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications“). Auch die Leitlinie der Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSNZ) von 2009 wurde inzwischen aktualisiert („Update Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. Updated July 2011“ – Krum, 2011).

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Im Folgenden werden Hintergründe sowie relevante Studien zu Eisenmangel und dessen Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz-Patienten erläutert.

Epidemiologie, Pathophysiologie & Prognose

In Deutschland leiden ca. 1,6 Millionen Patienten an einer chronischen Herzinsuffizienz (Institut für Medizinische Statistik, 1999). Multiorganversagen, Komorbiditäten und häufige Hospitalisierungen

verschlechtern die Lebensqualität und Prognose dieser Patienten. Etwa zwei Jahre nach der ersten Hospitalisierung versterben 50%, nach sechs Jahren 70 bis 80% der Patienten (Croft, 1999). Ungefähr die Hälfte (50%) der Betroffenen weisen zusätzlich eine Anämie auf (Wexler, 2004) und in 57-73% der Fälle ist die Anämie auf einen Eisenmangel zurückzuführen (Jankowska, 2010 & 2013; Nanas, 2006). Bei 30-40% der Patienten mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz ohne Anämie liegt auch ein Eisenmangel vor (Jankowska, 2010 & 2013).

Es liegen einige Resultate zu Prävalenz der Eisenmangel/-anämie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von amerikanischen und polnischen Forschungsgruppen vor (Jankowska, 2010; Ezekowitz, 2003); Daten zur Prävalenz des Eisenmangels, mit oder ohne Anämie, in der deutschen Bevölkerung werden erst erhoben, jedoch geht man von einer ähnlichen Prävalenz (ca. 30%) wie in den oben genannten Ländern aus. In absoluten Zahlen, ist die Menge der Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie 3-4x häufiger größer als die Menge der Patienten mit Eisenmangel und mit Anämie (Jankowska, 2013 & von Haehling S, 2015).

Die Ursachen für das Auftreten von Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind vielfältig, z.B. können Resorptionsstörungen im Darm, chronischer Blutverlust, Hämodilution, Nierenfunktionsstörung, veränderte Reaktion des Knochenmarks auf Erythropoetin und/oder funktioneller Eisenmangel im Rahmen einer chronischen Erkrankung dazu beitragen. Durch den Eisenmangel sinken die Sauerstoffbereitstellung und damit die körperliche Belastbarkeit, denn Eisenmangel hat – neben seiner Bedeutung für die Erythropoese – eine Abnahme der Aktivität aerober Enzyme zur Folge, wodurch die oxidative Phosphorylierung und konsekutiv die Sauerstoffverwertung behindert werden. Dies führt ebenfalls zu einer Verringerung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (Peak-VO₂) und der 6-Minuten-Gehstrecke als wichtigsten Parametern der Belastungstoleranz und verminderter Leistungsfähigkeit. In einer Studie von Grzeslo (2007) korrelierte die Abnahme des Peak-VO₂ mit steigender Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors ($p < 0,01$) und sinkender Transferrinsättigung ($p < 0,001$).

Das Vorliegen einer Anämie beeinflusst die Prognose des Patienten ungünstig. Wesentlich bedeutender als Anämie ist aber Eisenmangel als Prognosefaktor. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Eisenmangel prognostisch mit Tod und kardiovaskulären Hospitalisierungen assoziiert ist, unabhängig vom Vorhandensein von Anämie (Okonko, 2011; Jankowska, 2013; Klip, 2013). Eisenmangel ist negativ prognostisch auch wenn keine Anämie vorliegt, aber wenn Eisenmangel nicht vorhanden ist, dann ist Anämie alleine nicht prognostisch (Okonko, 2011; Klip, 2013).

Therapie von Eisenmangel & klinische Effekte aus Therapiestudien

Die Korrektur des Eisenmangels und das Auffüllen der Eisenspeicher sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz klinisch sehr relevant. Den vorliegenden Daten zufolge, bessern sich die Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Symptomatik von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz unabhängig vom Anämie-Status (Toblli, 2007; Okonko, 2008; Anker, 2009; Gonzalez-Costello, 2010; Ponikowski, 2015).

Die erwähnte CONFIRM-HF-Studie (Ponikowski, 2015) ist von besonderer Bedeutung, da dort die Ergebnisse der FAIR-HF-Studie (Anker, 2009) durch Ergebnisreproduktion unabhängig validiert und die Evidenz des Nutzens auf einen verlängerten Zeitraum von 12 Monaten ausgedehnt wurde.

FAIR-HF (Anker, 2009) war eine doppelblinde, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studie bei 459 Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) und Eisenmangel (mit und ohne Anämie). Diese wurden 2:1 randomisiert und entweder mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®, 200 mg i.v.) oder Kochsalzlösung behandelt. Die intravenöse Therapie erfolgte wöchentlich bis zur Auffüllung der Eisenspeicher (Korrekturphase – Mediandosis: 1000mg) und danach bis zur 24. Woche monatlich (Erhaltungsphase – Mediandosis: 1000mg). Als primäre Endpunkte der Studie wurden der „Self-Reported Patient Global Assessment“ (PGA) und die NYHA-Klasse in der 24. Studienwoche (adjustiert hinsichtlich der Baseline der NYHA-Klasse) definiert. Unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer Anämie, d.h. auch Patienten mit einem Eisenmangel ohne Anämie, führte die Behandlung mit Eisencarboxymaltose zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Symptomatik und Lebensqualität der Herzinsuffizienz-Patienten gegenüber Placebo, bei einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil.

Für chronische Herzinsuffizienz-Patienten, die zugleich eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, stellt ein Eisenmangel einen besonderen Risikofaktor für kardiale Komplikationen dar, denn chronische Herzinsuffizienz, Eisenmangel und Niereninsuffizienz (CKD) verstärken sich gegenseitig und resultieren zugleich in einem chronischen Entzündungszustand (Khan, 2006).

Auch hier zeigten die Resultate der FAIR-HF-Studie, dass bei Patienten mit gleichzeitiger Herz- und Niereninsuffizienz die intravenöse Korrektur des Eisenmangels mit Eisencarboxymaltose innerhalb von vier Wochen zu einer Funktions-Verbesserung beider betroffenen Organe führte. Nach 24 Wochen zeichnete sich eine Verbesserung der eGFR bei mit Eisencarboxymaltose versus mit Placebo behandelten Patienten um 3 mL/min/1.73m² ab (p<0.04 – Ponikowski, EJHF 2015). Anhand standardisierter Fragebögen konnte zudem belegt werden, dass bereits nach 4 Wochen die Patienten mit der Korrektur des Eisenmangels die Verbesserung der Symptomatik, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität spürten.

In CONFIRM-HF (Ponikowski, EHJ 2015) war eine doppelblinde, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studie bei 459 Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) und Eisenmangel (mit und ohne Anämie). Patienten wurden 1:1 randomisiert und entweder mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®, Therapie mit 500-1000mg-Dosen nach aktuellem genehmigtem Therapieschema) oder Kochsalzlösung behandelt. Der primärer Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Baseline und Woche 24, aber die Studie lief insgesamt 12 Monate, um die längerfristigen klinischen Effekte und Sicherheitsergebnisse analysieren zu können. Die Studie hat eine klinisch relevante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke bei 6 Monaten um 33±11m (p=0,002) zeigen können.

Außerdem wurden signifikante Verbesserungen der NYHA-Klasse (Symptome), Lebensqualität (KCCQ-Fragebogen) gegenüber Placebo festgestellt. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant auch zum Zeitpunkt 12 Monate für die 6-Minuten-Gehstrecke, PGA-Score und NYHA-Klasse (alle p<0,001) und den Fatigue-Score (p=0,002).

Klinisch besonders wichtig ist, dass der prospektiv analysierte sekundäre Endpunkt zur Hospitalisierungsrate wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz, bei Patienten mit Eisencarboxymaltose-Therapie stark um >50% im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt gefunden wurde (HR 0,39 [95%CI 0,19–0,82]).

Neue Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten

Inzwischen wurden mehrere Meta-Analysen zu publizierten Daten veröffentlicht, die alle zeigen, dass Therapie mit Eisencarboxymaltose oder Eisensukrose zu einer Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz und wegen kardiovaskulärer Ereignisse führt mit und ohne Adjustierung auf aufgetretene Todesfälle (Kapoor, 2013; Qian, 2015). In diesen Studien betrug die errechnete Eventreduktion mindestens 35-40% für den gemeinsamen Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung und kardiovaskulärer Tod.

Wie haben kürzlich eine Meta-Analyse von 4 Studien, die Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Plazebo getestet haben, auf der Basis individueller Patientendaten durchgeführt. Diese Analyse schließt 839 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ein, 504 wurden mit Eisencarboxymaltose therapiert, 335 mit Plazebo.

Wenn man wiederholte Ereignisse von kardiovaskulären Hospitalisierungen + kardiovaskulärem Tod analysiert, dann ergibt sich eine Eventreduktion für Eisencarboxymaltose vs Plazebo von 41% (Rate Ratio 0,59 [95%CI 0,40–0,88], p=0,009). Wenn man wiederholte Ereignisse von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz + kardiovaskulärem Tod analysiert, dann ergibt sich eine Eventreduktion für Eisencarboxymaltose vs Plazebo von 47% (Rate Ratio 0,53 [95%CI 0,33–0,86], p=0,011).

Die komplette Analyse wird beim ESC-Kongress 2015 in London (1. September) und dann beim HFSA-Kongress 2015 in den USA (25. September) gezeigt. Der entsprechende Abstrakt mit den kompletten Daten dieser Meta-Analyse liegt anbei (Anlage 1).

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

Zusammenfassendes Fazit:

Wie hier herausgestellt wird, kann die Therapie mit Eisencarboxymaltose zur Korrektur des Eisenmangels bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz unabhängig davon ob Anämie vorliegt oder nicht zu deutlichen Verbesserungen der Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führen. Das ist aus mehreren veröffentlichten Studien die doppelblinded und Plazebo-kontrolliertes Design benutzt haben belegt. Die Leitlinien der Herzinsuffizienz bedürfen einer diesbezüglichen Anpassung und werden sie sicher im Laufe der Zeit auch bekommen. Ausgehend von den sehr guten Ergebnissen dieser Studien zu sicherheitsrelevanten Endpunkten kann die Sicherheit der Therapie angenommen werden. Ob es wirklich zu einer starken Eventreduktion kommt muss in prospektiven Studien noch validiert werden.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung. -- Referenzen/ Literatur:

Anker et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436-2448

Ezekowitz et al. Anemia is common in heart failure and is associated with poor out-comes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003; 107(2): 223–225

Gonzalez-Costello, J., Comin-Colet, J.. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. Eu J of Heart Failure, Sep 2010; doi:10.1093/eurjhf/hfq165

Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1241-51.

Grzesło A, 2007 Kardiol Pol 65: 184–191

Jankowska et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic heart failure. Eur Heart J. 2010 Jun 21; doi:10.1093/eurheartj/ehq158

Jankowska EA et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):827-34

Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013; 13: 35-44.

Khan et al., *J Am Soc Nephrol* (2006), 17: 244-253

Klip IT et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):575-582.

Krum H et al. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust.* 2011 Apr 18;194(8):405-9.

Nanas et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2485-2489

Okonko et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *JACC.* 2008;2:103-112

Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68.

Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, Gaudesius G, von Eisenhart Rothe B, Mori C, Greenlaw N, Ford I, Macdougall I, Anker SD; FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015 Mar;17(3):329-39.

Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2015. DOI:10.1016/j.cjca.2015.06.009

Toblli et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *JACC.* 2007;17:1657-1665,

von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015.

Wexler et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;96:79-87

Vielen Dank !
Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Stefan Anker

Anlage 1: HFSA-Abstrakt zur Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten

Ferric carboxymaltose in iron deficient heart failure patients: a meta-analysis on individual patient data

Anker SD ¹, Comin-Colet J ², Filippatos G ³, Kirwan BA ⁴, Ruschitzka F ⁵, Arutjunov GP ⁶, Motro M ⁷, Mori C ⁸, Moneuse P ⁸, Pocock SJ ⁹, van Veldhuisen DJ ¹⁰, Ponikowski P ¹¹

- 1 Department of Innovative Clinical Trials, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany
- 2 Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain
- 3 Athens University Hospital Attikon, Athens, Greece
- 4 SOCAR Research SA, Nyon, Switzerland
- 5 Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Switzerland
- 6 State Educational Institute of High Professional Education Russian State Medical University of Federal Agency of Social Policy and Health, Moscow, Russian Federation
- 7 Cardiac Rehabilitation Institute, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
- 8 Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland
- 9 London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom
- 10 Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
- 11 Department of Heart Diseases, Medical University Wroclaw, Poland

Background/Aim:

Despite recent developments in the management of chronic heart failure (CHF), the morbidity and mortality in this clinical syndrome remain unacceptably high. Iron deficiency (ID) has also been reported as a frequent co-morbidity in stable patients with CHF. Thus, correction of ID itself can be considered an attractive therapeutic target in CHF. The aim of this meta-analysis on individual patient data is to pool all double-blind, randomized, placebo-controlled trials in patients with systolic CHF and ID treated with intravenous (iv) ferric carboxymaltose (FCM) and assess the efficacy and safety of iv iron therapy with FCM compared to placebo.

Methods:

This meta-analysis on individual patient data is performed using all available completed trials conducted in patients with systolic CHF and ID (FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF and CONFIRM-HF) comparing iv FCM therapy with placebo (saline). All trials were designed as double-blind, multi-centre, prospective, randomized trials and enrolled ambulatory patients with symptomatic CHF (NYHA class II/III) with LVEF \leq 45% and with presence of ID (defined as ferritin $<$ 100 ng/dL, or ferritin 100-299 ng/dL if transferrin saturation (TSAT) $<$ 20%).

The primary efficacy endpoints are, i) the rate of cardiovascular (CV) hospitalizations or CV death, and ii) the time to first CV hospitalization or CV death. The secondary endpoints include the rate of and time to (first) hospitalization(s) due to worsening HF or death for any cardiovascular reason, hospitalization(s) due to worsening HF or all-cause hospitalization(s), all-cause hospitalization(s) or all-cause death, hospitalization(s) for any cardiovascular reason, hospitalization(s) due worsening HF, as well as time to all-cause death and death for any cardiovascular reason. An independent and blinded Clinical Endpoint Committee adjudicated all hospitalisations and deaths.

Rate ratios for FCM vs placebo therapy for recurrent events are analysed using a negative binomial regression model with fixed effects of treatment, hemoglobin (Hb) at baseline, region, and random study effect. The time-to-event analyses are conducted using a Cox-model fitted with fixed effects of treatment, Hb at baseline, region and random study effect.

Results:

Overall, 839 evaluable patients were randomized and treated in 138 centres across 19 countries. The FCM and placebo groups consisted of 504 and 335 patients, respectively (see Table 1). The baseline characteristics are listed in Table 2.

Treatment with FCM led to a significant reduction in the risk of recurrent hospitalizations or death for cardiovascular reason [rate ratio (95% CI): 0.59 (0.40–0.88), $P=0.009$], time to first event analysis indicated a positive treatment effect of FCM [hazard ratio (95% CI): 0.70 (0.48–1.02), $P=0.062$] (see Figure 1A/B). All secondary endpoints are listed in Table 3 and 4.

Conclusion:

This meta-analysis on individual patient data suggests that FCM compared to placebo reduces hospitalization events and death when analysed as combined endpoints in systolic CHF patients with ID. These results need to be validated in clinical trials.

Table 1: Study distribution

Study	FCM (n)	Placebo (n)	Total (n)
FER-CARS-01	30	15	45
FAIR-HF	304	155	459
EFFICACY-HF	20	14	34
CONFIRM-HF	150	151	301
Total	504	335	839

Table 2: Baseline characteristics

	FCM Mean (SD) n=504	Placebo Mean (SD) n=335	Total Mean (SD) n=839
Age, years	68.0 (10.1)	68.3 (10.3)	68.1 (10.2)
Female, n(%)	246 (49)	169 (50)	415 (49)
NYHA class, n(%)			
II	146 (29)	128 (38)	274 (33)
III	354 (70)	205 (61)	559 (67)
IV	4 (1)	2 (1)	6 (1)
LFEV, %	33.3 (6.9)	34.5 (7.1)	33.8 (7.0)
Body mass index, kg/m ²	27.9 (4.7)	28.3 (5.4)	28.1 (5.0)
6MWT, m	277 (105)	284 (106)	280 (105)
Cardiovascular risk factor, n(%)			
Hypertension	411 (82)	283 (84)	694 (83)
Dyslipidaemia	258 (51)	182 (54)	440 (52)
Diabetes mellitus	148 (29)	93 (28)	241 (29)
Smoking	145 (29)	92 (27)	237 (28)
Medical history, n (%)			
Atrial fibrillation	179 (36)	126 (38)	305 (36)
Myocardial infarction	270 (54)	183 (55)	453 (54)
Angina pectoris	300 (60)	194 (58)	494 (59)
Stroke	46 (9)	37 (11)	83 (10)
Coronary revascularisation	116 (23)	73 (22)	189 (23)
Hb, g/dL	12.08 (1.34)	12.20 (1.34)	12.13 (1.34)
<12g/dL, n(%)	228 (45)	142 (42)	370 (44)
Ferritin, ng/mL	54.8 (52.3)	59.9 (56.6)	56.8 (54.1)
<100 ng/mL, n(%)	448 (89)	292 (87)	741 (88)
TSAT, %	18.5 (14.1)	17.5 (8.5)	18.1 (12.1)
≤20%, n(%)	338 (67)	220 (66)	558 (67)
eGFR (EPI-CKD), ml/min/1.73m ²	62.9 (21.2)	63.1 (22.6)	62.9 (21.8)

Table 3: Rate of event analysis

Endpoint or event	FCM n=504	Placebo n=335	Rate ratio (95%CI)	p-value
	Total events			
CV hospitalization and CV death	69	92	0.59 (0.40-0.88)	0.009
Hospitalization for worsening HF and CV death	39	60	0.53 (0.33-0.86)	0.011
CV hospitalization and death for any reason	71	94	0.60 (0.41-0.88)	0.009
Hospitalization for worsening HF and death for any reasons	41	62	0.54 (0.34-0.87)	0.011
Hospitalization and death for any reason	108	118	0.73 (0.52-1.01)	0.060
Hospitalization for worsening HF	22	43	0.41 (0.23-0.73)	0.003
Hospitalization for CV reason	52	75	0.54 (0.36-0.83)	0.004
Hospitalization for any reason	89	99	0.71 (0.50-1.01)	0.056

Table 4: Time to event analysis

Endpoint or event	FCM n=504	Placebo n=335	Hazard ratio (95%CI)	p-value
	Total events			
CV hospitalization or CV death	55	59	0.70 (0.48-1.02)	0.062
Hospitalization for worsening HF or CV death	32	44	0.55 (0.35-0.88)	0.012
CV hospitalization or death for any reason	57	61	0.70 (0.49-1.02)	0.060
Hospitalization for worsening HF or death for any reasons	34	46	0.56 (0.36-0.88)	0.013
Hospitalization or death for any reason	81	75	0.81 (0.59-1.12)	0.199
Hospitalization for worsening HF	19	34	0.42 (0.24-0.74)	0.003
Hospitalization for CV reason	43	52	0.61 (0.40-0.91)	0.017
Hospitalization for any reason	68	67	0.75 (0.53-1.06)	0.099
Death for CV reason	17	17	0.84 (0.43-1.66)	0.620
Death for any reason	19	19	0.84 (0.44-1.61)	0.600

Figure 1A: Rate of events of CV hospitalization and CV death

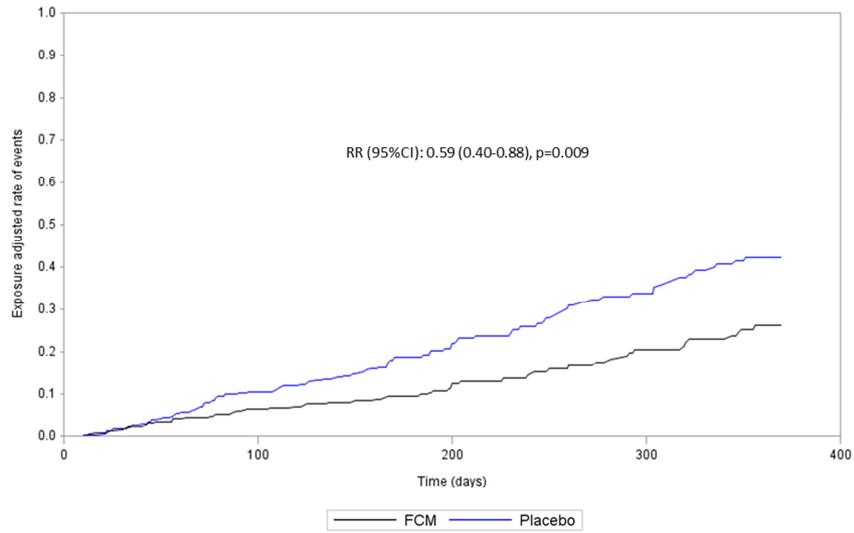
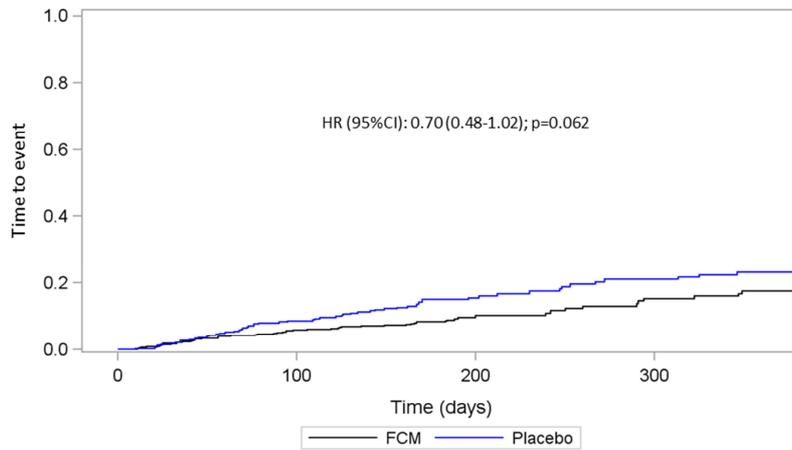


Figure 1B: Time to event of CV hospitalization or CV death



FCM	504	422	163	115
Placebo	335	281	143	112

A.1.10 – Vifor Pharma Deutschland GmbH

Autoren:

- Mori, Claudio
- Pröschel, Michael
- Müller, Berno

Stellungnahme

zur Systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz

Auftrag V14-01; Version 1

Stand. 06.07.2015

Die Vifor Pharma Deutschland GmbH (nachfolgend Vifor Pharma genannt) nimmt wie folgt Stellung zum Vorbericht (vorläufige Bewertung) V14-01 vom 06.Juli 2015 und bittet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) um die im folgenden beschriebenen Änderungen und Präzisierungen:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Zu Punkt 4.4.10 Therapie von Begleiterkrankungen: Anämie

Bei der Prüfung des Berichtes fällt auf, dass relevante Empfehlungen zur Therapie von Anämie und Eisenmangel nicht zur Darstellung kommen. Für die Erstellung des Vorberichtes wurden nach der Recherche insgesamt 20 internationale Leitlinien in die Bewertung einbezogen. In zwei Leitlinien (American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2009 und Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2009) konnte der Versorgungsaspekt „Therapie von Begleiterkrankungen – Anämie“ identifiziert werden, wovon aber nur eine (CCS 2009) eine klare Therapieempfehlung beinhaltet. Die Empfehlung wurde im Vorbericht berücksichtigt.

4.4.10.9 Anämie

Eine Leitlinie empfiehlt, bei Herzinsuffizienzpatienten mit Anämie (Hb < 110 g/l) eine sorgfältige Abklärung der Ursache durchzuführen und eine kausale Behandlung einzuleiten. Als mögliche Ursachen werden chronische Blutungen, entzündliche Erkrankungen, Eisen-, Vitamin-B12- oder Folsäuremangel genannt (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz, Version 1.0, Stand 06.07.2015, Seite 28

Dennoch sind beide Leitlinien aus dem Jahre 2009 und beinhalten daher nicht die aktuellsten Daten und können demnach der Relevanz der Thematik nicht gerecht werden. Wir sind der Auffassung, dass weitere relevante Leitlinien mit z.T. hohem Empfehlungsgrad mit in dem Bericht berücksichtigt werden sollten. Zusätzlich dazu fehlen neue wichtige Daten zum Thema Herzinsuffizienz, die publiziert, jedoch noch keinen Eingang in alle relevanten Leitlinien finden konnten.¹

Die Vifor Pharma GmbH würde eine Aufnahme der unter Abschnitt 2 (Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien) und Abschnitt 3 (Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität) aufgeführten Punkte bei der Ausarbeitung des finalen Abschlussberichtes des DMP-Moduls zur chronischen Herzinsuffizienz begrüßen.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Zu 4.4.10 Therapie von Begleiterkrankungen: Anämie

Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2014²

Die im Bericht eingeschlossene kanadische Leitlinie (CCS) wurde im Jahr 2009 veröffentlicht. Die im Jahre 2014 publizierte Fokus-Aktualisierung „The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications“ dieser Leitlinie wurde vom IQWiG aufgrund des zeitlichen Rahmens der Leitlinienrecherche (September 2014 bis Dezember 2014) nicht in den Bericht einbezogen. Das Update enthält relevante Empfehlungen mit Empfehlungs- und Evidenzgrad zu Punkt 4.4.10.9 „Therapie bei Begleiterkrankung – Anämie“ für die unter A.2.1.1.1 definierten Population und sollte nach unserer Auffassung für den finalen Bericht berücksichtigt werden.

ABSTRACT

The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update provides discussion on the management recommendations on 3 focused areas: (1) anemia; (2) biomarkers, especially natriuretic peptides; and (3) clinical trials that might change practice in the management of patients with heart failure. First, all patients with heart failure and anemia should be investigated for reversible causes of anemia. Second, patients with chronic stable heart failure should

The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. Seite:4

Anemia in HF

HF is a complex syndrome with effects beyond the myocardium and vasculature. Although treatments that improve survival, exercise capacity, and reduce hospitalizations have been established, the increased complexity of patients with their comorbidities often confounds treatment. These comorbidities become risk factors for future deterioration and might contribute to clinical deterioration, complicate management, or are associated with poorer prognosis. Anemia has been linked to a decrease in survival and an increase in hospitalizations.¹⁰

The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. Seite:5

Treatment of anemia in HF

RECOMMENDATIONS

1. We suggest that for patients with documented iron deficiency, oral or intravenous iron supplement be initiated to improve functional capacity. (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).
2. We recommend erythropoiesis stimulating agents not be routinely used to treat anemia in HF. (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and Preferences. The iron supplement recommendation was derived mostly from the experience of clinicians, small clinical trials, and 2 large randomized controlled trials (RCTs). The recommendations against the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) were derived from robust data from RCTs.

Practical Tip: Patients with severe chronic kidney disease and anemia should be referred to a nephrologist to seek the optimal therapy for anemia.

Symptomatic patients with low transferrin and/or ferritin levels should be considered for supplementary iron therapy principally with a goal of improving symptoms.

The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. Seite: 6

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013³

Weiterhin sollte auch die Leitlinie der „ICSI (Institute for Clinical Symptoms Improvement) Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013“ in die Bewertung aufgenommen werden. Hier ist ebenfalls für die in A.2.1.1.1 definierte Population eine klare Empfehlung zu Punkt 4.4.10.9 „Therapie bei Begleiterkrankung – Anämie“ formuliert worden:

12. Treat Secondary Causes of Heart Failure and Significant Comorbid Conditions and Risk Factors

Recommendations:

- Beta-blockers and digoxin should be used either alone or in combination for achieving rate control in atrial fibrillation in heart failure.
- Blood transfusions are not recommended to treat anemia in heart failure.
- Intravenous iron replacement may improve anemia symptoms specifically the six-minute walk test.

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013. Seite 24.

Anemia: Workup and Treatment for Iron Deficiency in Patients with Heart Failure

The prevalence of iron deficiency in congestive heart failure ranges from 5-21% and may be related to malabsorption, long-term aspirin, uremic gastritis, or reduced iron recycled in the reticuloendothelia system (Silverberg, 2008 [Low Quality Evidence]). Heart failure guidelines suggest that the correction of anemia has not been established as routine heart failure therapy, and more specifically, that blood transfusions are not recommended to treat the anemia of chronic disease in heart failure (Stamos, 2010 [Low Quality Evidence]; Dickstein, 2008 [Guideline]). It is unclear whether anemia is the cause of decreased survival or a marker of more severe disease in heart failure patients. Intravenous iron replacement for iron deficiency in heart failure patients with or without anemia has been shown to improve symptoms of heart failure, specifically an improvement in the six-minute walk test with an increase of 40 meters from baseline at 24 weeks of therapy and improvements in quality-of-life assessments (Toblli, 2007 [Moderate Quality Evidence]). The death rate and serious adverse event rate are not significantly improved. Other treatments including oral iron replacements (Groeneweld, 2008 [Systematic Review]), erythropoiesis stimulating agents (ESAs), and blood transfusions have not shown proven benefit.

The Ferric Iron Sucrose in Heart Failure (FERRIC-HF) trial of 35 heart failure patients with iron deficiency witnessed an improved global assessment score and significantly increased peak oxygen uptake in patients with anemia (Okonko, 2008 [Moderate Quality Evidence]).

Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) trial tested intravenous ferric carboxymaltose and found that in patients, with or without anemia, symptoms improved, functional capacity increased and quality of life improved (Anker, 2009 [Moderate Quality Evidence]). Patients in the FAIR-HF trial had NYHA class II or III, left ventricular function less than 40%, ferritin level < 100 ug per liter or between 100 and 299 ug per liter, if the trans-ferrin saturation was < 20%. Patients were treated with intravenous iron one time per week for 4-5 weeks to replenish their iron store and then had maintenance treatments at 8, 12, 24 and 26 weeks. If ferritin level was greater then 800 ug or 500 ug with trans-ferrin sat > 50%, the IV iron dose was not given. Significant improvements were seen with IV iron in the distance on the six-minute walk test with an increase of 40 meters from baseline in 24 weeks and improvements in quality-of-life assessments. The rates of death, adverse events, and serious adverse events were similar in the two study groups. Overall, IV iron in patients with chronic heart failure and iron deficiency, with or without anemia, improves symptoms, functional capacity and quality of life. The side-effect profile is acceptable.

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013. Seite 24.

Low oxygen-carrying capacity (anemia)	Hx of blood loss/ anticoagulation Px: Pallor	Labs: CBC Subsequent workup based on type of anemia
---------------------------------------	---	--

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013. Seite 15.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012⁴

Bei der Prüfung des Berichtes fällt auf, dass die ESC-Leitlinie 2012 aus der Bewertung innerhalb des Vorberichtes ausgeschlossen worden ist. Wir bitten das IQWiG darzulegen, warum diese unter dem Versorgungsaspekt „Therapie bei Begleiterkrankungen – Anämie“ nicht berücksichtigt worden ist. Die Leitlinie enthält zu der unter A.2.1.1.1 definierten Population eine relevante Empfehlung zum Screening und zur Diagnose der Anämie [Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C]. Ein Empfehlungsgrad für die Anämietherapie lässt sich u.a. aus der Relevanz der Diagnose rückschließen.

<p>A complete blood count is recommended to:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Detect anaemia, which may be an alternative cause of the patient's symptoms and signs and may cause worsening of HF (ii) Obtain prognostic information. 	I	C
---	----------	----------

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Seite 10.

11.2 Anaemia

Anaemia (defined as a haemoglobin concentration <13 g/dL in men and <12 g/dL in women) is common in HF, particularly in hospitalized patients. It is more frequent in women, the elderly, and in patients with renal impairment. Anaemia is associated with more symptoms, worse functional status, greater risk of HF hospitalization, and reduced survival. A standard diagnostic work-up should be undertaken in anaemic patients. Correctable causes should be treated in the usual way, although no definite aetiology is identified in many patients. Correction of iron deficiency using i.v. iron has been specifically studied in patients with HF (see Section 11.14). The value of erythropoietin-stimulating agents as a treatment for anaemia of unknown aetiology is unknown but is currently being tested in a large mortality-morbidity RCT.¹⁸⁷

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Seite 35.

Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2012⁵

Die Pocket-Leitlinie 2012 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurde ebenfalls nicht in die Leitlinienbewertung eingeschlossen. Dies sollte nach unserer Auffassung für den finalen Bericht nachgeholt werden, da auch sie eine für die in A.2.1.1.1 definierte Population Empfehlung zur Diagnose und Therapie der Anämie beinhaltet.

Anämie

Anämie (definiert als eine Hämoglobinkonzentration unter 13 g/dl bei Männern bzw. 12 g/dl bei Frauen) ist bei Herzinsuffizienz häufig, insbesondere bei hospitalisierten Patienten. Anämie ist assoziiert mit mehr Symptomen, schlechterem Funktionsstatus, größerem Risiko der HF-Hospitalisierung und reduzierter Überlebensrate. Eine Standarddiagnostik sollte bei Patienten mit Anämie durchgeführt werden. Korrigierbare Ursachen sollten wie üblich behandelt werden, obwohl die Ätiologie häufig nicht identifiziert werden kann. Die Bedeutung einer Erythropoetin-stimulierenden Substanz in der Behandlung der Anämie bei unklarer Ätiologie ist unklar, aber gegenwärtig wird diese Fragestellung in einer großen randomisierten Mortalitäts-/Morbiditätsstudie untersucht.

DGK-Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz 2013, Seite 11.

Anämie (Männer: < 13 g/dl / 8,0 mmol/l; Frauen: < 12 g/dl / 7,4 mmol/l)	Chronische Herzinsuffizienz, Hämodilution, Eisenverlust oder -Utilisationsstörung, Niereninsuffizienz, chronische Erkrankung, Tumorerkrankung	Weiterführende Diagnostik, Behandlung erwägen
---	--	--

DGK-Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz 2013, Seite 11.

Ein Blutbild wird empfohlen, um: (i) eine Anämie als alternative Ursache der Herzinsuffizienzsymptome und als Ursache für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz festzustellen. (ii) prognostische Information zu erhalten.	I	C
---	---	---

DGK-Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz 2013, Seite 8.

4.4.10 Therapie von Begleiterkrankungen: Eisenmangel

Im Vorbericht wurde „Anämie“ als Begleiterkrankung aufgenommen, mit der Erwähnung möglicher Ursachen, die aber nicht näher beschrieben wurden:

<p>4.4.10.9 Anämie</p> <p>Eine Leitlinie empfiehlt, bei Herzinsuffizienzpatienten mit Anämie (Hb < 110 g/l) eine sorgfältige Abklärung der Ursache durchzuführen und eine kausale Behandlung einzuleiten. Als mögliche Ursachen werden chronische Blutungen, entzündliche Erkrankungen, Eisen-, Vitamin-B12- oder Folsäuremangel genannt (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).</p>
--

Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz, Version 1.0, Stand 06.07.2015, Seite 28

In diesem Kapitel wird nicht hinreichend auf die Ursachen der Anämie eingegangen, so dass die Relevanz des Eisenmangels als Hauptverursacher einer Anämie⁶ nicht die notwendige Beachtung findet. Zusätzlich dazu belegen inzwischen mehrere Publikationen (siehe Abschnitt 3: Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität) eindrucksvoll, dass ein Eisenmangel auch ohne Anämie eine wichtige Ko-Morbidität bzw. ein sehr relevanter Risikofaktor für verschlechterte Morbidität und Mortalität bei der chronischen Herzinsuffizienz darstellt, weswegen der Eisenmangel bereits 2012 als eigenständige und wichtige Ko-Morbidität in den ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinien für chronische Herzinsuffizienz aufgenommen worden ist.⁴ Dass die ESC-Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz von vielen

europäischen Ländern eins zu eins übernommen werden, so auch von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, belegt ihre Relevanz.^{5,7,8}

Im Nachfolgendem werden wichtige Leitlinien aufgeführt, die zu der unter A.2.1.1.1 definierten Population relevante Empfehlung zur Diagnose und Therapie von Eisenmangel enthalten. Diese sollten nach unserer Auffassung in der Erstellung des finalen Berichtes berücksichtigt werden und der Eisenmangel als eine von der Anämie unabhängige Begleiterkrankung unter Punkt 4.4.10. „Therapie von Begleiterkrankungen“ aufgenommen werden.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

In den ESC-Leitlinien 2012 wird das Screening reversibler/therapierbarer Ko-Morbiditäten, z.B. Eisenmangel, mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad C empfohlen. Wortlaut und Grad der Empfehlung lassen unseres Erachtens nach auf die Relevanz einer Eisenmangeltherapie rückschließen.

<p>Measurement of blood chemistry (including sodium, potassium, calcium, urea/blood urea nitrogen, creatinine/estimated glomerular filtration rate, liver enzymes and bilirubin, ferritin/TIBC) and thyroid function is recommended to:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Evaluate patient suitability for diuretic, renin-angiotensin-aldosterone antagonist, and anticoagulant therapy (and monitor treatment) (ii) Detect reversible/treatable causes of HF (e.g. hypocalcaemia, thyroid dysfunction) and co-morbidities (e.g. iron deficiency) (iii) Obtain prognostic information. 	I	C
---	---	---

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Seite 10.

11.14 Iron deficiency

Iron deficiency may contribute to muscle dysfunction in HF and causes anaemia. In a single RCT, 459 patients with NYHA class II or III systolic HF, a haemoglobin concentration between 9.5 and 13.5 g/dL, and iron deficiency (see below) were randomized 2:1 to i.v. ferric carboxymaltose or saline. In this trial, iron deficiency was diagnosed when serum ferritin was <100 µ/L or when the ferritin concentration was between 100 and 299 µg/L and transferrin saturation was <20%.²⁰⁸ Over 6 months of treatment, iron therapy improved self-reported patient global assessment and NYHA class (as well as 6-min walk distance and health-related quality of life) and may be considered as a treatment for these patients. The effect of treating iron deficiency in HF-PEF and the long-term safety of iron therapy in HF is unknown.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Seite 38.

Pocket-Leitlinien Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2012

Zusätzlich zu den Screening- und Diagnoseempfehlungen der ESC-Leitlinien 2012, auf die sich die Pocket-Leitlinie bezieht, beinhaltet sie eine klare Empfehlung der Autoren zur Therapie des Eisenmangels mit intravenösem Eisen.

zienz von 2008. Die Leitlinien der ESC werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen. Parallel zu diesem Kommentar erscheint die deutsche Übersetzung der Europäischen Pocket-Leitlinie (PLL). Ziel dieses Kommentars ist es, auf die neuen Aspekte der jetzigen Leitlinie einzugehen und kontroverse Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zu diskutieren. Zusätzlich wird auf Aspekte eingegangen, die in der Pocket-Leitlinie im Vergleich zur Vollversion der Leitlinie nicht adäquat berücksichtigt sind. Es werden auch einige Aspekte diskutiert, die die Autoren für besonders erwähnenswert (wissenswert) halten. Der Kommentar versteht sich also in engem Zusammenhang mit der Deutschen Pocket-Leitlinie. Gleichzeitig wird in der Pocket-Leitlinie an den entsprechenden Stellen auf die dazugehörigen Diskussionspunkte im Kommentar verwiesen.

Hasenfuß G et al. 2013, Seite 105

Laborchemische Blutuntersuchungen (einschl. Natrium, Kalium, Calcium, Harnstoff, Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Leberenzyme, Bilirubin, Ferritin, totale Eisenbindungskapazität) und Bestimmung der Schilddrüsenfunktion werden empfohlen, um: (i) die Eignung der Patienten für eine Therapie mit Diuretika, Renin-Angiotensin-Aldosteronantagonisten und Antikoagulanzen abzuschätzen und die Behandlung zu überwachen. (ii) direkte reversible Ursachen der Herzinsuffizienz (Hypocalciämie, Schilddrüsendysfunktion) und Komorbiditäten (z. B. Eisenmangel) aufzudecken. (iii) prognostische Informationen zu erhalten.	I	C
--	---	---

DGK-Pocket-Leitlinie 2013, Seite 8.

 Die Autoren der deutschen PLL empfehlen die intravenöse Infusionsbehandlung mit Eisen-Carboxymaltose bei Patienten mit persistierender Herzinsuffizienz trotz leitlinienkonformer Therapie und Eisenmangel unter den oben angegebenen Kriterien. Die orale Eisensubstitution ist wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit und teilweise geringer Resorption häufig nicht effizient. Die früher befürchtete Anaphylaxie unter intravenöser Eisengabe scheint von der Galenik abzuhängen und bei Eisen-Carboxymaltose äußerst selten zu sein.

DGK-Pocket-Leitlinie 2013, Seite 38.

Eisenmangel

Eisenmangel kann bei Herzinsuffizienz zur Muskeldysfunktion und Anämie beitragen. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 459 Patienten mit systolischer HF der NYHA-Klasse II oder III und einer Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 und 13,5 g/dl und Eisenmangel 2 : 1 randomisiert auf Eisen-Carboxymaltose oder Kochsalz. In dieser Studie wurde ein Eisendefizit diagnostiziert, wenn das Serumferritin $< 100 \mu\text{g/l}$ war oder, im Falle eines Serumferritins zwischen 100 und $299 \mu\text{g/l}$, wenn die Transferrinsättigung $< 20\%$ war. Nach sechsmonatiger Eisentherapie kam es zu einer Verbesserung der Selbsteinschätzung der Patienten und der NYHA-Klasse als auch des 6-Minuten-Gehtests und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Eisentherapie kann daher zur Behandlung dieser Patienten in Erwägung gezogen werden. Die Bedeutung der Therapie bei Eisendefizit bei HF-PEF und die Langzeitsicherheit der Eisentherapie bei HF sind nicht bekannt. 

DGK-Pocket-Leitlinie 2013, Seite 38

Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2014

Die im Jahre 2014 publizierte Fokus-Aktualisierung „The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications“ enthält zusätzlich zu der Empfehlung zur Therapie der Anämie die zur Behandlung des Eisenmangels, während von einer routinemäßigen Anämietherapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) Abstand genommen wird.

Treatment of anemia in HF

RECOMMENDATIONS

1. We suggest that for patients with documented iron deficiency, oral or intravenous iron supplement be initiated to improve functional capacity. (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).
2. We recommend erythropoiesis stimulating agents not be routinely used to treat anemia in HF. (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and Preferences. The iron supplement recommendation was derived mostly from the experience of clinicians, small clinical trials, and 2 large randomized controlled trials (RCTs). The recommendations against the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) were derived from robust data from RCTs.

Practical Tip: Patients with severe chronic kidney disease and anemia should be referred to a nephrologist to seek the optimal therapy for anemia.

Symptomatic patients with low transferrin and/or ferritin levels should be considered for supplementary iron therapy principally with a goal of improving symptoms.

The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. Seite: 6

2011 Update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia 2006

Ferner möchten wir darauf hinweisen, dass die im Vorbericht eingeschlossene Leitlinie der Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSNZ) von 2009 aktualisiert worden ist. Das Update „Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. Updated July 2011“ enthält ebenfalls eine Grad-B-Therapieempfehlung für die Diagnose und Therapie des Eisenmangels/der Eisenmangelanämie.⁹

Iron

Iron deficiency is common in patients with CHF, and is usually associated with anaemia. A recent study has demonstrated reduced symptoms and improved submaximal exercise tolerance and quality of life with use of intravenous ferric carboxymaltose (in addition to standard therapies) in iron-deficient patients with CHF.²⁰

Iron deficiency should be looked for and treated in patients with CHF to reduce symptoms and improve exercise tolerance and quality of life (Grade B recommendation).

Krum H et al. 2011. Seite 406.

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013

Nach unserer Auffassung sollte weiterhin die Leitlinie der ICSI (Institute for Clinical Symptoms Improvement) Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013 in die Bewertung aufgenommen werden. Hier ist ebenfalls eine klare Empfehlung zur Eisenmangeltherapie formuliert worden:

12. Treat Secondary Causes of Heart Failure and Significant Comorbid Conditions and Risk Factors

Recommendations:

- Beta-blockers and digoxin should be used either alone or in combination for achieving rate control in atrial fibrillation in heart failure.
- Blood transfusions are not recommended to treat anemia in heart failure.
- Intravenous iron replacement may improve anemia symptoms specifically the six-minute walk test.

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013. Seite 24.

Anemia: Workup and Treatment for Iron Deficiency in Patients with Heart Failure

The prevalence of iron deficiency in congestive heart failure ranges from 5-21% and may be related to malabsorption, long-term aspirin, uremic gastritis, or reduced iron recycled in the reticuloendothelia system (Silverberg, 2008 [Low Quality Evidence]). Heart failure guidelines suggest that the correction of anemia has not been established as routine heart failure therapy, and more specifically, that blood transfusions are not recommended to treat the anemia of chronic disease in heart failure (Stamos, 2010 [Low Quality Evidence]; Dickstein, 2008 [Guideline]). It is unclear whether anemia is the cause of decreased survival or a marker of more severe disease in heart failure patients. Intravenous iron replacement for iron deficiency in heart failure patients with or without anemia has been shown to improve symptoms of heart failure, specifically an improvement in the six-minute walk test with an increase of 40 meters from baseline at 24 weeks of therapy and improvements in quality-of-life assessments (Toblli, 2007 [Moderate Quality Evidence]). The death rate and serious adverse event rate are not significantly improved. Other treatments including oral iron replacements (Groeneweld, 2008 [Systematic Review]), erythropoiesis stimulating agents (ESAs), and blood transfusions have not shown proven benefit.

The Ferric Iron Sucrose in Heart Failure (FERRIC-HF) trial of 35 heart failure patients with iron deficiency witnessed an improved global assessment score and significantly increased peak oxygen uptake in patients with anemia (Okonko, 2008 [Moderate Quality Evidence]).

Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) trial tested intravenous ferric carboxymaltose and found that in patients, with or without anemia, symptoms improved, functional capacity increased and quality of life improved (Anker, 2009 [Moderate Quality Evidence]). Patients in the FAIR-HF trial had NYHA class II or III, left ventricular function less than 40%, ferritin level < 100 µg per liter or between 100 and 299 µg per liter, if the trans-ferrin saturation was < 20%. Patients were treated with intravenous iron one time per week for 4-5 weeks to replenish their iron store and then had maintenance treatments at 8, 12, 24 and 26 weeks. If ferritin level was greater than 800 µg or 500 µg with trans-ferrin sat > 50%, the IV iron dose was not given. Significant improvements were seen with IV iron in the distance on the six-minute walk test with an increase of 40 meters from baseline in 24 weeks and improvements in quality-of-life assessments. The rates of death, adverse events, and serious adverse events were similar in the two study groups. Overall, IV iron in patients with chronic heart failure and iron deficiency, with or without anemia, improves symptoms, functional capacity and quality of life. The side-effect profile is acceptable.

ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults 2013. Seite 24.

Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists¹⁰

Im Jahre 2014 wurde von einer französischen Expertengruppe ein Positionspapier zur Diagnose und Therapie von Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz publiziert.¹⁰ Basierend auf den ESC-Leitlinien zu Herzinsuffizienz 2012 und den nationalen allgemeinen Leitlinien zum Eisenmangel der Haute Autorité de santé 2011 kamen die Experten zu dem Schluss, dass alle Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf Eisenmangel hin untersucht werden sollten.

Expert recommendations

Recent clinical studies are in favour of a systematic assessment of iron status in ambulatory HF patients receiving optimal medical therapy and in patients hospitalized for acute decompensation of chronic HF.

Present position paper:
Expert opinion specific to
iron deficiency in HF

Iron deficiency should be
systematically assessed in all
HF patients

Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. Seiten 566 und 567.

Zusätzlich spricht das Expertenteam eine klare Empfehlung zur Therapie des Eisenmangels aus.

Expert recommendations

Recent clinical studies suggest that iron supplementation should be considered for patients with chronic HF receiving optimal medical therapy or hospitalized for acute decompensation of chronic HF with biological evidence of iron insufficiency.

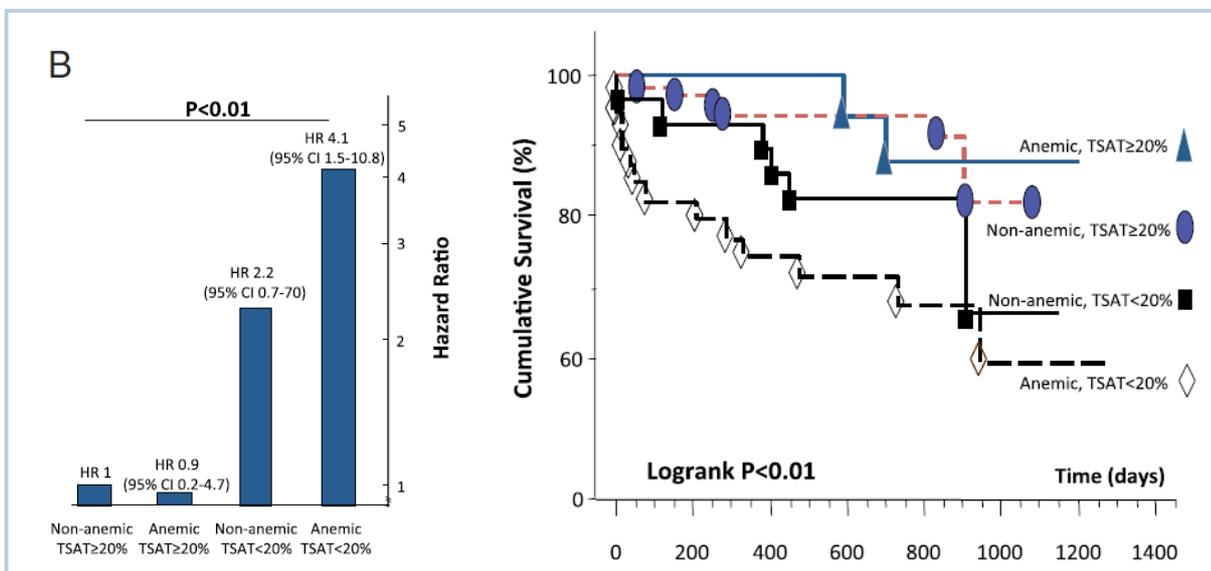
For all patients with chronic HF or hospitalized for acute decompensation of chronic HF with biological evidence of iron insufficiency, iron supplementation should be considered

Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. Seiten 569 und 567.

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

In Deutschland leiden ca. 1,8 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz.¹¹ Obwohl therapeutisch gut eingestellt, bleiben viele Patienten symptomatisch, sind weniger leistungsfähig und zeigen eine höhere Mortalitätsrate.¹²

Eisenmangel (ID) tritt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) mit hoher Prävalenz auf (50%)¹³ und ist ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome der Patienten. Allein bei einem Eisenmangel ist die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant reduziert.¹⁴ Dies wirkt sich nicht nur auf die Sauerstoffversorgung einzelner Organe aus, sondern hat einen zusätzlichen Effekt auf zellulärer Ebene. Eisen ist sowohl eine funktionelle Komponente des Hämoglobins (Hb), als auch notwendig für viele der bedeutendsten metabolischen Prozesse, unter anderem für die Zellatmung und die Energiesynthese der Mitochondrien.¹⁵⁻¹⁷ Myokard- und Muskelzellen sind mit relativ vielen Mitochondrien ausgestattet und können daher als Ursache für den negativen Effekt eines Eisenmangels auf die körperliche Leistungsfähigkeit betrachtet werden, ganz unabhängig davon, ob eine Anämie vorliegt oder nicht. Zusätzlich dazu kann Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen negativen Einfluss auf Lebensqualität^{18,19} und nicht zuletzt auch auf die Morbidität und Mortalität haben.¹³ Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Okonko DO et al.²⁰ zeigen es deutlich: die Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel, aber ohne Anämie (64%), zeigten ein 2-fach höheres Mortalitätsrisiko versus Patienten mit Anämie und ohne Eisenmangel (30%). Unabhängig vom Anämiestatus, zeigten Patienten mit Eisenmangel ein 3-fach höheres Risiko für Tod.



Okonko DO et al. 2011: Seite 1249

Die Empfehlungen in den Leitlinien der ESC, CCS, CSNZ und ISCI basieren auf den Ergebnissen der FAIR-HF-Studie²¹ und die der CCS-Leitlinie zusätzlich auf denen der CONFIRM-HF-Studie.¹ Dass es sich bei Eisenmangel um eine wichtige Ko-Morbidität handelt, die notwendigerweise einer Therapie bedarf, ist bereits von der ESC und der CSNZ anerkannt und in den Leitlinien explizit erwähnt worden. Die ESC-Leitlinie empfiehlt die Messung der Eisenparameters bei allen Herzinsuffizienz-Patienten zur Diagnose und erwähnt eine mögliche Therapie zur Verbesserung der Symptomatik, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit basierend auf den Ergebnissen der FAIR-HF Studie. Diese konnte zeigen, dass Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz - unabhängig vom Vorliegen einer Anämie - von einer intravenösen Eisentherapie profitieren konnten.²¹ Der Eisenmangel konnte effektiv durch Eisencarboxymaltose therapiert werden, was zu einer Verbesserung der Symptomatik (PGA-Scores, NYHA-Klasse), Leistungsfähigkeit (6-Minute Walktest, 6MWT) und Lebensqualität (KCCQ und EQ-5D) geführt hat. Die Autoren des Kommentars der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu den ESC-Leitlinien empfehlen explizit die intravenöse Infusionsbehandlung mit Eisencarboxymaltose bei Patienten mit persistierenden Herzinsuffizienzsymptomen unter adäquater Medikation und Aggregattherapie.^{5,7}

FAIR-HF²¹ und CONFIRM-HF¹ sind zwei große randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit aussagekräftigen Ergebnissen. CONFIRM-HF konnte aufgrund der Aktualität noch nicht in allen relevanten Leitlinien Eingang finden, dennoch sollten die Ergebnisse, die im weiteren Verlauf näher beschrieben werden, nach unserer Auffassung bei der Erstellung des DMP-Berichtes berücksichtigt werden.

CONFIRM-HF

Basierend auf die im New England Journal of Medicine im Jahre 2009 publizierten FAIR-HF Studie²¹ wurde die CONFIRM-HF-Studie mit dem Ziel durchgeführt, die Ergebnisse der FAIR-HF auf einen längeren Beobachtungszeitraum (52 Wochen) und bei adäquater Dosierung (gemäß Fachinformation Eisencarboxymaltose) zu bestätigen.¹ In dieser doppelblinden, multizentrischen und placebo-kontrollierten Studie wurden 304 Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II und III und einer LVEF von $\leq 45\%$) und Eisenmangel (Serum-Ferritin $< 100\text{ng/ml}$ oder Serum-Ferritin zwischen 100 und 300 ng/ml und einer Transferrinsättigung von $< 20\%$) 1:1 randomisiert. Die intravenöse Therapie erfolgte an Tag 0 und falls erforderlich in Woche 6 entweder durch eine Bolusinjektion mit 500 oder 1.000 mg Eisencarboxymaltose oder Kochsalzlösung. Als primärer Endpunkt galt die Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in Woche 24 verglichen zum Ausgangswert. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke, PGA-Score („Self-Reported Patient Global Assessment“), NYHA-Klasse, Fatigue- Score, Lebensqualität (KCCQ, EQ-5D), Mortalität und Hospitalisierungsrate über den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen. Die Therapie mit Eisencarboxymaltose zeigte für den primären Endpunkt (6-Minuten-Gehstrecke) eine signifikante Verbesserung um $33 \pm 11\text{ m}$ ($p=0,002$) sowie eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse, $p=0,004$ ab Woche 24) und Lebensqualität (KCCQ, $p=0,035$ ab Woche 12) gegenüber Placebo, bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil. Von besonderem Interesse ist die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die

bei Patienten unter der intravenösen Eisentherapie mit Eisencarboxymaltose mit >50% weniger Ereignissen signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe ($p=0,009$).¹

Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass die Korrektur des Eisenmangels ein wichtiges Ziel im Management der chronischen Herzinsuffizienz ist, die nicht nur auf das persönliche Wohlbefinden des Patienten eine positive Auswirkung hat und somit die Qualität der Patientenversorgung verbessern kann, sondern auch im Sinne der möglichen Verringerung der kardiovaskulären Hospitalisierungsraten eine günstige Auswirkung auf Zeit- und Kostenmanagement für Leistungsbringer und Kostenträger haben dürfte.

Aufgrund der in Kapitel 2 und 3 aufgeführten Empfehlungen der Diagnose und Therapie des Eisenmangels in mehreren Leitlinien und der durch die CONFIRM-HF-Studie gestärkte Evidenzlage sollte Eisenmangel als separate Begleiterkrankung in den finalen DMP-Bericht aufgenommen werden.

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

Literatur:

1. Ponikowski P et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;36(11):657-68.
2. Moe GW et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. *Canadian Journal of Cardiology* 2015;31:3-16
3. Pinkerman C et al. ICSI Health Care Guideline: Heart Failure in Adults. Updated July 2011.
4. McMurray JJ et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69.
5. Hasenfuß G et al. DGK Pocket-Leitlinie: Herzinsuffizienz Update 2012. <http://leitlinien.dgk.org/2013/pocket-leitlinie-herzinsuffizienz-update-2012/>
6. Hastka J et al. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Stand April 2011. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie>
7. Hasenfuß G et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 2013;7:105–114.
8. Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2012. *Romanian Journal of Cardiology*. 2013;23(3):171-234.
9. Krum H et al. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust*. 2011 Apr 18;194(8):405-9.
10. Cohen-Salal A et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Oct;107(10):563-71.
11. Zuckg C. Versorgungsrealität in Deutschland: Wird die Herzfrequenz bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz ausreichend gesenkt? Pressemitteilung DGK 04/2013. http://dgk.org/daten/Dr-Zugck_Versorgungsrealitaet.pdf

12. Jankowska EA et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):827-34.
13. Klip IT et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):575-582.
14. Jankowska EA et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011 Nov;17(11):899-906.
15. Besarab A et al. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:22-33.
16. Cartier LJ et al. Perturbation of Mitochondrial Composition in Muscle by Iron Deficiency. *J Biol Chem*. 1986 Oct 15;261(29):13827-32.
17. Oexle H et al. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Nov 10;1413(3):99-107.
18. Comín-Colet J et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1164-72.
19. Enjuanes C et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):268-75.
20. Okonko DO et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 13;58(12):1241-51.
21. Anker SD et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436-48.