

IQWiG-Berichte – Nr. 246

# **Regelmäßige orientierende Prüfung des Überarbeitungs- bedarfs der DMP – eine Machbarkeitsstudie am Beispiel des DMP KHK**

**Arbeitspapier**

Auftrag: GA14-06  
Version: 1.0  
Stand: 07.10.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Regelmäßige orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP – eine Machbarkeitsstudie am Beispiel des DMP KHK

**Interne Auftragsnummer:**

GA14-06

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

**Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Eva Höfer
- Carmen Bartel
- Susanne Ein Waldt
- Corinna Ernsting
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Mandy Kromp
- Alric Rüther
- Siw Waffenschmidt

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1 Zu erprobende Methode</b> .....	<b>7</b>
3.1.1 Allgemeine Kriterien für den Einschluss von Informationen.....	7
3.1.1.1 Population .....	7
3.1.1.2 DMP-relevante Versorgungsaspekte .....	7
3.1.1.3 Für die orientierende Prüfung des DMP-Überarbeitungsbedarfs benötigte Informationen .....	7
3.1.1.4 Aktualität der Informationen .....	8
3.1.1.5 Sprache der Informationen .....	8
3.1.1.6 Allgemeine Kriterien für den Einschluss von Informationen.....	8
3.1.2 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Leitlinien.....	8
3.1.2.1 Übertragbarkeit .....	8
3.1.2.2 Empfehlungskennzeichnung.....	9
3.1.2.3 Evidenzbasierung.....	9
3.1.2.4 Publikationstyp Leitlinie.....	10
3.1.2.5 Aktualität der Leitlinie.....	10
3.1.2.6 Vollpublikation der Leitlinie .....	10
3.1.2.7 Mehrfachpublikationen.....	10
3.1.2.8 Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Leitlinieneinschluss .....	11
3.1.3 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Schadensmeldungen .....	11
3.1.4 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Informationen der Arzneimittel- Richtlinie .....	11
3.1.5 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Nutzenbewertungen des IQWiG.....	12
3.1.6 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Studien .....	12
3.1.6.1 Studientyp .....	12
3.1.6.2 Vollpublikation .....	12

3.1.6.3	Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von RCT.....	12
3.1.7	Spezielle Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten .....	13
3.1.7.1	Studientyp .....	13
3.1.7.2	Vollpublikation .....	13
3.1.7.3	Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten .....	13
3.1.8	Informationsbeschaffung .....	13
3.1.8.1	Leitlinienrecherche .....	13
3.1.8.2	Recherche zu Schadensmeldungen .....	14
3.1.8.3	Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie .....	14
3.1.8.4	Recherche zu Nutzenbewertungen des IQWiG .....	14
3.1.8.5	Recherche in bibliografischen Datenbanken .....	14
3.1.9	Selektion aller DMP-relevanten Informationen .....	14
3.1.10	Informationsbewertung .....	15
3.1.10.1	Verzerrungspotenzial der RCTs.....	15
3.1.10.2	Methodische Qualität der systematischen Übersichten .....	16
3.1.11	Informationssynthese und -analyse .....	16
3.1.12	Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs.....	17
<b>3.2</b>	<b>Machbarkeitsstudie.....</b>	<b>19</b>
3.2.1	Kriterien für den Einschluss der Informationen bezogen auf das DMP KHK .....	19
3.2.1.1	Population des DMP-KHK .....	19
3.2.1.2	Relevante Versorgungsaspekte für das DMP KHK.....	19
3.2.1.3	Aktualität der Informationen .....	20
3.2.2	Informationsbeschaffung für das DMP KHK.....	20
3.2.2.1	Leitlinienrecherche .....	20
3.2.2.2	Recherche zu Schadensmeldungen.....	20
3.2.2.3	Recherche zu Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie .....	21
3.2.2.4	Recherche zu Nutzenbewertungen des IQWiG .....	21
3.2.2.5	Recherche in bibliografischen Datenbanken .....	21
3.2.3	Selektion der für das DMP KHK relevanten Informationen .....	21
3.2.4	Bewertung der für das DMP KHK relevanten Informationen.....	22
3.2.5	Synthese und Analyse der für das DMP KHK relevanten Informationen .....	22
3.2.6	Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs des DMK KHK .....	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK.....</b>	<b>24</b>
4.1.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	24
4.1.1.1	Leitlinienrecherche .....	24

4.1.1.2	Recherche nach Schadensmeldungen .....	25
4.1.1.3	Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie.....	26
4.1.1.4	Recherche nach Nutzenbewertungen des IQWiG .....	27
4.1.1.5	Recherche nach systematischen Übersichten und RCTs in bibliografischen Datenbanken .....	28
4.1.2	Ergebnisse der Informationsbewertung.....	33
4.1.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien .....	33
4.1.2.2	Charakteristika der eingeschlossenen RCTs.....	35
4.1.2.3	Einschätzung der methodischen Qualität der systematischen Übersichten ....	39
4.1.2.4	Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten .....	39
4.1.3	Informationssynthese und -analyse .....	44
4.1.3.1	Gliederungspunkt 1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm.....	44
4.1.3.2	Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung .....	44
4.1.3.3	Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen .....	45
4.1.3.3.1	Gliederungspunkt 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen .....	45
4.1.3.3.1.1	Gliederungspunkt 1.5.1.1 Ernährungsberatung .....	46
4.1.3.3.1.2	Gliederungspunkt 1.5.1.2 Raucherberatung .....	46
4.1.3.3.1.3	Gliederungspunkt 1.5.1.3 Körperliche Aktivitäten .....	47
4.1.3.3.1.4	Gliederungspunkt 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung .....	47
4.1.3.3.2	Gliederungspunkt 1.5.2 Medikamentöse Therapie .....	47
4.1.3.3.2.1	Allgemeine Empfehlungen .....	47
4.1.3.3.2.2	Betablocker .....	48
4.1.3.3.2.3	Nitrate .....	48
4.1.3.3.2.4	Kalziumantagonisten .....	48
4.1.3.3.2.5	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker .....	48
4.1.3.3.2.6	ACE-Hemmer .....	49
4.1.3.3.2.7	AT1-Rezeptorantagonisten.....	50
4.1.3.3.2.8	Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	51
4.1.3.3.2.9	Weitere Medikamente .....	54
4.1.3.3.3	Gliederungspunkt 1.5.3 Koronarangiografie, interventionelle Therapie, Koronarrevaskularisation.....	55
4.1.3.3.3.1	Gliederungspunkt 1.5.3.1 Koronarangiografie.....	55
4.1.3.3.3.2	Gliederungspunkt 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation .....	55
4.1.3.4	Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation .....	56

4.1.3.5	Gliederungspunkt 1.7 Kooperation der Versorgungsebenen.....	60
4.1.3.6	Gliederungspunkt 4.2 Schulungen der Versicherten .....	61
4.1.4	Überarbeitungsbedarf des DMP KHK.....	61
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse der Erprobung der Machbarkeit .....</b>	<b>71</b>
4.2.1	Zeitaufwand für die Bearbeitung des Projekts .....	71
4.2.2	DMP-Relevanz der Informationen und Suchquellen .....	74
4.2.3	Änderung der Methoden als Konsequenz der Erprobung .....	77
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
<b>5.1</b>	<b>Methodisches Vorgehen.....</b>	<b>80</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussionspunkte zu den Ergebnissen der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>Tabellarische Darstellung der extrahierten Informationen .....</b>	<b>85</b>
<b>7.1</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm.....</b>	<b>85</b>
<b>7.2</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung .....</b>	<b>92</b>
<b>7.3</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen .....</b>	<b>98</b>
7.3.1	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen.....	98
7.3.1.1	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.1 Ernährungsberatung.....	103
7.3.1.2	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.2 Raucherberatung.....	108
7.3.1.3	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.3 Körperliche Aktivität.....	112
7.3.1.4	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung .....	115
7.3.2	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.2 Medikamentöse Therapie.....	119
7.3.2.1	Informationen zu allgemeinen medikamentösen Maßnahmen .....	119
7.3.2.2	Informationen zur medikamentösen Therapie mit Betablockern .....	121
7.3.2.3	Informationen zur medikamentösen Therapie mit Nitraten.....	123
7.3.2.4	Informationen zur medikamentösen Therapie mit Kalziumantagonisten.....	124
7.3.2.5	Informationen zur medikamentösen Therapie mit HMG-CoA-Reduktase- Hemmern und weitere Lipidsenkern .....	125
7.3.2.6	Informationen zur medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern .....	132
7.3.2.7	Informationen zur medikamentösen Therapie mit AT1- Rezeptorantagonisten.....	135
7.3.2.8	Informationen zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern / Antikoagulanzen.....	137
7.3.2.9	Informationen zur medikamentösen Therapie mit weiteren Medikamenten	161

7.3.3	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3 Koronarangiografie, Interventionelle Therapie, Koronarrevaskularisation.....	164
7.3.3.1	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3.1 Koronarangiografie .....	164
7.3.3.2	Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3.1 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation.....	167
<b>7.4</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation.....</b>	<b>185</b>
<b>7.5</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 1.7 Kooperation der Versorgungsebenen.....</b>	<b>188</b>
<b>7.6</b>	<b>Informationen zum Gliederungspunkt 4.2 Schulungen der Versicherten.....</b>	<b>189</b>
<b>8</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>192</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Suchstrategien .....</b>	<b>209</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken.....</b>	<b>211</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Klassifikationssysteme der eingeschlossenen Leitlinien.....</b>	<b>212</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Nach Sichtung eingeschlossene Informationen .....</b>	<b>220</b>
Anhang D.1	Eingeschlossene Leitlinien.....	220
Anhang D.2	Eingeschlossene Schadensmeldungen .....	221
Anhang D.3	Eingeschlossene Informationen der Arzneimittelrichtlinie .....	222
Anhang D.4	Eingeschlossene Nutzenbewertungen des IQWiG.....	222
Anhang D.5	Eingeschlossene Studien.....	223
Anhang D.6	Eingeschlossene systematische Übersichten.....	230
<b>Anhang E</b>	<b>– Nach Sichtung ausgeschlossene Informationen.....</b>	<b>235</b>
Anhang E.1	Ausgeschlossene Leitlinien .....	235
Anhang E.2	Ausgeschlossene Schadensmeldungen.....	237
Anhang E.3	Ausgeschlossene Nutzenbewertungen des IQWiG .....	238
Anhang E.4	Ausgeschlossene Studien und systematische Übersichten.....	238
<b>Anhang F</b>	<b>– Qualitätsbeurteilung der systematischen Übersichten nach den Kriterien von Oxman und Guyatt .....</b>	<b>257</b>



## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Allgemeine Einschlusskriterien für die Untersuchung .....	8
Tabelle 2: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Leitlinieneinschluss .....	11
Tabelle 3: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Schadensmeldungen .....	11
Tabelle 4: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Informationen der Arzneimittel-Richtlinie .....	12
Tabelle 5: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Nutzenbewertungen.....	12
Tabelle 6: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von RCT .....	12
Tabelle 7: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten.....	13
Tabelle 8: Versorgungsaspekte des DMP KHK.....	20
Tabelle 9: Eingeschlossene Leitlinien.....	31
Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	34
Tabelle 11: Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	36
Tabelle 12: Charakteristika der Studienpopulation.....	37
Tabelle 13: Charakteristika der Interventionen.....	38
Tabelle 14: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [26,27].....	39
Tabelle 15: Charakteristika der systematischen Übersichten zur Rehabilitation.....	42
Tabelle 16: Ergebnisse zu signifikanten und sekundären Endpunkten .....	58
Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt .	62
Tabelle 18: Vergleich Vollbericht und Überprüfung für die Informationsquelle Leitlinie.....	72
Tabelle 19: Vergleich des Arbeitsaufwands für die verschiedenen Informationsquellen und ihre Verwendung bei der Erstellung eines Vollberichts.....	74
Tabelle 20: Identifizierte neue Informationen, die einen Überarbeitungsbedarf begründen, und die entsprechenden Informationsquellen.....	75
Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik .....	85
Tabelle 22: Studien und systematische Übersichten zur hinreichenden Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm.....	91
Tabelle 23: Leitlinienempfehlungen zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung.....	92
Tabelle 24: Studien und systematische Übersichten zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung.....	96
Tabelle 25: Leitlinienempfehlungen zu Lebensstiländerungen .....	98
Tabelle 26: Leitlinienempfehlungen zur Blutdruckkontrolle.....	99

Tabelle 27: Leitlinienempfehlungen zu Lipidzielwerten .....	100
Tabelle 28: Leitlinienempfehlungen zu Impfungen .....	102
Tabelle 29: Leitlinienempfehlungen zur Ernährungsberatung .....	103
Tabelle 30: Studien und systematische Übersichten zur Ernährungsberatung .....	106
Tabelle 31: Leitlinienempfehlungen zur Raucherberatung .....	108
Tabelle 32: Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie zur Raucherberatung .....	110
Tabelle 33: Studien und systematische Übersichten zur Raucherberatung .....	111
Tabelle 34: Leitlinienempfehlungen zur körperlichen Aktivität .....	112
Tabelle 35: Studien und systematische Übersichten zur körperlichen Aktivität .....	114
Tabelle 36: Leitlinienempfehlungen zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung .....	115
Tabelle 37: Studien und systematische Übersichten zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung .....	116
Tabelle 38: Leitlinienempfehlungen zu allgemeinen medikamentösen Maßnahmen .....	119
Tabelle 39: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Betablocker .....	121
Tabelle 40: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Nitrate .....	123
Tabelle 41: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Kalziumantagonisten .....	124
Tabelle 42: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA- Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker .....	125
Tabelle 43: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase- Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker .....	129
Tabelle 44: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker .....	130
Tabelle 45: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – ACE-Hemmer .....	132
Tabelle 46: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – ACE-Hemmer und AT1- Rezeptorantagonisten .....	134
Tabelle 47: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – AT1- Rezeptorantagonisten .....	135
Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	137
Tabelle 49: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	151
Tabelle 50: Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	152
Tabelle 51: Nutzenbewertungen des IQWiG zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	153
Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen .....	155
Tabelle 53: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente .....	161

Tabelle 54: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente .....	162
Tabelle 55: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente .....	163
Tabelle 56: Leitlinienempfehlungen zur Koronarangiografie.....	164
Tabelle 57: Studien und systematische Übersichten zur Koronarangiografie .....	166
Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation .....	167
Tabelle 59: Nutzenbewertungen des IQWiG zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – Antikörperbeschichtete Stents .....	172
Tabelle 60: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG .....	173
Tabelle 61: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – beschichtete Ballonkatheter .....	177
Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents .....	179
Tabelle 63: Leitlinienempfehlungen zur Rehabilitation.....	185
Tabelle 64: Studien und systematische Übersichten zur Rehabilitation .....	187
Tabelle 65: Leitlinienempfehlungen zur Kooperation der Versorgungsebenen .....	188
Tabelle 66: Leitlinienempfehlungen zu Schulungen der Versicherten .....	189
Tabelle 67: Studien und systematische Übersichten zu Schulungen der Versicherungen.....	191

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des G-BA bei der Aktualisierung des DMP .....	3
Abbildung 2: Ablaufdiagramm .....	18
Abbildung 3: Leitlinienrecherche und -screening .....	24
Abbildung 4: Recherche nach Schadensmeldungen und Screening .....	26
Abbildung 5: Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie und Screening .....	27
Abbildung 6: Recherche nach Nutzenbewertungen des IQWiG und Screening .....	28
Abbildung 7: Ergebnis der Recherche in der bibliografischen Datenbank und des Literaturscreenings .....	29
Abbildung 8: Übersicht über die relevanten Informationen aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Informationspool .....	30

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACC	American College of Cardiology
ACE	angiotensin converting enzyme (Angiotensin-Konversionsenzym)
ACS	acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP	Angina Pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Rezeptorblocker	Angiotensin-1-Rezeptorblocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS	Bare-Metal Stent
CABG	coronary artery bypass graft (aortokoronare Bypassoperation)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAPT	dual antiplatelet therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
DMP	Disease-Management-Programm
DES	Drug-Eluting-Stent
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GoR	Grade of Recommendation
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-Reduktase
IHD	ischemic heart disease (ischämische Herzkrankheit)
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MI	Myokardinfarkt
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NSTEMI	non ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty (Ballondilatation)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RSA-ÄndV	Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network
SR	systematic review (systematische Übersicht)
SGB	Sozialgesetzbuch
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung)
VStG	Versorgungsstrukturgesetz
WHO	World Health Organization

## **Kurzfassung**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat das vorliegende Arbeitspapier im Rahmen des Generalauftrags erstellt.

## **Fragestellung**

Ziel der Untersuchung war es, eine Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der Disease-Management-Programme (DMP) nach § 137f SGB V hinsichtlich der Machbarkeit zu erproben. Mit vertretbarem Aufwand sollten neue DMP-relevante Informationen in ausgewählten Quellen identifiziert werden.

Nach Erprobung der Methode erfolgte die Abschätzung der Machbarkeit im Hinblick auf den zeitlichen Aufwand im Verhältnis zum Informationsgewinn und der DMP-Relevanz.

Die im Rahmen der Machbarkeitsstudie gemachten Erfahrungen dienen der Weiterentwicklung der Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP-Methoden.

Die orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs steht am Anfang des Prozesses, der letztlich zur Aktualisierung der Anforderungen an die DMP führen kann. Das Ergebnis der orientierenden Prüfung soll insbesondere dazu dienen, den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Entscheidung über den Beginn des Prozesses zur Aktualisierung eines DMP zu unterstützen.

## ***Zu erprobende Methode:***

Es erfolgt eine fokussierte Recherche nach verschiedenen aktuellen Informationen für das zu überprüfende DMP. Angelehnt an die Verfahrensordnung des G-BA werden die benötigten Informationen, wie folgt, operationalisiert:

- medizinische evidenzbasierte Leitlinien
- Schadensmeldungen (Drug Safety Mails [Rote-Hand-Briefe] der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu Medizinprodukten)
- Arzneimittel-Richtlinie (Änderungen der Verordnungsfähigkeit)
- Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und systematische Übersichten (SR)

Es werden nur Informationen hinzugezogen, die nach der letzten Recherche für eine entsprechende Leitliniensynopse zur DMP-Aktualisierung (Vollbericht) veröffentlicht wurden. Die Recherche nach Leitlinien findet in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie bei ausgewählten fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern statt.

Die Recherche nach Schadensmeldungen zu Arzneimitteln findet auf der Website der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) statt. Schadensmeldungen zu Medizinprodukten werden auf der Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) recherchiert. Die aktuelle Arzneimittel-Richtlinie wird über die Website des G-BA und aktuelle Nutzenbewertungen des IQWiG über die Website des Instituts beschafft. Die fokussierte Recherche nach relevanten systematischen Übersichten und RCT wird in der Datenbank PubMed durchgeführt. Die Recherchen nach Leitlinien, nach Schadensmeldungen, nach Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie sowie nach Nutzenbewertungen des IQWiG werden von einem Reviewer durchgeführt und das Ergebnis der Recherche von einem zweiten Reviewer überprüft. Die daraus resultierenden potenziell relevanten Dokumente werden anschließend im Volltext von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre DMP-Relevanz überprüft. Dissente Ergebnisse werden diskutiert und anschließend konsentiert. Die Leitlinienempfehlungen mit dem jeweils höchstmöglichen Grade of Recommendation (GoR) innerhalb des Klassifikationssystems der Leitlinie oder, wenn ein GoR nicht angegeben ist, mit einem Level of Evidence (LoE), der mindestens einem gut durchgeführten RCT entspricht, werden in Tabellen, geordnet nach den Versorgungsaspekten der Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung (RSA-ÄndV) beziehungsweise der DMP-Richtlinie, extrahiert. Auch die Ergebnisse der anderen Recherchen werden in Tabellen, geordnet nach den Versorgungsaspekten, dargestellt.

Die Ergebnisse der Suche in PubMed werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Fragestellungen, die in den einzelnen Studien und systematischen Übersichten untersucht wurden, werden zusammengefasst und sortiert nach Versorgungsaspekten dargestellt.

Schließlich erfolgt eine Synthese der neuen Informationen, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten. In der Synthese werden nur die Versorgungsaspekte der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie genannt, für die neue Informationen vorliegen. Dann erfolgt eine Beschreibung, welcher Art die neuen Informationen sind und welchen Quellen sie entnommen wurden. Abschließend erfolgt eine Einschätzung, ob eine Überarbeitung des DMP notwendig sein könnte. Die Beurteilung der Ergebnisse im Sinne eines Überarbeitungsbedarfs wird zusammengefasst und diskutiert.

### ***Machbarkeitsstudie***

Die Methode wurde im Rahmen einer Machbarkeitsstudie am Beispiel des DMP Koronare Herzkrankheit (KHK) erprobt. Es wurden neue Informationen für eine erste orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs am Beispiel des DMP KHK zusammengestellt. Nach Erprobung der Methode erfolgte die Abschätzung der Machbarkeit dieser Methode im Hinblick auf den zeitlichen Aufwand im Verhältnis zum Informationsgewinn und zu der DMP-Relevanz.



Es wurden nur Informationen hinzugezogen, die nach der letzten Recherche (22.09.2010) für die Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP KHK (V09-05) veröffentlicht wurden. Die Recherche nach relevanten systematischen Übersichten und RCT wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt und umfasste den Zeitraum von September 2010 bis August 2013.

Die Studien und systematischen Übersichten wurden nur für den Gliederungspunkt 1.6 „Rehabilitation“ bezüglich des Verzerrungspotenzials exemplarisch bewertet und die Ergebnisse dargestellt.

Die identifizierten Informationen wurden entsprechend der zu erprobenden Methode mit der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und den Ergebnissen der Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP KHK (Abschlussbericht V09-05) abgeglichen und eine Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs für das DMP KHK vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Ergebnis der Erprobung der Machbarkeit***

Die Erprobung der Methode hat gezeigt, dass die gesteckten Ziele nicht mit vertretbarem Aufwand zu erreichen sein würden. Daher wurde die zu überprüfende Methode hinsichtlich der folgenden Punkte modifiziert, damit unter den vorgegebenen Zeit- und Ressourcenbedingungen die sinnvolle Anwendbarkeit der Methode überprüft werden konnte:

- Extraktion aller DMP-relevanten Empfehlungen mit höchstmöglichem GoR beziehungsweise LoE und Durchführung des Abgleichs der Empfehlungen mit der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erst bei der Informationssynthese,
- Fokussierung der Recherche auf nicht redundante Datenquellen.

Die erste Änderung wurde durchgeführt, da die Entscheidung, welche Empfehlungen tatsächlich neu sind, aufgrund des unterschiedlichen Detaillierungsgrads der Empfehlungen und der Rechtsverordnung nicht immer eindeutig ist. Die Darstellung aller Empfehlungen gibt dem Leser die Möglichkeit, sich ein eigenes Urteil darüber zu bilden.

Die zweite Änderung betrifft den Verzicht auf eine Recherche nach Schadensmeldungen zu Arzneimitteln auf der Website des BfArM, weil die Rote-Hand-Briefe auch auf der Website der AkdÄ veröffentlicht werden. Außerdem wurde die Recherche nach Schadensmeldungen zu Medizinprodukten auf die Empfehlungen des BfArM beschränkt, da diese eine Bewertung der jeweiligen Schadensmeldungen durch das BfArM beinhalten.

Eine weitere Modifizierung ergab sich im Verlauf für die Methodik der Machbarkeitsstudie:

- Beschränkung der Methode zur kritischen Bewertung von Studienevidenz auf einen beispielhaften Gliederungspunkt.

Es wurden nur die für den Gliederungspunkt 1.6 „Rehabilitation“ identifizierten Studien und systematischen Übersichten bezüglich des Verzerrungspotenzials methodisch bewertet und ihre Ergebnisse dargestellt. Diese Modifizierung der Methode erfolgte, da die systematische Bewertung von 119 Publikationen im Rahmen einer ersten orientierenden Prüfung eines DMP auf Überarbeitungsbedarf zu zeitaufwendig ist.

Die Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass die Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP Ergebnisse liefert, auf deren Basis ein Überarbeitungsbedarf des DMP im Sinne der Fragestellung eingeschätzt werden kann.

### ***Ergebnisse der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK***

#### *Aktuelle Informationen für das DMP KHK*

Insgesamt wurden 16 Leitlinien, 5 Rote-Hand-Briefe, 3 Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie und 3 Nutzenbewertungen und ein Addendum des Instituts, 73 Studien und 42 systematische Übersichten als DMP-relevante aktuelle Informationen identifiziert. Die Informationen wurden extrahiert und sortiert nach den Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV tabellarisch dargestellt.

#### *Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK*

Insgesamt wurden für folgende Gliederungspunkte neue Informationen identifiziert, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erwähnt werden noch im Abschlussbericht V09-05 einen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf begründeten.

- „Hinreichende Diagnostik“ hinsichtlich des Auftretens atypischer Symptome bei älteren Patienten mit Herzinfarkt,
- „Differenzierte Therapieplanung“ hinsichtlich des Einsatzes von prognostischen Scores,
- „Nichtmedikamentöse Therapie“ hinsichtlich verhaltenstherapeutischer Verfahren zur Erleichterung von Lebensstiländerungen,
- „Medikamentöse Therapie“:
  - für den Einsatz eines Scores zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses und zur Initiierung von blutfettsenkenden Maßnahmen,
  - für weitere Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor, Prasugrel),
  - für die Kombinationstherapie von Prasugrel und Acetylsalicylsäure (ASS) nach Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI),
  - für längere Therapiedauern der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) für Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI),
  - für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten, die mit einer DAPT behandelt werden und gastrointestinale Blutungen in der Anamnese aufweisen,

- für Negativempfehlungen zu Chelatbildnern, Phytotherapeutika und für die Vitaminsupplementierung,
- „Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation“ hinsichtlich einer Abklärung der Verträglichkeit der notwendigen DAPT vor Indikationsstellung einer Stentimplantation.

Aufgrund der Vielzahl der neuen Informationen wird vorgeschlagen, das Vorgehen zur Überarbeitung des DMP beim G-BA einzuleiten.

### **Fazit**

Die Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass die Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP Ergebnisse liefert, anhand derer eine Einschätzung im Sinne der Fragestellung vorgenommen werden kann.

Die Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs erfolgte basierend auf Informationen aus evidenzbasierten Leitlinien, Schadensmeldungen, der Arzneimittel-Richtlinie Nutzenbewertungen des IQWiG und systematischen Übersichten und Studien. Der Zeit- und Ressourcenaufwand für die Bearbeitung der Informationsquelle „systematische Übersichten und Studien“ stand nicht im Verhältnis zum Ergebnis. Diese Informationsquelle wurde daher nur exemplarisch für einen Versorgungsaspekt des DMP getestet.

Auf Basis der Machbarkeitsstudie erscheint die Methode zur Überprüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP mit folgenden Modifizierungen praktikabel:

- Anstelle der Informationsquelle „Studien und systematische Übersichten“ könnten Datenbanken genutzt werden, die Evidenz zu klinischen Interventionen recherchieren, bewerten und in komprimierter Form zur Verfügung stellen.
- Bezüglich der Arzneimittel-Richtlinie wird vorgeschlagen, diese nur zur Prüfung des Zulassungsstatus und der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit für Medikamente heranzuziehen, die eine Einleitung des Verfahrens zur Aktualisierung eines DMP begründen.

Die in der Machbarkeitsstudie extrahierten Informationen wurden mit der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und den Ergebnissen aus dem Abschlussbericht V09-05 abgeglichen. Aus diesem Abgleich ergibt sich für das DMP KHK kein dringender Überarbeitungsbedarf, der unmittelbar umgesetzt werden müsste. Jedoch wird aufgrund der Vielzahl der neuen Informationen vorgeschlagen, das Vorgehen zur Aktualisierung des DMP beim G-BA einzuleiten.

**Schlagwörter:** Myokardischämie, Disease-Management-Programm, Leitlinien

**Keywords:** Myocardial Ischemia, Disease Management Programme, Guidelines As Topic

## 1 Hintergrund

Seit 2006 wurden mehrere systematische Leitliniensynopsen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt. Diese dienen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als eine Grundlage für die Aktualisierung der Anforderungen an die Ausgestaltung der Disease-Management-Programme (DMP), deren regelmäßige Aktualisierung im Sozialgesetzbuch V (SGB V) vorgegeben ist [1,2]. Auch die Verfahrensordnung des G-BA sieht eine regelmäßige Prüfung der DMP vor [3].

Bevor der G-BA das IQWiG beauftragt, eine systematische Leitliniensynopse zu erstellen, prüft er gemäß seiner Verfahrensordnung, ob Hinweise auf einen möglichen Überarbeitungsbedarf der DMP vorliegen. An dieser Stelle setzt die zu erprobende Methode an.

### Disease-Management-Programme

DMP sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen, die auf den Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin beruhen. Laut § 137f SGB V sollen im Rahmen der Programme Behandlungsmethoden eingesetzt werden, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Neben der Optimierung der Behandlung ist es das Ziel der DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [2].

Bis einschließlich Dezember 2011 empfahl der G-BA dem Bundesministerium für Gesundheit nach § 137f SGB V Anforderungen an die Ausgestaltung der DMP. Seit dem Inkrafttreten des Gesetzliche Krankenversicherung-Versorgungsstrukturgesetzes (GKV-VStG) 2012 [4] werden die Anforderungen an die DMP in einer Richtlinie des G-BA geregelt [5]. Diese Anforderungen sollen evidenzbasierte Leitlinien bzw. die jeweils beste verfügbare Evidenz berücksichtigen. Der G-BA ist verpflichtet, die DMP regelmäßig auf ihre Aktualität hin zu überprüfen.

### Vorgehen des G-BA bei der Aktualisierung der DMP

Der G-BA geht bei der Aktualisierung der DMP folgendermaßen vor: Der zuständige Unterausschuss prüft regelmäßig den möglichen Überarbeitungsbedarf bestehender DMP in mehreren Schritten. Zunächst wird gemäß der Verfahrensordnung geprüft, ob Hinweise auf einen Überarbeitungsbedarf<sup>2</sup> bestehender DMP vorliegen [3]:

- „Befragung der Sachverständigen, die an der Erarbeitung der jeweiligen Empfehlungen beteiligt waren,
- Informationen des IQWiG mit Relevanz für bestehende strukturierte Behandlungsprogramme,

---

<sup>2</sup> An dieser Stelle spricht der G-BA in seiner Verfahrensordnung von einem Änderungsbedarf.

- unaufgefordert eingegangene Stellungnahmen auch unter Nutzung elektronischer Medien sowie
- Beiträge der Mitglieder des Unterausschusses einschließlich der Patientenvertretung.“

Wenn der Unterausschuss aufgrund dieser Informationen feststellt, dass eine Überarbeitung des DMP notwendig sein könnte<sup>3</sup>, leitet der G-BA unmittelbar ein Überarbeitungsverfahren ein. Dieses beinhaltet:

- „Prüfung eingegangener Stellungnahmen,
- Recherche nach und Analyse von neuen oder aktualisierten Leitlinien, die im vorigen Beratungsprozess noch nicht berücksichtigt wurden,
- systematische Recherche und Bewertung identifizierter Primärliteratur bei inhaltlich widersprüchlichen oder fehlenden Empfehlungen in den Leitlinien unter Berücksichtigung des Sachverständigenvotums zu neuen Erkenntnissen,
- Ausarbeitung der aktualisierten Behandlungsempfehlungen einschließlich kurzer Begründung mit Zitat der relevanten Literatur für alle inhaltlichen Änderungen und
- Überprüfung des Änderungsbedarfs der Qualitätsziele und der Dokumentations-Parameter aufgrund der aktualisierten Behandlungsempfehlungen.“

Nach dieser Prüfung durch den Unterausschuss und sofern von diesem ein Überarbeitungsverfahren eingeleitet wird, kann eine Beauftragung des IQWiG erfolgen. Der Auftrag umfasst dann eine systematische Recherche nach neuen oder aktualisierten evidenzbasierten Leitlinien und eine Analyse derselben.

Nach Erhalt aller notwendigen Informationen – auch der systematischen Leitliniensynopse – entscheidet der G-BA über die tatsächliche Änderung der Vorgaben für die DMP [3].

---

<sup>3</sup> Hier spricht der G-BA in der Verfahrensordnung von einem Aktualisierungsbedarf, später von Änderungsbedarf.

**Schritt 1: Prüfung auf möglichen Überarbeitungsbedarf des DMP**

G-BA prüft, ob Hinweise auf einen möglichen Überarbeitungsbedarf des DMP vorliegen:

- Befragung der Sachverständigen, die an der Erarbeitung der Empfehlungen der RSA-ÄndV / DMP-Richtlinie beteiligt waren
- Informationen des IQWiG mit Relevanz für bestehende DMP
- unaufgefordert eingegangene Stellungnahmen
- Beiträge der Mitglieder des Unterausschusses einschließlich der Patientenvertretung



**Schritt 2: Einleitung der Überarbeitung des DMP**

Wenn der Unterausschuss aufgrund dieser Informationen feststellt, dass eine Überarbeitung des DMP notwendig sein könnte, leitet der G-BA unmittelbar ein Überarbeitungsverfahren ein.

IQWiG kann beauftragt werden, eine systematische Leitlinienrecherche, -bewertung und -synopse (Vollbericht) durchzuführen.

IQWiG erstellt einen Vollbericht und leitet diesen an den G-BA weiter.



**Schritt 3: Entscheidung über Änderung des DMP**

Nach Erhalt aller notwendigen Informationen – auch der systematischen Leitliniensynopse (Vollbericht) – entscheidet der G-BA über die tatsächliche Änderung der Anforderungen an das DMP. Die Anforderungen sind in der RSA-ÄndV / DMP-Richtlinie festgelegt.



**Schritt 4: Änderung des DMP**

Die RSA-ÄndV / DMP-Richtlinie, die die Anforderungen an das DMP regelt, wird geändert.

Diese Änderungen werden in der Versorgung umgesetzt.

Abbildung 1: Vorgehen des G-BA bei der Aktualisierung des DMP

## **Regelmäßige orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs**

Die regelmäßige orientierende Prüfung der Anforderungen an die Ausgestaltung der DMP auf einen Überarbeitungsbedarf wird im vorliegenden Text verkürzt *regelmäßige orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs* der DMP genannt.

Sprachlich wird zwischen diesem Überarbeitungsbedarf und dem Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf unterschieden. Von Ersterem wird im Rahmen der zu erprobenden Methoden gesprochen. Der Begriff Überarbeitungsbedarf wird für die erste Phase der Prüfung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA benutzt. Dagegen werden bei den vom G-BA beauftragten systematischen Leitliniensynopsen (Vollberichte) die Begriffe Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf verwendet. Die Erstellung dieser Synopsen erfolgt in der zweiten Phase des Überarbeitungsverfahrens gemäß der Verfahrensordnung. Diese Phase wird in den vorliegenden Methoden nicht adressiert.

Darüber hinaus benutzt der G-BA in seiner Verfahrensordnung [3] sowohl den Begriff Änderungsbedarf als auch den Begriff Aktualisierungsbedarf, ohne zwischen beiden Begriffen zu differenzieren oder sie näher zu erläutern. In den vorliegenden Methoden werden beide Begriffe außerhalb der Zitate der Verfahrensordnung nicht benutzt.

Die zu erprobende Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP Koronare Herzkrankheit (KHK) basiert im Wesentlichen auf der Sichtung von evidenzbasierten Leitlinien. Weitere Informationen werden aber hinzugezogen (siehe Kapitel 3).

Geplant ist die orientierende Prüfung auf einen Überarbeitungsbedarf der DMP, die sich zu diesem Zeitpunkt nicht im Aktualisierungsprozess (Auftrag für eine systematische Leitliniensynopse erteilt) befinden, in einem regelmäßigen Zeitintervall. Eine ausführliche Prüfung des jeweiligen DMP im Sinne eines Vollberichts sollte regelhaft erfolgen, z. B. spätestens nach 2 routinemäßigen orientierenden Prüfungen. Damit wird sichergestellt, dass das DMP dem aktuellen Versorgungsstand entspricht.

### **DMP KHK**

Das DMP KHK wurde am 01.05.2003 eingeführt. Die Anforderungen an die Ausgestaltung des DMP KHK sind in der 20. Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung (RSA-ÄndV) [6] festgelegt, deren Gliederungspunkte den Versorgungsaspekten des DMP entsprechen (siehe Abschnitt 3.1.1.2).

### **Koronare Herzkrankheit (KHK)**

Die KHK manifestiert sich als Arteriosklerose (auch Atherosklerose genannt) in den Herzkranzarterien [7,8]. Ausgangspunkt der Erkrankung sind Schädigungen der endothelialen Funktion. In der Folge kommt es zu pathologischen Lipideinlagerungen in der Gefäßwand sowie zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Im Frühstadium der Erkrankung sind meist noch keine klinischen Symptome vorhanden. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht mit

zunehmender Einengung der Gefäße ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel mit der Folge einer Myokardischämie. Diese äußert sich klinisch häufig als Angina Pectoris (AP), d. h. in Form plötzlich einsetzender, Sekunden bis Minuten anhaltender Schmerzen im Brustkorb, im Kiefer, im Arm oder in anderen Regionen [9]. Folge einer KHK kann die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, ein Herzinfarkt oder auch ein plötzlicher Herztod sein [6].

Die KHK ist eine chronische Erkrankung. Die stabile AP ist eine klinische Ausprägungsform der KHK, die reproduzierbar bei körperlicher Anstrengung oder psychischer Belastung auftritt und die über Monate konstant bleibt. Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) werden dagegen die akuten Phasen der KHK zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich sind. Dazu gehören die auch schon bei leichter oder ohne Anstrengung auftretende instabile AP, der Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Streckenhebungen sowie der plötzliche Herztod [10,11].

Wichtigste Risikofaktoren für das Entstehen der KHK sind das zunehmende Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes und das C-reaktive Protein (CRP) [11,12].

### **Epidemiologie**

Die KHK (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision [ICD-10] I20–I25) einschließlich ihrer klinischen Manifestationen als akuter Myokardinfarkt (ICD-10 I21) oder Herzinsuffizienz (ICD-10 I50) stellen die 3 häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. KHK, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz waren 2011 für 19,7 % aller Todesfälle verantwortlich [13].



## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der Untersuchung war es, eine Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP nach § 137f SGB V hinsichtlich der Machbarkeit zu erproben. Mit vertretbarem Aufwand sollen neue DMP-relevante Informationen, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten, in ausgewählten Quellen identifiziert werden.

Die Methode wurde erprobt am Beispiel des DMP KHK.

Die im Rahmen der Machbarkeitsstudie gemachten Erfahrungen dienen der Weiterentwicklung der Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Zu erprobende Methode**

Die zu erprobende Methode dient der regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP nach § 137f SGB V, wie sie in der 20. RSA-ÄndV bzw. in der DMP-Richtlinie vorgegeben sind.

Es werden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- fokussierte Recherche nach verschiedenen aktuellen relevanten Informationen für das jeweilige DMP
- Prüfung und Darstellung dieser neuen DMP-relevanten Informationen, die einen möglichen Überarbeitungsbedarf anzeigen
- Zusammenfassung der Ergebnisse und Einschätzung, ob ein Überarbeitungsbedarf für das jeweilige DMP besteht

##### **3.1.1 Allgemeine Kriterien für den Einschluss von Informationen**

###### **3.1.1.1 Population**

Die Population entspricht den Aufnahmekriterien für das jeweilige DMP [5,6].

###### **3.1.1.2 DMP-relevante Versorgungsaspekte**

In die Untersuchung werden Informationen zu den Versorgungsaspekten eingeschlossen, wie sie in der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie festgelegt sind [5,6].

###### **3.1.1.3 Für die orientierende Prüfung des DMP-Überarbeitungsbedarfs benötigte Informationen**

Angelehnt an die Verfahrensordnung des G-BA (siehe Kapitel 1) werden die benötigten Informationen wie folgt operationalisiert [14]:

- medizinische evidenzbasierte Leitlinien
- Schadensmeldungen (Drug Safety Mails [Rote-Hand-Briefe] der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Arzneimittel-Richtlinie (Änderungen der Verordnungsfähigkeit)
- Nutzenbewertungen des IQWiG
- randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und systematische Übersichten (SR)

Auf die Befragung klinischer Experten, wie in der Verfahrensordnung [3] vorgesehen, wird verzichtet.

### 3.1.1.4 Aktualität der Informationen

Herangezogen werden jeweils nur Informationen, die erschienen sind nach der letzten Recherche für eine entsprechende systematische Leitliniensynopse zur DMP-Aktualisierung (Vollbericht) bzw. einer letzten orientierenden Prüfung auf einen möglichen Überarbeitungsbedarf des DMP.

### 3.1.1.5 Sprache der Informationen

Es werden Informationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

### 3.1.1.6 Allgemeine Kriterien für den Einschluss von Informationen

Die Tabelle 1 zeigt die allgemeinen Kriterien für den Einschluss von Informationen in die Untersuchung.

Tabelle 1: Allgemeine Einschlusskriterien für die Untersuchung

<b>Allgemeine Einschlusskriterien</b>	
E1	Population entsprechend den Aufnahmekriterien des jeweiligen DMP (siehe Abschnitt 3.1.1.1)
E2	DMP-relevante Versorgungsaspekte (siehe Abschnitt 3.1.1.2)
E3	DMP-relevante Informationen in medizinischen evidenzbasierten Leitlinien, Schadensmeldungen, Arzneimittel-Richtlinie, Nutzenbewertungen des IQWiG, SR und RCT (siehe Abschnitt 3.1.1.3)
E4	Das Dokument bzw. die Information ist aktuell (Publikationszeitraum), d. h. nach der letzten Recherche für eine entsprechende systematische Leitliniensynopse zur DMP-Aktualisierung bzw. einer letzten Prüfung auf einen möglichen Überarbeitungsbedarf des DMP erschienen (siehe Abschnitt 3.1.1.4)
E5	Publikationssprachen: Englisch und Deutsch (siehe Abschnitt 3.1.1.5)

DMP: Disease-Management-Programm, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, SR: systematic review (systematische Übersicht), RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

## 3.1.2 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Leitlinien

### 3.1.2.1 Übertragbarkeit

Es werden Leitlinien recherchiert und ausgewählt, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Die Untersuchung bezieht sich daher auf Leitlinien aus Industrienationen, da davon ausgegangen wird, dass Empfehlungen aus den Leitlinien dieser Nationen am ehesten im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind.

Zur Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wird die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt [15]. Der WHO-Bericht bildet insgesamt 5 Strata unter Berück-

sichtigung des Entwicklungsstands eines Landes, der Mortalität sowie der Weltregion. Da Länder innerhalb eines Stratum am ehesten vergleichbar sind und Deutschland dem Stratum A zugeordnet ist, wird zur Operationalisierung der Übertragbarkeit das Stratum A des WHO-Berichts als Kriterium angewandt. Leitlinien aus Ländern dieses Stratum bzw. deren Organisationen im Gesundheitswesen werden für den Bericht berücksichtigt.

### **3.1.2.2 Empfehlungskennzeichnung**

In den Bericht werden ausschließlich Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen formal eindeutig als Empfehlung gekennzeichnet sind.

Die formale Darstellung der Empfehlungen in Leitlinien wird unterschiedlich umgesetzt. Empfehlungen können, z. B. durch Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften oder Absätze, vom Fließtext abgehoben werden. Ebenso ist es möglich, dass die Empfehlungen durch unterschiedliche Formatierungen (z. B. Kursivschrift oder Fettdrucke) gekennzeichnet sind.

### **3.1.2.3 Evidenzbasierung**

Zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsstandard werden evidenzbasierte Leitlinien herangezogen. Unter evidenzbasierten Leitlinien werden im vorliegenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt bzw. indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (modifiziert nach Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation [AGREE] [16]). Eine indirekte Literaturverknüpfung mit einer Empfehlung liegt dann vor, wenn im Hintergrundtext zu den Empfehlungen zwar themenrelevante Literatur angegeben ist, diese sich aber der jeweiligen Empfehlung nicht eindeutig zuordnen lässt.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Empfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen [17]. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen [18].

Evidenzeinstufungen stellen eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei randomisierte klinische Studien mit geringem Verzerrungspotenzial üblicherweise den höchsten LoE erhalten, gefolgt von nicht randomisierten klinischen Studien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Fallberichten, Querschnittstudien u. a. sowie von der Expertenmeinung. Leitlinienersteller verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen

und epidemiologischen Studien einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der LoE ein. Häufig werden auch GoR vergeben, die der Stärke einer Empfehlung Ausdruck verleihen sollen und auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz bzw. dem LoE basieren.

#### **3.1.2.4 Publikationstyp Leitlinie**

Für die Machbarkeitsstudie wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde [19,20].

Darüber hinaus sind evidenzbasierte Leitlinien gemäß den Empfehlungen des Europarats aus dem Jahre 2001 folgendermaßen definiert: „Evidenzbasierte Leitlinien werden auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erstellt. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur, werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer“ [21,22].

#### **3.1.2.5 Aktualität der Leitlinie**

Leitlinien müssen regelmäßig überarbeitet werden, um dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft zu genügen. Die Intervalle zwischen den Überarbeitungen können in Abhängigkeit vom Fachgebiet sehr variieren. Die amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften aktualisieren ihre Leitlinien fast jährlich [23], andere Organisationen wählen größere Zeitintervalle [24]. Eine Leitlinie gilt als aktuell, wenn ihr Überarbeitungsdatum nicht überschritten ist.

#### **3.1.2.6 Vollpublikation der Leitlinie**

Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden. Entwurfs- und Kurzfassungen von Leitlinien werden nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

#### **3.1.2.7 Mehrfachpublikationen**

Leitlinien, z. B. der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC), werden in mehreren Zeitschriften veröffentlicht. Zusätzliche Veröffentlichungen zu einer Erstpublikation / Originalpublikation werden nur dann berücksichtigt, wenn sie relevante zusätzliche Informationen liefern.

### 3.1.2.8 Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung.

Tabelle 2: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Leitlinieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E6	Die Leitlinie gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation (siehe Abschnitt 3.1.2.1).
E7	Die Empfehlungen sind aufgrund einer formalen Kennzeichnung eindeutig zu identifizieren (siehe Abschnitt 3.1.2.2).
E8	Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie (siehe Abschnitt 3.1.2.3).
E9	Es handelt sich um den Publikationstyp Leitlinie (siehe Abschnitt 3.1.2.4).
E10	Das Überarbeitungsdatum der Leitlinie ist nicht überschritten (siehe Abschnitt 3.1.2.5).
E11	Es handelt sich um eine Vollpublikation der Leitlinie (siehe Abschnitt 3.1.2.6).
<b>Ausschlusskriterium</b>	
A1	Es handelt sich um eine Mehrfach- bzw. Zusatzpublikation ohne neue Informationen (siehe Abschnitt 3.1.2.7).

### 3.1.3 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Schadensmeldungen

Die folgende Tabelle zeigt die speziellen Kriterien für den Einschluss von Schadensmeldungen.

Tabelle 3: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Schadensmeldungen

<b>Einschlusskriterien</b>	
E12	Es handelt sich um eine Drug Safety Mail (Rote-Hand-Brief) der AkdÄ bzw. um eine Empfehlung des BfArM zu Medizinprodukten (siehe Abschnitt 3.1.1.3).

### 3.1.4 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Informationen der Arzneimittel-Richtlinie

Die folgende Tabelle zeigt die speziellen Kriterien für den Einschluss von Informationen der Arzneimittel-Richtlinie.

Tabelle 4: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Informationen der Arzneimittel-Richtlinie

<b>Einschlusskriterien</b>	
E13	Es handelt sich um eine Information der Arzneimittel-Richtlinie zu Änderungen der Verordnungsfähigkeit (siehe Abschnitt 3.1.1.3).

### 3.1.5 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Nutzenbewertungen des IQWiG

Die folgende Tabelle zeigt die speziellen Kriterien für den Einschluss von Nutzenbewertungen des IQWiG.

Tabelle 5: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von Nutzenbewertungen

<b>Einschlusskriterien</b>	
E14	Es handelt sich um eine Nutzenbewertung des IQWiG (siehe Abschnitt 3.1.1.3).
E15	Der finale Bericht ist veröffentlicht.

### 3.1.6 Spezielle Kriterien für den Einschluss von Studien

#### 3.1.6.1 Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

#### 3.1.6.2 Vollpublikation

Als Vollpublikation gilt ein Bericht über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. Abstracts gelten nicht als Vollpublikation.

#### 3.1.6.3 Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von RCT

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von RCT in die Untersuchung.

Tabelle 6: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von RCT

<b>Einschlusskriterien</b>	
E16	Es handelt sich um ein RCT (siehe Abschnitt 3.1.6.1).
E17	Eine Vollpublikation des RCT ist verfügbar (siehe Abschnitt 3.1.6.2).

### 3.1.7 Spezielle Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

#### 3.1.7.1 Studientyp

Systematische Übersichten, sofern methodisch adäquat und der Fragestellung entsprechend durchgeführt, liefern einen möglichst gering verzerrten Überblick über das Wissen zu einer spezifischen Fragestellung. Sie können der Identifizierung von Inkonsistenzen dienen und auch auf Grenzen des aktuellen Wissens- und Forschungsstands hinweisen. Eine Beschränkung bezüglich des Publikationsdatums der eingeschlossenen Primärstudien wird nicht definiert.

#### 3.1.7.2 Vollpublikation

Als Vollpublikation gilt ein Bericht über eine systematische Übersicht, der den Kriterien des Oxman und Guyatt Index genügt und eine Bewertung der systematischen Übersicht ermöglicht. Abstracts gelten nicht als Vollpublikation.

#### 3.1.7.3 Tabellarische Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten in die Untersuchung.

Tabelle 7: Übersicht über die speziellen Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten

<b>Einschlusskriterien</b>	
E18	Es handelt sich um eine systematische Übersicht (siehe Abschnitt 3.1.7.1).
E19	Eine Vollpublikation der systematischen Übersicht ist verfügbar (siehe Abschnitt 3.1.7.2).

### 3.1.8 Informationsbeschaffung

Die systematischen Suchen beschränken sich auf eine fokussierte Leitlinienrecherche und eine gezielte Suche nach weiteren relevanten Informationen für das jeweilige DMP. Dies bedeutet, dass zum Beispiel nur in ausgewählten Quellen gesucht wird.

#### 3.1.8.1 Leitlinienrecherche

Die fokussierte Recherche nach themenspezifischen Leitlinien wird in folgenden Quellen durchgeführt (siehe Anhang A):

- im Internet in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- im Internet bei ausgewählten fachübergreifenden Leitlinienanbietern
- im Internet bei ausgewählten fachspezifischen Leitlinienanbietern



### **3.1.8.2 Recherche zu Schadensmeldungen**

Die Suche nach aktuellen Informationen (siehe Abschnitt 3.1.1.3) zum Schadenspotenzial für DMP-relevante Arzneimittel wird in folgenden Quellen durchgeführt:

- Website der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unter „Arzneimittelsicherheit“ ([www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html))

Die Suche nach aktuellen Informationen zum Schadenspotenzial für DMP-relevante Medizinprodukte wird in folgender Quelle durchgeführt:

- Website des BfArM unter „Medizinprodukte“ ([www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/node.html))

### **3.1.8.3 Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie**

Die aktuelle Arzneimittel-Richtlinie wird über die Website des G-BA beschafft ([www.g-ba.de/informationen/richtlinien/3/](http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/3/)).

### **3.1.8.4 Recherche zu Nutzenbewertungen des IQWiG**

Aktuelle Nutzenbewertungen des IQWiG werden über die Website des Instituts beschafft ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)).

### **3.1.8.5 Recherche in bibliografischen Datenbanken**

Die fokussierte Recherche nach relevanten RCT und systematischen Übersichten wird in dem PubMed Subset „Core Clinical Journals“ [25] durchgeführt.

### **3.1.9 Selektion aller DMP-relevanten Informationen**

Das Titel- und Abstract-Screening bei Leitlinienanbietern im Internet wird von einem Reviewer durchgeführt; ein zweiter Reviewer prüft das Screeningergebnis. Die daraus resultierenden potenziell relevanten Leitlinien werden anschließend im Volltext von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bezüglich der allgemeinen und spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) geprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

In die Untersuchung werden ausschließlich formal gekennzeichnete Empfehlungen mit dem jeweils höchstmöglichen GoR innerhalb des Klassifikationssystems der Leitlinie oder, wenn ein GoR nicht angegeben ist, mit einem LoE, der mindestens einem gut durchgeführten RCT entspricht, eingeschlossen. Die relevanten Empfehlungen werden in Tabellen extrahiert und den jeweiligen Versorgungsaspekten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie zugeordnet. Für jede extrahierte Empfehlung wird der dazugehörige LoE und / oder GoR extrahiert, sofern diese in der Leitlinie dokumentiert sind und einer Empfehlung eindeutig zugeordnet werden können. Ebenso wird dokumentiert, ob in den

Leitlinien zu der jeweiligen Empfehlung Literatur zitiert wird und ob diese eindeutig der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.

Die Schadensmeldungen, die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit und die Nutzenbewertungen des IQWiG werden von einem Reviewer identifiziert und von einem Zweiten auf ihre Relevanz bezüglich der allgemeinen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) geprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die Zusammenfassungen der jeweiligen Informationen werden in Tabellen extrahiert und den jeweiligen Versorgungsaspekten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie zugeordnet.

Die durch die Suche in PubMed identifizierten Zitate werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz bezüglich der allgemeinen und spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 6 bzw. Tabelle 7) geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die themenrelevanten Studien und systematischen Übersichten werden in Tabellen gelistet und den jeweiligen Versorgungsaspekten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie zugeordnet.

### **3.1.10 Informationsbewertung**

Eine Bewertung der Informationen aus Leitlinien wird nicht durchgeführt, da nur evidenzbasierte Leitlinien in die Untersuchung eingeschlossen werden, deren Empfehlungen auf einer Informationsbewertung beruhen. Ebenso basieren Rote-Hand-Briefe, die Meldungen des BfArM, die Arzneimittel-Richtlinie und die Nutzenbewertungen des IQWiG auf Informationsbewertungen, sodass hier auf eine zusätzliche Informationsbewertung verzichtet wird.

Die Datenextraktion und die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien sowie die Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichten werden durchgeführt:

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien und systematischen Übersichten hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab.

#### **3.1.10.1 Verzerrungspotenzial der RCTs**

Damit eine Studie zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs der DMP herangezogen werden kann, darf sie nur ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen. Zur Feststellung des Verzerrungspotenzials erfolgt in einem ersten Schritt die Extraktion der Daten anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen. Ein Reviewer führt die Datenextraktion und die Bewertung des Verzerrungspotenzials durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Folgende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, werden systematisch extrahiert und bewertet:

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Intention-to-treat-Analyse
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

### **3.1.10.2 Methodische Qualität der systematischen Übersichten**

Damit eine systematische Übersicht zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs der DMP herangezogen werden kann, muss sie auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise die Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Daher müssen die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [26,27]. Ein Reviewer führt die Bewertung der methodischen Qualität durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

### **3.1.11 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen:

Die Empfehlungen der Leitlinien, die den höchstmöglichen GoR bzw. LoE aufweisen, werden den Versorgungsaspekten des jeweiligen DMP (siehe Abschnitt 3.1.1.2) zugeordnet und in Tabellen extrahiert. Aus den aktuellen Informationen zum Schadenspotenzial für DMP-relevante Arzneimittel und Medizinprodukte wird jeweils die Zusammenfassung in Tabellen extrahiert und ebenfalls den Gliederungspunkten der 20. RSA-ÄndV zugeordnet. Ebenso werden für das jeweilige DMP relevante, aktuelle Änderungen der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit (Arzneimittel-Richtlinie), sortiert nach den Versorgungsaspekten, tabellarisch aufgeführt. Aus den aktuellen DMP-relevanten IQWiG-Nutzenbewertungen werden die Fragestellung und die im Fazit gegebene Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabellen extrahiert und den Versorgungsaspekten zugeordnet. Schließlich werden die Fragestellungen, die in den einzelnen Studien und systematischen Übersichten untersucht werden, zusammengefasst und sortiert nach Versorgungsaspekten tabellarisch dargestellt. Die Ergebnisse der identifizierten Studien und systematischen Übersichten werden nach Prüfung ihres Verzerrungspotenzials beziehungsweise ihrer methodischen Qualität dargestellt.

Anschließend werden die selektierten und in den Tabellen dargestellten Informationen auf neue Informationen hin geprüft, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten. In der Informationssynthese werden nur die neuen beziehungsweise abweichenden Empfehlungen und Informationen berücksichtigt. Aufgeführt werden nur Versorgungsaspekte, für die neue Informationen vorliegen.

Dann erfolgt eine Beschreibung, über welche Quelle die neuen Informationen identifiziert wurden, z. B. aktualisierte Leitlinie oder Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Die neuen Informationen werden auf eine inhaltliche Übereinstimmungen (Konsistenz) bzw. auf inhaltliche Widersprüche untereinander geprüft; die Ergebnisse dieser Konsistenzprüfung werden dargestellt.

### **3.1.12 Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs**

Abschließend erfolgt eine Einschätzung, ob eine Überarbeitung des jeweiligen DMP notwendig sein könnte. Dabei werden die folgenden Fragen beantwortet:

- Gibt es neue Informationen, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten?
- Können diese Informationen ggf. zu einer Änderung der Empfehlungen der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise der DMP-Richtlinie führen (Ergänzung, Streichung etc.)?

Die Beurteilung der Ergebnisse im Sinne eines Überarbeitungsbedarfs wird zusammengefasst und diskutiert.

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass es einen Unterschied zwischen dem hier geprüften Überarbeitungsbedarf und dem in Vollberichten festgestellten Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf eines DMP gibt (siehe Kapitel 1). Aus der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs ergeben sich Vorschläge für das weitere Vorgehen des G-BA im Rahmen der Verfahrensordnung hinsichtlich einer möglichen DMP-Aktualisierung.

In der folgenden Abbildung 2 ist der Ablauf der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP dargestellt.

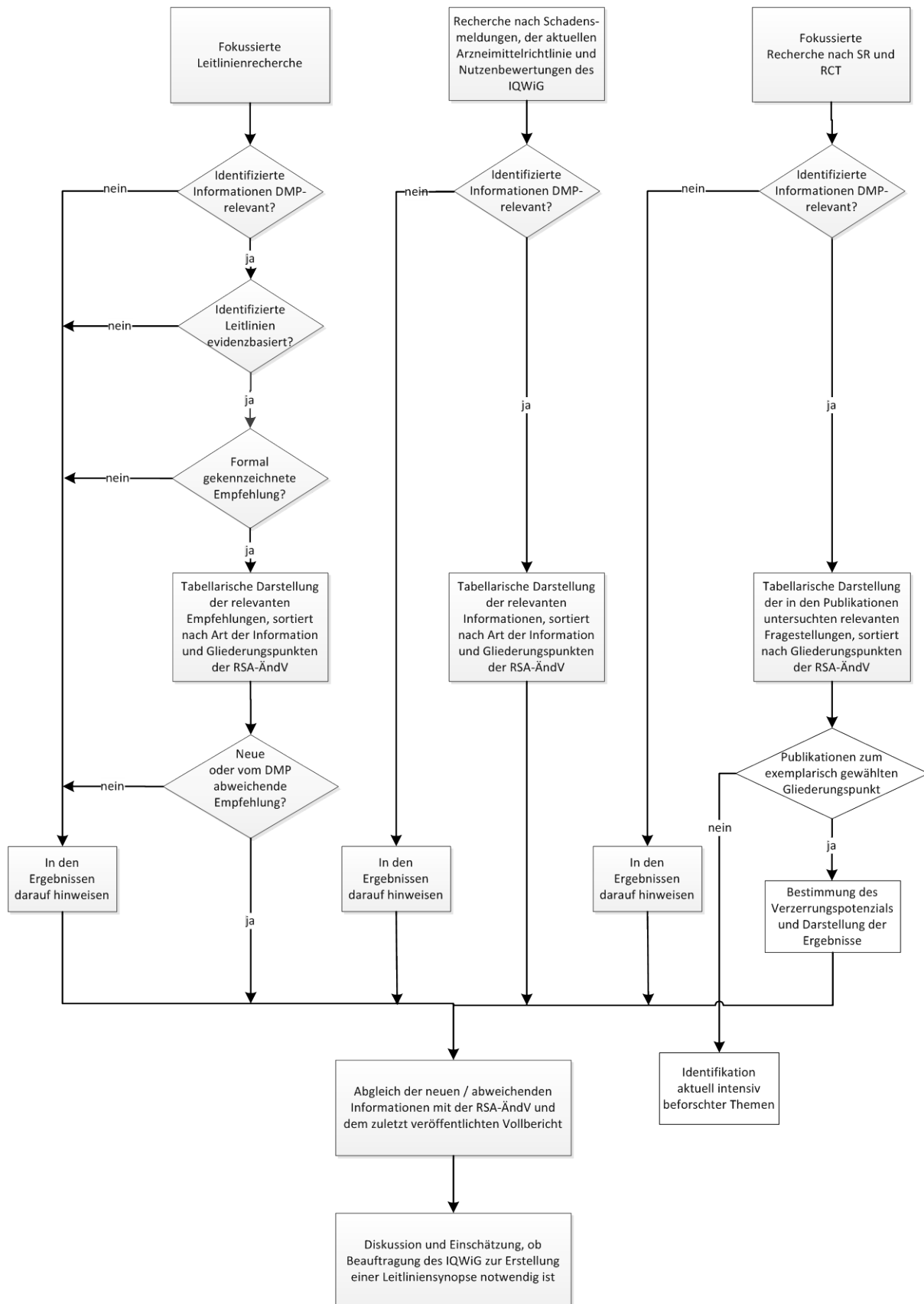


Abbildung 2: Ablaufdiagramm

## 3.2 Machbarkeitsstudie

Es wurde eine Machbarkeitsstudie durchgeführt, um die Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP nach § 137f SGB V (siehe Abschnitt 3.1) zu erproben. Es wurden neue Informationen für eine erste orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs am Beispiel des DMP KHK zusammengestellt und bewertet.

Nach Erprobung der Methode (siehe Abschnitt 3.1.1) erfolgte die Abschätzung der Machbarkeit dieser Methode im Hinblick auf den zeitlichen Aufwand im Verhältnis zum Informationsgewinn und der DMP-Relevanz.

Dazu wurden folgende Fragen beantwortet:

- Wie viel Zeit wurde für die Prüfung im Vergleich zu einem Vollbericht benötigt? Wie viel Zeit wurde im relativen Vergleich für die verschiedenen Informationsquellen benötigt? (Projektbearbeitungszeit)
- Sind die Informationen DMP-relevant?
- Welche Informationen und Suchquellen erwiesen sich als relevant? (Leitlinien, Schadensmeldungen, Nutzenbewertungen usw.)
- Kann man auf bestimmte Informationen und Suchquellen verzichten?

Nach Abschluss der Machbarkeitsstudie wird der Methodenleitfaden für eine regelmäßige orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP – sofern erforderlich – angepasst.

### 3.2.1 Kriterien für den Einschluss der Informationen bezogen auf das DMP KHK

#### 3.2.1.1 Population des DMP-KHK

Entsprechend den Aufnahmekriterien für das DMP KHK war die Zielpopulation für die Informationen im Bericht ausgewertet wurden [6]:

- Männer und Frauen mit einer bereits diagnostizierten KHK
- Patienten, deren Symptomatik, Anamnese (einschließlich der Begleiterkrankungen) und Ergebnisse der klinischen Untersuchung und des Belastungs-Elektrokardiogramms (EKG) eine Wahrscheinlichkeit von  $\geq 90$  % für das Vorliegen einer KHK ergeben

#### 3.2.1.2 Relevante Versorgungsaspekte für das DMP KHK

Es wurden Informationen zu den Versorgungsaspekten des DMP KHK, wie sie in der 20. RSA-ÄndV festgelegt sind, eingeschlossen [6].

Tabelle 8: Versorgungsaspekte des DMP KHK

<p><b>Diagnostik der KHK</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ chronische KHK</li><li>▪ akutes Koronarsyndrom<sup>4</sup></li></ul> <p><b>Therapieziele</b></p> <p><b>Differenzierte Therapieplanung auf der Basis der individuellen Risikoabschätzung</b></p> <p><b>Therapeutische Maßnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen</li><li>▪ medikamentöse Therapie</li><li>▪ Koronarangiografie, interventionelle Therapie, Koronarrevaskularisation</li></ul> <p><b>Rehabilitation</b></p> <p><b>Kooperation der Versorgungsebenen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ hausärztliche Versorgung</li><li>▪ Überweisung zur nächsthöheren Versorgungsstufe</li><li>▪ Einweisung in ein Krankenhaus zur stationären Behandlung</li><li>▪ Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme</li><li>▪ Schulungen der Versicherten</li></ul>
--

### 3.2.1.3 Aktualität der Informationen

Herangezogen wurden jeweils nur Informationen, die nach der letzten Recherche für die systematische Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP KHK (V09-05) am 22.09.2010 erschienen sind.

## 3.2.2 Informationsbeschaffung für das DMP KHK

### 3.2.2.1 Leitlinienrecherche

Die Internetrecherche nach Leitlinien wurde zwischen dem 19.06.2013 und dem 24.06.2013 durchgeführt. Insgesamt wurden in der fokussierten Recherche 10 Websites durchsucht. Nur wenige dieser Websites ermöglichen eine Freitextsuche, sodass die gesamte Liste von veröffentlichten Leitlinien durchsucht wurde. Die Liste aller durchsuchten Leitliniendatenbanken bzw. -anbieter befindet sich in Anhang B. In der Leitliniendatenbank der AWMF wurde mit den in Anhang A gelisteten Suchbegriffen nach potenziell relevanten Leitlinien gesucht.

### 3.2.2.2 Recherche zu Schadensmeldungen

Die Recherche nach Schadensmeldungen für Arzneimittel wurde auf der Website der AkdÄ am 14.06.2013 und ihre Qualitätssicherung am 02.07.2013 durchgeführt.

---

<sup>4</sup> Die Diagnose des akuten Koronarsyndroms ist laut RSA-ÄndV Bestandteil der Empfehlungen des DMP, nicht aber die Therapie.

Die Recherche nach Schadensmeldungen für Medizinprodukte wurde auf der Website des BfArM am 14.06.2013 und ihre Qualitätssicherung am 29.07.2013 durchgeführt.

### **3.2.2.3 Recherche zu Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie**

Die Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie wurde am 06.08.2013 auf der Website des G-BA durchgeführt und ihre Qualitätssicherung am 23.09.2013 und am 24.09.2013.

### **3.2.2.4 Recherche zu Nutzenbewertungen des IQWiG**

Die Recherche nach Nutzenbewertungen des IQWiG wurde am 05.08.2013 und ihre Qualitätssicherung am 10.09.2013 durchgeführt.

### **3.2.2.5 Recherche in bibliografischen Datenbanken**

Es erfolgte eine zeitliche Einschränkung der Suche ab dem 01.08.2010, um aktuelle systematische Übersichten und RCTs zu identifizieren, die nach der letzten Recherche (22.09.2010) für die systematische Leitliniensynopse (V09-05) erschienen sind.

Die Suchstrategie für die Suche in PubMed findet sich in Anhang A. Die Suche fand am 24.06.2013 statt.

## **3.2.3 Selektion der für das DMP KHK relevanten Informationen**

### **Leitlinien**

Aus den relevanten Leitlinien wurden die Empfehlungen, die mit dem jeweils höchstmöglichen Empfehlungs- bzw. Evidenzgrad verknüpft sind, in Tabellen extrahiert (siehe Kapitel 7).

### **Schadensmeldungen**

Die Zusammenfassungen der eingeschlossenen Schadensmeldungen wurden in Tabellen extrahiert und den jeweiligen Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV zugeordnet (siehe Kapitel 7).

### **Arzneimittel-Richtlinie**

Die eingeschlossenen Informationen der Arzneimittel-Richtlinie wurden in Tabellen extrahiert (siehe Kapitel 7) und den jeweiligen Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV zugeordnet.

### **Nutzenbewertung des IQWiG**

Die Fragestellung und die im Fazit dargestellten Ergebnisse der im Volltext gesichteten Nutzenbewertung des IQWiG wurden in eine Tabelle extrahiert und den jeweiligen Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV zugeordnet (Tabelle 51).



## **Studien und systematische Übersichten**

Aufgrund der großen Anzahl der identifizierten Publikationen und des Zeitraums, innerhalb dessen die Überprüfung eines DMP erfolgen soll, wurden die einzelnen Studien und systematischen Übersichten nicht alle bezüglich ihres Verzerrungspotenzials geprüft. Exemplarisch wurde nur für den Gliederungspunkt 1.6 „Rehabilitation“ die Prüfung des Verzerrungspotenzials der identifizierten Studien und der methodischen Qualität der systematischen Übersichten vorgenommen. Gewählt wurde dieser Gliederungspunkt, da für ihn auf Basis der anderen hinzugezogenen Informationen kein Überarbeitungsbedarf festgestellt werden konnte. Für alle anderen Gliederungspunkte wurden die identifizierten Studien und systematischen Übersichten in Tabellen gelistet und die jeweilige Studienfrage dargestellt (siehe Kapitel 7), um so eine quantitative Orientierung über die aktuell beforschten Themen zu erhalten. Es wurden keine Ergebnisse dieser Studien und systematischen Übersichten berichtet.

### **3.2.4 Bewertung der für das DMP KHK relevanten Informationen**

Nur für den Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation wurde eine Informationsbewertung vorgenommen. Im Folgenden werden die Einschätzungen des Verzerrungspotenzials der zu diesem Gliederungspunkt eingeschlossenen Studien und systematischen Übersichten dargestellt.

### **3.2.5 Synthese und Analyse der für das DMP KHK relevanten Informationen**

Die selektierten Informationen wurden zusammengefasst. Im Gegensatz zu den Vollberichten wurden nur Leitlinienempfehlungen mit höchstem GoR beziehungsweise LoE in die Untersuchung eingeschlossen. Es handelt sich folglich nicht um eine vollständige Darstellung von Empfehlungen zu den jeweiligen Versorgungsaspekten. Daher wurden in der Synthese nur die Abweichungen gegenüber der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 kurz dargestellt. Die neuen Inhalte der Schadensmeldungen und der Arzneimittel-Richtlinie wurden ebenfalls kurz beschrieben. Die Nutzenbewertung ist differenzierter als die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Die Ergebnisse der Nutzenbewertungen wurden selektiv für die DMP-relevanten Aspekte in die Informationssynthese aufgenommen. Für den Gliederungspunkt 1.6 wurde exemplarisch die methodische Qualität der identifizierten Studien und systematischen Übersichten geprüft. Nur die Ergebnisse der Studien und systematischen Übersichten mit geringem Verzerrungspotenzial beziehungsweise ausreichender methodischer Qualität wurden in die Informationssynthese dieses Gliederungspunkts aufgenommen.

Die zu den einzelnen Gliederungspunkten der 20. RSA-ÄndV in der Synthese zusammengestellten Informationen wurden beschrieben und mit den Anforderungen der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 abgeglichen.

### **3.2.6 Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs des DMK KHK**

Es wurde untersucht, ob es neue Informationen gibt, die weder in der Anlage 5 der RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in V09-05 einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten, und ob diese Informationen zu einer Änderung der 20. RSA-ÄndV führen können.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK

#### 4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

##### 4.1.1.1 Leitlinienrecherche

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der Leitlinienrecherche im Internet und des Screenings gemäß den Kriterien für den Einschluss von Leitlinien.

Nach Titel- und Abstract-Screening wurden nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer insgesamt 40 Leitlinien als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet.

16 relevante Leitlinien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss. Die entsprechenden Zitate und die jeweiligen thematisierten Versorgungsaspekte finden sich gelistet nach Regionen in Anhang D.1.

In Anhang E.1 findet sich eine Liste der im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Dokumente mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes.

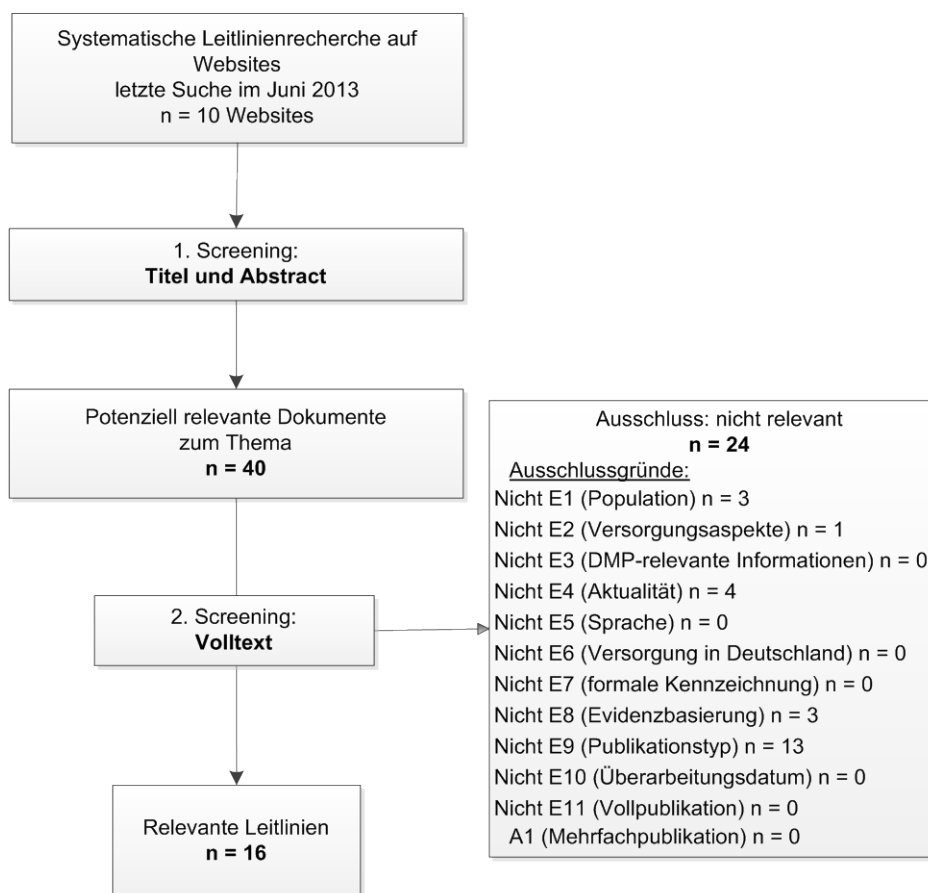


Abbildung 3: Leitlinienrecherche und -screening

#### **4.1.1.2 Recherche nach Schadensmeldungen**

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der Recherche nach Schadensmeldungen auf der Website der AkdÄ und des BfArM und des Screenings gemäß den allgemeinen Einschlusskriterien.

Auf der Website der AkdÄ wurden insgesamt 5 Rote-Hand-Briefe identifiziert, die nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet wurden. Nach Prüfung der allgemeinen Einschlusskriterien konnten diese in den Bericht eingeschlossen werden.

Auf der Website des BfArM wurden Schadensmeldungen zu Medizinprodukten in Form von Empfehlungen des BfArM recherchiert. Es wurden insgesamt 2 Empfehlungen identifiziert, nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet. Nach Prüfung der allgemeinen Einschlusskriterien konnte keine dieser Empfehlungen in den Bericht eingeschlossen werden.

Zusammenfassend erfüllten demnach 5 Schadensmeldungen nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang D.2.

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Schadensmeldungen sind in Anhang E.2 tabellarisch dargestellt.

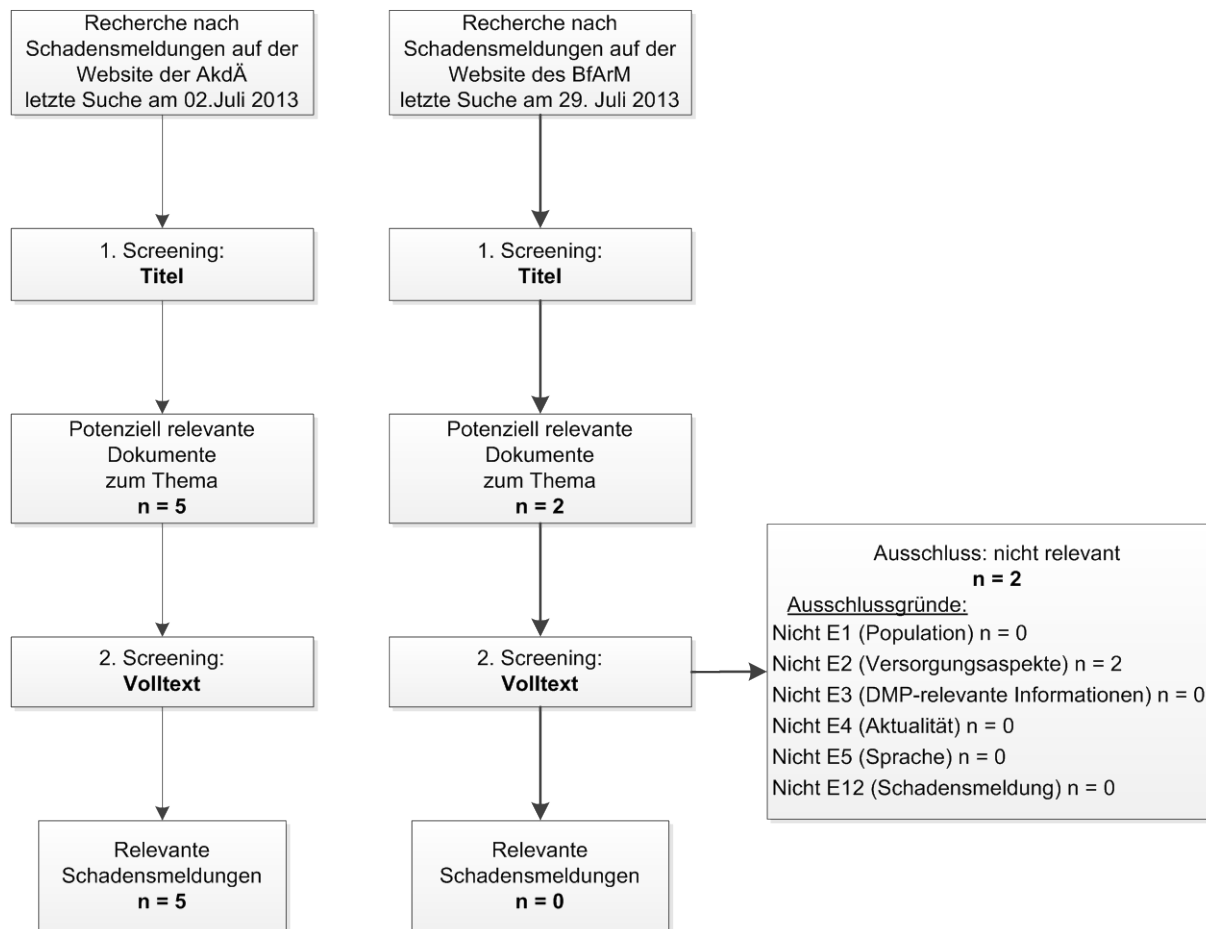


Abbildung 4: Recherche nach Schadensmeldungen und Screening

#### 4.1.1.3 Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie auf der Website des G-BA und des Screenings gemäß den allgemeinen Einschlusskriterien.

Nach Titel-Screening wurden nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer insgesamt 2 Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet.

Diese 2 Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang D.3.

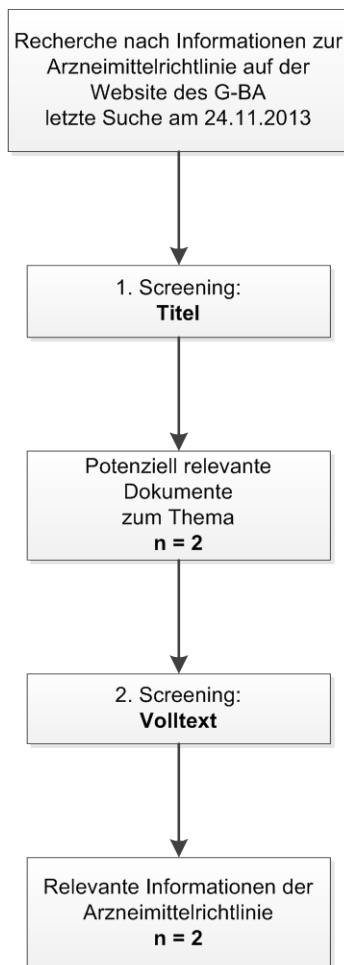


Abbildung 5: Recherche nach Informationen zur Arzneimittel-Richtlinie und Screening

#### 4.1.1.4 Recherche nach Nutzenbewertungen des IQWiG

Abbildung 6 zeigt das Ergebnis der Recherche nach Nutzenbewertungen auf der Website des IQWiG und des Screenings gemäß den allgemeinen Einschlusskriterien.

Nach Titel-Screening wurden nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer insgesamt 6 Nutzenbewertungen und ein Addendum als potenziell relevant erachtet und im Volltext gesichtet. Von den Nutzenbewertungen verletzten 3 die Einschlusskriterien und wurden ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang E.3.

3 Nutzenbewertungen und ein Addendum erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang D.4.

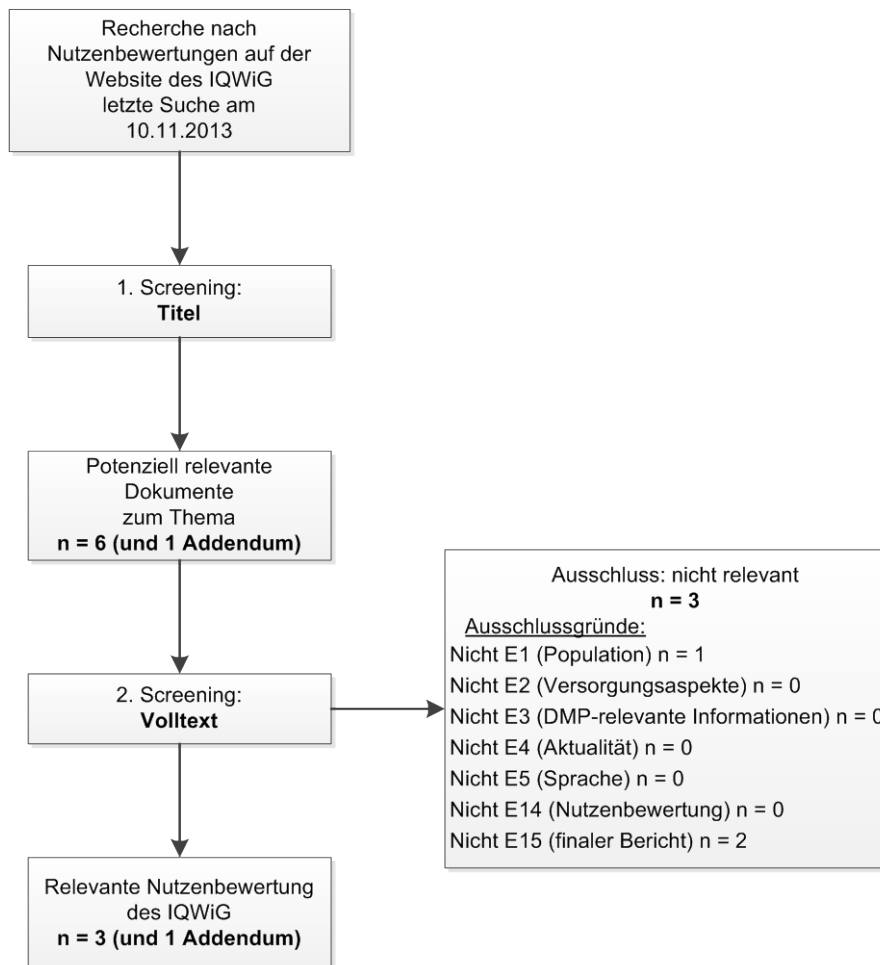


Abbildung 6: Recherche nach Nutzenbewertungen des IQWiG und Screening

#### 4.1.1.5 Recherche nach systematischen Übersichten und RCTs in bibliografischen Datenbanken

Abbildung 7 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien und systematischen Übersichten in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Einschluss.

Insgesamt wurden über die Recherche in der bibliografischen Datenbank 1464 zu screenende Dokumente identifiziert. 1156 Treffer wurden von beiden Reviewern, gegebenenfalls nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen, übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Damit verblieben 308 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen verletzten 193 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang E.4.

Insgesamt wurden somit 73 Primärpublikationen und 42 systematische Übersichten eingeschlossen. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang D.5 und Anhang D.6, sortiert nach den thematisierten Versorgungsaspekten.

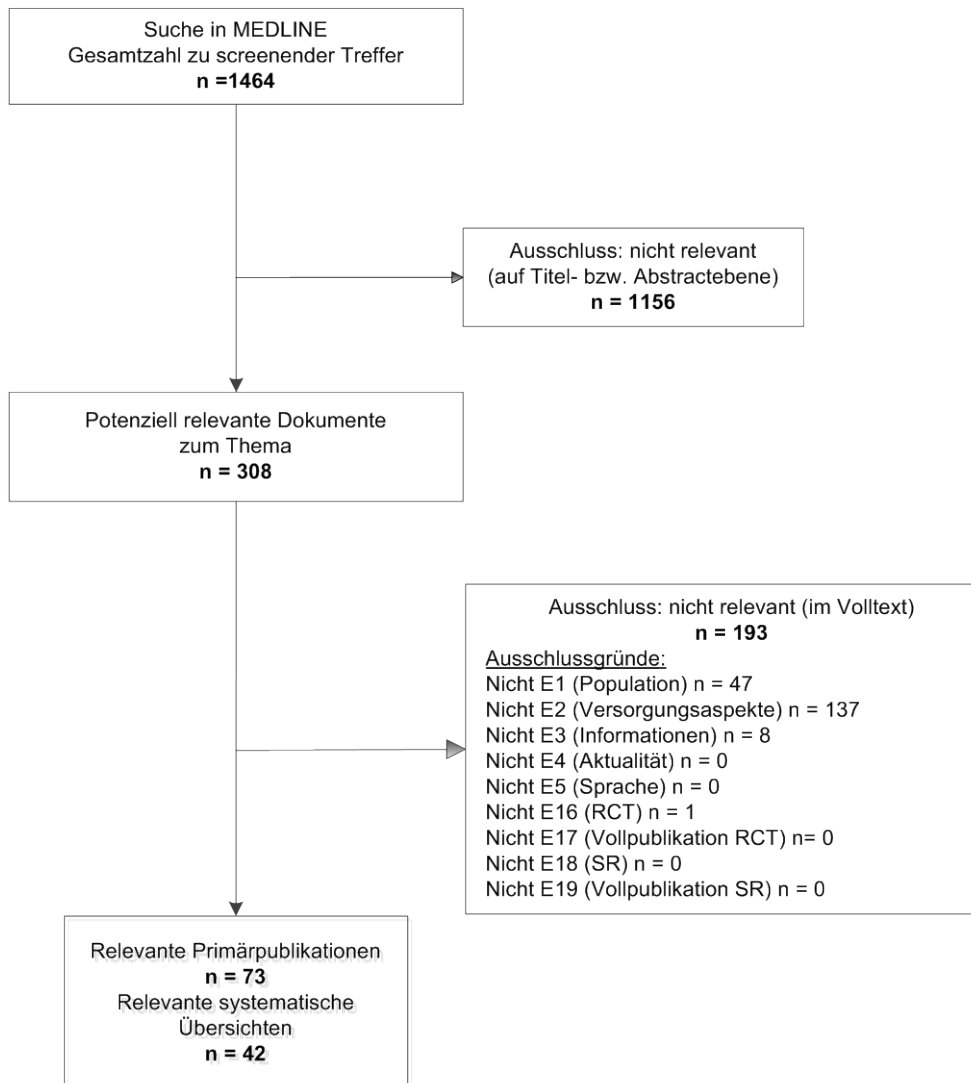


Abbildung 7: Ergebnis der Recherche in der bibliografischen Datenbank und des Literaturscreenings

Die nachfolgende Abbildung 8 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Informationen dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Pool an Informationen für die Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK ist.



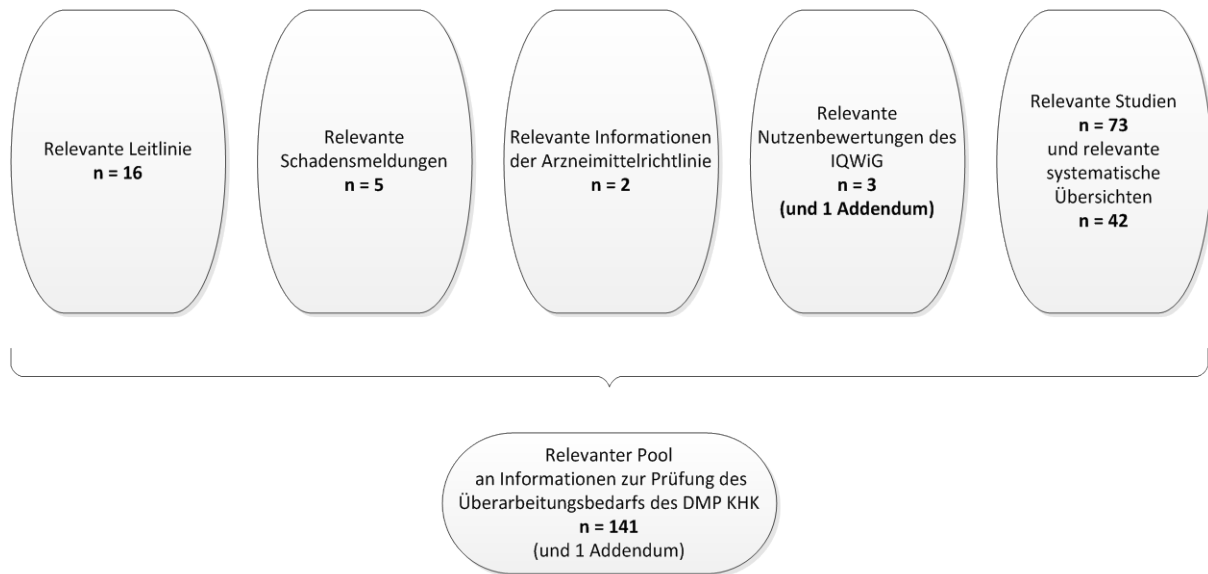


Abbildung 8: Übersicht über die relevanten Informationen aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Informationspool

In Tabelle 9 ist der Pool der identifizierten relevanten Leitlinien dargestellt.

Tabelle 9: Eingeschlossene Leitlinien

Leitlinienname	Jahr	Herausgeber	Land	Verwendete Abkürzung	Für den Bericht relevante Versorgungsaspekte
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen [28]	2012	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	DE	AkdÄ 2012	Therapie
Hausärztliche Leitlinien, kardiovaskuläre Prävention [29]	2011	Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	DE	DEGAM Präv 2011	Therapie
Brustschmerz, DEGAM-Leitlinie Nr. 15 [30]	2011	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	DE	DEGAM Brust 2011	Diagnostik, Therapie
Nationale VersorgungsLeitlinie, Chronische KHK, Modul Medikamentöse Therapie [31]	2011	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung) im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF	DE	NVL 2011	Therapie
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [32]	2012	European Society of Cardiology (ESC)	EU	ESC MI 2012	Diagnostik, Therapie, Rehabilitation
European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) [33]	2012	European Society of Cardiology (ESC)	EU	ESC Prev 2012	Therapie
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [34]	2011	European Society of Cardiology (ESC)	EU	ESC Dyslip 2011	Therapie
ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [35]	2011	European Society of Cardiology (ESC)	EU	ESC ACS 2011	Diagnostik, Therapie
Acute coronary syndromes [36]	2013	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	UK	SIGN 2013	Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

Leitliniennamen	Jahr	Herausgeber	Land	Verwendete Abkürzung	Für den Bericht relevante Versorgungsaspekte
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [37]	2013	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)	USA	ACCF 2013	Therapie, Rehabilitation
2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [38]	2012	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)	USA	ACCF Angina 2012	Therapie
2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS, Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease [39]	2012	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS)	USA	ACCF IHD 2012	Diagnostik, Therapie, Rehabilitation, Schulungen
2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery [40]	2011	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)	USA	ACCF CABG 2011	Therapie, Rehabilitation
2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention [41]	2011	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACCF/AHA/SCAI)	USA	ACCF PCI 2011	Therapie, Rehabilitation
AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update [42]	2011	American Heart Association and American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF)	USA	AHA Prev 2011	Therapie, Rehabilitation
Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update [43]	2011	American Heart Association (AHA)	USA	AHA Women 2011	Therapie, Rehabilitation

## **4.1.2 Ergebnisse der Informationsbewertung**

### **4.1.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien**

Insgesamt wurden 4 Studien [44-47] bezüglich ihres Verzerrungspotenzials geprüft.

In die Einschätzung gingen folgende Punkte ein: Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und Behandlern sowie Intention-to-treat-Analyse und nicht ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Studien Cossette 2012 [45] und Rinfret 2013 [46] wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in die Informationssynthese zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs mit einbezogen.

Die Studien Berent 2011 [44] und West 2011 [47] wurden aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs herangezogen.

Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	ITT-Analyse	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Patient	Behandler			
<b>Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, die in die Informationssynthese einbezogen wurden</b>						
Cossette 2012	ja	nein	ja	nein	ja	niedrig
Rinfret 2013	ja	nein	nein <sup>a</sup>	nein	ja <sup>b</sup>	niedrig
<b>Studien mit hohem Verzerrungspotenzial, die nicht in die Informationssynthese einbezogen wurden</b>						
Berent 2011	unklar	ja	nein	unklar	unklar	hoch
West 2011	ja	nein	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	hoch
<p>a: Alle Endpunkte verblindet erhoben.</p> <p>b: ITT-Analyse nur für primären Endpunkt; teilweise widersprüchliche und nicht nachvollziehbare Angaben</p> <p>c: sekundäre Endpunkterhebung verblindet</p> <p>d: Sponsoren entscheiden über Studienabbruch.</p> <p>e: ITT-Analyse nur für primären Endpunkt; hohe Drop-out-Raten für sekundäre Endpunkte (bis zu 47 % fehlende Werte)</p> <p>ITT: intention to treat</p>						

#### **4.1.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen RCTs**

Der RCT von Cossette 2012 [45] untersucht die Frage, ob 3 aufeinanderfolgende Kontakte mit medizinischem Personal die Teilnahmebereitschaft von Patienten an einer kardialen Rehabilitation erhöhen können. Für die Untersuchung wurden in Kanada von Oktober 2006 bis September 2009 insgesamt 242 Patienten rekrutiert. Primärer Endpunkt war, die Patienten zu motivieren, an einer kardialen Rehabilitation innerhalb von 6 Wochen nach einem Krankenhausaufenthalt teilzunehmen. Als sekundäre Endpunkte wurde Folgendes erhoben: Krankheitswahrnehmung, Familienunterstützung, Angstniveau, Compliance und kardiale Risikofaktoren (siehe Tabelle 11).

Der RCT von Rinfret 2013 [46] beschäftigt sich mit der Frage, ob die Compliance der Patienten bezüglich der dualen Antikoagulationstherapie (ASS und Clopidogrel) durch mehrere Kontakte mit medizinischem Personal erhöht werden konnte. Für die Untersuchung wurden in Kanada von Juni 2009 bis Juni 2010 insgesamt 300 Patienten rekrutiert. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Tage, die mit ASS und Clopidogrel abgedeckt waren, nach 1 Jahr, gemessen an den Medikamentenausgaben der Apotheken für die genannten Arzneien. Sekundärer Endpunkt war das Weiterbestehen der dualen Therapie, gemessen an Medikationslücken von weniger als 14 Tagen (siehe Tabelle 11).

##### *Population*

Die Population der beiden RCTs waren Patienten mit KHK nach akutem Koronarsyndrom bzw. nach Stentimplantation. In beiden Studienpopulationen waren typische Begleiterkrankungen, zum Beispiel Diabetes mellitus, vorhanden. Das mittlere Alter betrug 59,4 Jahre in der Interventions- und Kontrollgruppe (Cossette 2012 [45]) bzw. 63,4 Jahre (Interventionsgruppe) und 64,3 Jahre (Kontrollgruppe) (Rinfret 2013 [46]). Der Anteil an Männern lag bei mehr als 81 % (Cossette 2012 [45]) bzw. mehr als 71 % (Rinfret 2013 [46]) (siehe Tabelle 12).

##### *Untersuchte Intervention*

Cossette 2012 [45] untersuchte, ob ein persönlicher bzw. telefonischer Kontakt mit einer Studienschwester Patienten zur Teilnahme an einer kardialen Rehabilitation motivierte. Dazu gab es einen Kontakt vor Entlassung aus dem Krankenhaus und 2 weitere innerhalb von 10 Tagen nach der Entlassung (siehe Tabelle 13).

Rinfret 2013 [46] untersuchte, ob die Compliance der Patienten bezüglich der dualen Antikoagulationstherapie durch Kontakte mit medizinischem Personal erhalten werden konnte. Dazu führten der behandelnde Arzt und der Apotheker eine Beratung durch. Sie erläuterten die Wichtigkeit der dualen Therapie nach Stenting. Außerdem gab es telefonische Kontakte mit Krankenschwestern bzw. Forschungsassistenten innerhalb von 7 Tagen nach Entlassung sowie nach 1, 6 und 9 Monaten (siehe Tabelle 13).

In den folgenden Tabellen sind die Charakteristika der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 11: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Intervention / Zahl der randomisierten Patienten	Follow-up	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Endpunkte
Cossette 2012	RCT	(erwachsene) Patienten nach akutem Koronarsyndrom	intensiver Kontakt, um Patienten zur Teilnahme an einer kardialen Rehabilitation zu bewegen / 242	6 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus	Kanada, 03.10.2006 bis 30.09.2009	<u>primärer Endpunkt:</u> Inanspruchnahme der Rehabilitation innerhalb von 6 Wochen nach Entlassung <u>sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitswahrnehmung, Familienunterstützung, Angstniveau, Compliance, kardiale Risikofaktoren: Rauchen, BMI, Diät (Basisbefragung vor Entlassung)
Rinfret 2013	RCT	Patienten nach Stentimplantation; mit Verordnung von Aspirin und Clopidogrel	telefonischer Kontakt, um die Compliance für die duale Thrombozytenaggregationstherapie zu erhalten / 300	12 Monate	Kanada, Juni 2009 bis Juni 2010	<u>primärer Endpunkt:</u> Anteil der Tage des Jahres nach Krankenhausentlassung, an denen die duale Therapie eingenommen wurde, geprüft an den Medikamentenausgaben der Apotheken <u>sekundärer Endpunkt:</u> Weiterbestehen der dualen Therapie, gemessen an Medikationslücken von weniger als 14 Tagen während der Nachbeobachtung
RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 12: Charakteristika der Studienpopulation

<b>Studie</b>	<b>Anzahl randomisierter Patienten (N)</b>	<b>Geschlecht (%)</b>	<b>Alter (MW ± SD)</b>	<b>Komorbidität</b>
Cossette 2012	Intervention: 121 Kontrolle: 121	M/W: 81,0/19,0 M/W: 90,1/9,9	Intervention: 59,4 ± 10,5 Kontrolle: 59,4 ± 9,4	arterielle Hypertonie Dyslipidämie Diabetes mellitus
Rinfret 2013	Intervention: 150 Kontrolle: 150	M/W: 71/29 M/W: 75/25	63,4 ± 10 64,3 ± 10	arterielle Hypertension Dyslipidämie Diabetes mellitus Herzinsuffizienz chronisches Nierenversagen Vorhofflattern oder -flimmern
KHK: koronare Herzkrankheit; M: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; W: weiblich				



Tabelle 13: Charakteristika der Interventionen

<b>Studien</b>	<b>Zu prüfende Intervention</b>	<b>Kontrollintervention</b>	<b>Erhebung der Endpunkte</b>
Cossette 2012	persönlicher bzw. telefonischer Kontakt mit einer Studienschwester, um Patienten zur Teilnahme an einer kardialen Rehabilitation zu bewegen; Kontakt vor Entlassung aus dem Krankenhaus und 2 weitere Kontakte innerhalb von 10 Tagen nach der Entlassung, Dauer des Kontakts: 40 Minuten	übliche (medizinische) Versorgung	primärer Endpunkt: Anteil der Patienten an mindestens einer Maßnahme im Rahmen der Rehabilitation (%) sekundärer Endpunkt: Revised Illness Perception Questionnaire, Family Care Climate Questionnaire, State-Trait Anxiety Inventory, 4-item Self-Reported Medication Taking Scale und mit Programmen (Program-Acti Menu 2003 und 2005) zu den sekundären Endpunkten
Rinfret 2013	Beratung durch Arzt und Apotheker, die Wichtigkeit der dualen Therapie nach Stenting betreffend und telefonischer Kontakt mit Krankenschwestern bzw. Forschungsassistenten, um die Compliance für die duale Thrombozytenaggregationstherapie zu erhalten; Telefonkontakte innerhalb von 7 Tagen nach Entlassung sowie nach 1, 6 und 9 Monaten; Dauer der Telefonate zwischen 5 und 10 Minuten	übliche (medizinische) Versorgung; Beratung der Patienten, jeweils vor Entlassung aus dem Krankenhaus	Die Verordnungen der Medikamente wurden telefonisch von den Apotheken abgefragt. Die Medikationserhaltung wurde als Anteil der Tage mit Medikation über die Studiendauer in einer Datenbank erfasst. Von den Patienten wurde die Medikationserhaltung für die duale Antikoagulationstherapie nach 6 und 12 Monaten telefonisch erfragt. Darüber hinaus wurden klinische Endpunkte (Rehospitalisierung) nach 6 und 12 Monaten telefonisch erfragt und ggf. die Entlassungsbriefe der Krankenhäuser angefordert.

#### 4.1.2.3 Einschätzung der methodischen Qualität der systematischen Übersichten

Insgesamt wurden 3 systematische Übersichten [48-50] hinsichtlich ihrer methodischen Qualität geprüft.

Die systematische Übersicht Brown 2011 [48] erreichte einen Punktwert von 7 auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt und Heran 2011 [49] einen Punktwert von 5. Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichten wurden in die Informationssynthese zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs mit einbezogen.

Die systematische Übersicht Lawler 2011 [50] erreichte einen Punktwert von 2 und wurde aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Feststellung eines Überarbeitungsbedarfs herangezogen.

Tabelle 14: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [26,27]

	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Total
<b>SRs mit niedrigem Verzerrungspotenzial, die in die Informationssynthese einbezogen wurden</b>										
Brown 2011	+	+	+	+	+	+ <sup>a</sup>	+	+	+	7
Heran 2011	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	5
<b>SR mit niedrigem Verzerrungspotenzial, die nicht in die Informationssynthese einbezogen wurde</b>										
Lawler 2011	+	+/-	+	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	2
a: Aus Zeit- und Ressourcenmangel überprüfte der zweite Reviewer die Bewertung nur und führte sie nicht unabhängig durch.										
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt;										
+: Kriterium erfüllt (yes); +/-: Kriterium teilweise erfüllt / can't tell; -: Kriterium nicht erfüllt = no										

#### 4.1.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Die eingeschlossenen Übersichten wurden beide 2011 als Cochrane Reviews publiziert [48,49]. In Tabelle 15 finden sich Angaben zur jeweiligen Fragestellung, zu der Recherche, den zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien, der Studienselektion und -bewertung und der Zahl der inkludierten Studien.

##### *Fragestellung der eingeschlossenen systematischen Übersichten*

Die systematische Übersicht Brown 2011 [48] hatte das Ziel, in der kardialen Rehabilitation den Effekt der Patientenschulung auf die Mortalität, die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Kosten der Gesundheitsversorgung zu untersuchen. Außerdem wurde untersucht, welchen Effekt die Art der Patientenschulung auf das Auftreten eines relevanten kardialen Ereignisses hat, zum Beispiel die Einzel- im Vergleich zur Gruppenintervention.

Die systematische Übersicht Heran 2011 [49] untersuchte in der kardialen Rehabilitation den Effekt des körperlichen Trainings auf die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, inklusive Untersuchungen zur Art der körperlichen Aktivität.

### *Anzahl der eingeschlossenen Studien*

In die systematische Übersicht Brown 2011 [48] wurden insgesamt 13 RCTs eingeschlossen, in die systematische Übersicht Heran 2011 [49] insgesamt 47 RCTs.

### *Population*

Beide systematischen Übersichten schlossen Patienten ein, die aufgrund eines Herzinfarkts, einer Revaskularisation oder einer angiografisch diagnostizierten Angina Pectoris oder koronaren Herzkrankheit in einer Rehabilitationsmaßnahme waren.

In die systematische Übersicht Brown 2011 [48] wurden insgesamt 68 556 Patienten eingeschlossen, wobei die Anzahl der Patienten in den eingeschlossenen Studien variierte (87 bis 46 606). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61,9 Jahren (variierte von 51 bis 73). Von den in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien wurden 6 in den USA, 2 in Norwegen, 2 in Schweden und jeweils 1 in Nordirland, Frankreich und Russland durchgeführt.

In die systematische Übersicht Heran 2011 [49] wurden insgesamt 10 794 Patienten eingeschlossen, wobei die Anzahl der Patienten in den eingeschlossenen Studien variierte (28 bis 2304). Gemäß den Angaben der Autoren der systematischen Übersicht wurden 32 der eingeschlossenen Studien in Europa durchgeführt.

### *Untersuchte Intervention*

Die systematische Übersicht Brown 2011 [48] untersuchte den Effekt von Patientenschulungen in der kardialen Rehabilitation. Die Patientenschulung wurde definiert als:

- organisierte Schulung mit persönlichem Kontakt eines Angehörigen einer Gesundheitsprofession und dem Patienten mit oder ohne einen relevanten Begleiter, z. B. einem Ehegatten oder anderem Familienmitglied
- Rehabilitationsprogramme für stationär oder nicht stationär behandelte Patienten
- einige Formen der strukturierten Wissensvermittlung über die koronare Herzkrankheit, ihre Ursachen und Behandlung sowie die Methoden der Sekundärprävention
- Gruppen- oder Einzelschulung sowie interaktive Methoden (Telefon, E-Mail, Internet und Telefonkonferenz)

4 der in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien untersuchten Gruppenschulungen, 5 individuelle Schulungen und 4 beide Formen der Schulung. In 10 Studien wurden Face-to-face-Sitzungen durchgeführt, in 3 Studien erfolgte der Kontakt über Telefon und in einer Studie interaktiv über das Internet.

Die systematische Übersicht Heran 2011 [49] untersuchte den Effekt der körperlichen Aktivität in der kardialen Rehabilitation. Die körperliche Aktivität konnte beaufsichtigt oder unbeaufsichtigt, stationär oder nicht stationär erfolgt sein. Ebenso konnte die körperliche

Aktivität nur aus dem Training bestehen oder in Kombination mit einer psychosozialen oder informierenden Intervention stattgefunden haben („kombiniertes Programm“).

17 der in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien untersuchten die körperliche Aktivität als einzelne Intervention, während 29 Studien die körperliche Aktivität in Kombination mit einer psychosozialen oder informierenden Intervention und eine Studie beide Interventionen betrachtete.

In der folgenden Tabelle sind die Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten dargestellt.

Tabelle 15: Charakteristika der systematischen Übersichten zur Rehabilitation

Systematische Übersicht	Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Anzahl eingeschlossener Studien / Studienbewertung
Brown 2011	<p>Untersuchung des Effekts der Patientenschulung auf die Mortalität, die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Kosten der Gesundheitsversorgung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.</p> <p>Untersuchung der in den Studien untersuchten Art der Patientenschulung (z. B. Einzel- gegen Gruppenintervention, Zeit der Intervention im Hinblick auf ein relevantes kardiales Ereignis)</p>	<p><u>Quellen:</u> The Cochrane Library CENTRAL, CDSR, DARE, HTA, NHSEED, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, Referenzlisten der eingeschlossenen Studien</p> <p><u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie</p> <p><u>Zeitraum:</u> The Cochrane Library Issue 3 of 4 2010 MEDLINE: 1990 bis August 2010 EMBASE: 1990 bis August 2010 PsycINFO: 1990 bis August 2010 CINAHL: 1990 bis August 2010</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> RCTs zu Schulungen mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten, die nach 1990 publiziert wurden; Patienten nach Herzinfarkt oder Revaskularisierung oder Patienten mit angiografisch diagnostizierter Angina Pectoris oder koronarer Herzkrankheit; keine Spracheingrenzung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten nach einer Herzklappenoperation, mit Herzinsuffizienz, mit Herztransplantat, mit kardialer Resynchronisationstherapie oder mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator</p> <p><u>Selektion:</u> 2 Personen begutachteten unabhängig voneinander die Studien auf Titel-Abstract-Ebene und 2 Personen führten das Volltextscreening durch. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion gelöst oder wenn notwendig unter Hinzunahme eines dritten Reviewers.</p>	<p><u>Anzahl eingeschlossener Studien:</u> 13 RCTs</p> <p><u>Studienbewertung:</u> nach den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</p> <p><u>Risk of Bias:</u> Aus Zeit- und Ressourcenmangel überprüfte der zweite Reviewer die Bewertung nur und führte sie nicht unabhängig durch.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der systematischen Übersichten zur Rehabilitation (Fortsetzung)

Systematische Übersicht	Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Anzahl eingeschlossener Studien / Studienbewertung
Heran 2011	Untersuchung des Effekts der körperlichen Aktivität in der kardialen Rehabilitation auf die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Untersuchung der in den Studien untersuchten Art der körperlichen Aktivität in der kardialen Rehabilitation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	<u>Quellen:</u> CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index Expanded, HTA, DARE (using The Cochrane Library Issue 4, 2009) <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie <u>Zeitraum:</u> CENTRAL, HTA, DARE: 2001 bis 2009 MEDLINE: November 2000 bis Dezember 2009 EMBASE: November 2000 bis Dezember 2009 CINAHL: November 2000 bis Dezember 2009 Science Citation Index Expanded: 1900 bis Dezember 2009	<u>Einschlusskriterien:</u> RCTs zur körperlichen Aktivität in der kardialen Rehabilitation im Vergleich zur üblichen medizinischen Versorgung mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten; Patienten nach Herzinfarkt oder Revaskularisierung oder Patienten mit angiografisch diagnostizierter Angina Pectoris oder koronarer Herzkrankheit <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten nach einer Herzklappenoperation, mit Herzinsuffizienz, mit Herztransplantat, mit kardialer Resynchronisationstherapie oder mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator <u>Selektion:</u> 2 Personen begutachteten unabhängig voneinander die Studien auf Titel-Abstract-Ebene und 2 Personen führten das Volltextscreening durch. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion gelöst oder wenn notwendig unter Hinzunahme eines dritten Reviewers.	<u>Anzahl eingeschlossener Studien:</u> 47 RCTs <u>Studienbewertung:</u> nach den Kriterien des Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias for RCTs

### **4.1.3 Informationssynthese und -analyse**

Im Folgenden werden die selektierten Informationen zusammengefasst. Die Struktur der Synthese orientiert sich an den Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Unter den einzelnen Gliederungspunkten werden die Informationen sortiert entsprechend den verschiedenen Quellen (Leitlinien, Schadensmeldungen, Arzneimittel-Richtlinie, Nutzenbewertungen, Studien und systematische Übersichten) dargestellt. Es werden jeweils nur die Informationsquellen aufgeführt, aus denen Informationen zu dem jeweiligen Gliederungspunkt extrahiert werden konnten. Die Darstellung zu den einzelnen Informationsquellen ist unterschiedlich detailliert. Die Tabellen mit den extrahierten Informationen sind der Übersicht halber gesondert in Kapitel 7 dargestellt. In der folgenden Informationssynthese findet sich jeweils nur ein Verweis auf die entsprechende Tabelle.

Die Fragestellungen der nicht in Hinblick auf ihre methodische Qualität geprüften Studien und systematischen Studien sind tabellarisch, sortiert nach den Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV, ebenfalls in Kapitel 7 dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studien und systematischen Übersichten wurden wegen unklarer Belastbarkeit jedoch nicht in die Informationssynthese aufgenommen.

#### **4.1.3.1 Gliederungspunkt 1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm**

##### **Leitlinien**

4 Leitlinien äußern sich zur Diagnostik (DEGAM Brust 2011, ESC MI 2012, ESC ACS 2011 und ACCF IHD 2012) [30,32,35,39]. Die Empfehlungen thematisieren allgemein die Diagnostik einer KHK, nicht eine hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein Behandlungsprogramm (siehe Tabelle 21).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und zum Abschlussbericht V09-05 wird die Differenzialdiagnostik bei Schmerzen in der Brust von einer Leitlinie angesprochen [30].

Eine andere Leitlinie weist darauf hin, dass bei älteren Patienten wegen der atypischen Symptome frühzeitig an ein akutes Koronarsyndrom (ACS) bzw. einen Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) gedacht werden muss [35]. Dieser Hinweis ist in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und im Abschlussbericht V09-05 nicht enthalten.

#### **4.1.3.2 Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung**

##### **Leitlinien**

5 Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapieplanung (DEGAM Präv 2011, ESC Prev 2012, ESC ACS 2011, ESC Dyslip 2011 und ACCF IHD 2012) [29,33-35,39]. Die Leitlinien

thematisieren u. a. die Therapietreue von Patienten, Scores zur Abschätzung der individuellen Prognose und bildgebende Verfahren (siehe Tabelle 23).

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 sind die Empfehlungen zu Risiko-Scores (ESC SCORE, GRACE, CRUSADE) als Hilfe für die Abschätzung der Prognose neu [33,35].

### **4.1.3.3 Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen**

#### **4.1.3.3.1 Gliederungspunkt 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen**

##### **Leitlinien**

##### ***Allgemeine Maßnahme: Lebensstilveränderungen***

2 Leitlinien äußern sich zu Lebensstilveränderungen (DEGAM Präv 2011 und ESC Prev 2012) [29,33]. Thema der Empfehlungen sind Lebensstilveränderungen bzw. entsprechende Beratungen oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen, um diese Änderungen zu unterstützen (siehe Tabelle 25).

##### ***Allgemeine Maßnahme: Blutdruckkontrolle***

3 Leitlinien (DEGAM Präv 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [29,42,43] geben Empfehlungen zu diesem Thema. 2 Leitlinien empfehlen Blutdruckwerte von 140/90 mm Hg und darunter [29,42], eine andere Leitlinie gibt für Frauen als Zielwert weniger als 120/80 mm Hg an [43]. Darüber hinaus werden Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung oder erhöhte körperliche Bewegung zur Blutdruckkontrolle angeführt (siehe Tabelle 26).

##### ***Allgemeine Maßnahmen: Lipidzielwerte***

4 Leitlinien (ESV Prev 2012, ESC Dyslip 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [33,34,42,43] nennen Lipidzielwerte. Diese Zielwerte gelten insbesondere für KHK-Patienten mit hohem kardialen Risiko. Neben medikamentösen Maßnahmen sollen Lebensstiländerungen vorgenommen werden, um die Zielwerte zu erreichen (siehe Tabelle 27).

##### ***Allgemeine Maßnahmen: Impfungen***

2 Leitlinien (ACCF IHD 2012, AHA Prev 2011) [39,42] raten zu Grippeimpfungen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. schwerer KHK (siehe Tabelle 28).

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 sind die Empfehlungen zu verhaltenstherapeutischen Maßnahmen zur Erleichterung der Lebensstiländerung neu.

In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV werden Blutdruckzielwerte nicht erwähnt, dagegen sind im Abschlussbericht V09-05 bereits ähnliche Empfehlungen enthalten.



In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV sind Lipidzielwerte nicht enthalten. Im Vergleich zum Abschlussbericht V09-05 haben sich die Empfehlungen nicht geändert.

Impfungen sind nicht Bestandteil der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Entsprechende Impfempfehlungen liegen bereits im Abschlussbericht V09-05 vor.

#### **4.1.3.3.1.1 Gliederungspunkt 1.5.1.1 Ernährungsberatung**

##### **Leitlinien**

5 Leitlinien äußern sich zur Ernährung (AkdÄ 2012, DEGAM Präv 2011, ACCF IHD 2012, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [28,29,39,42,43]. Die Empfehlungen thematisieren u. a. die Kochsalzrestriktion, eine gesunde Ernährung und eine Gewichtskontrolle. Darüber hinaus gibt es einige Negativempfehlungen zu Vitaminsupplementation, Knoblauch- und Artischockenpräparaten (siehe Tabelle 29).

##### **Abgleich**

Die Negativempfehlungen zu Nahrungsergänzungsmitteln sind in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und im Abschlussbericht V09-05 nicht enthalten.

#### **4.1.3.3.1.2 Gliederungspunkt 1.5.1.2 Raucherberatung**

##### **Leitlinien**

6 Leitlinien geben Empfehlungen zum Rauchen (DEGAM Präv 2011, ESC MI 2012, ACCF 2013, ACCF IHD 2012, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [29,35,37,39,42,43]. 5 Leitlinien weisen darauf hin, dass die Patienten nicht dem Passivrauchen ausgesetzt werden sollen. 2 weitere Leitlinien erwähnen die medikamentöse Unterstützung bei der Rauchentwöhnung. Darüber hinaus sollen alle rauchenden KHK-Patienten immer wieder motiviert werden, mit dem Rauchen aufzuhören (siehe Tabelle 31).

##### **Arzneimittel-Richtlinie**

Fertigarzneimittel zur medikamentösen Nikotinersatztherapie, die die Wirkstoffe Nicotin, Bupropion oder Varenicline<sup>5</sup> enthalten, sind unabhängig von der Wirkstärke nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig [51] (siehe Tabelle 32).

##### **Abgleich**

Negativempfehlungen zum Passivrauchen werden in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht erwähnt, sind aber Bestandteil des Abschlussberichts V09-05.

Die oben genannten Fertigarzneimittel zur medikamentösen Nikotinersatztherapie sind bisher nicht in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV enthalten. Im Abschlussbericht V09-05 wird die Nikotinersatztherapie thematisiert.

---

<sup>5</sup> Zu dieser Substanz gibt es eine Drug Safety Mail der AkdÄ von 2008, eine Risikoinformation auf der Website des BfArM von 2011 und einen Leserbrief auf der Website der AkdÄ von Januar 2013 u. a.

#### **4.1.3.3.1.3 Gliederungspunkt 1.5.1.3 Körperliche Aktivitäten**

##### **Leitlinien**

5 Leitlinien äußern sich zur körperlichen Aktivität (DEGAM Präv 2011, ESC Prev 2012, ACCF IHD 2012, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [29,33,39,42,43]. Die Leitlinien machen Angaben zu Häufigkeit, Dauer und Intensität der empfohlenen körperlichen Aktivität (siehe Tabelle 34).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV werden in den Leitlinien Angaben zu Häufigkeit, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität gemacht. Entsprechende Empfehlungen sind auch im Abschlussbericht V09-05 enthalten.

#### **4.1.3.3.1.4 Gliederungspunkt 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung**

##### **Leitlinien**

2 Leitlinien geben Empfehlungen zur psychischen Betreuung (DEGAM Brust 2011, ESC Prev 2012) [30,33]. Eine Leitlinie adressiert das Thema psychogener Brustschmerz, die andere beschäftigt sich mit Interventionen für die Krankheitsbewältigung (siehe Tabelle 36).

##### **Abgleich**

Die Leitlinienempfehlungen zu diesem Gliederungspunkt sind detaillierter als die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV, stimmen mit dieser und dem Abschlussbericht V09-05 aber im Wesentlichen überein.

#### **4.1.3.3.2 Gliederungspunkt 1.5.2 Medikamentöse Therapie**

##### **4.1.3.3.2.1 Allgemeine Empfehlungen**

##### **Leitlinien**

4 Leitlinien thematisieren die Behandlung einer arteriellen Hypertonie (ESC Prev 2012, ACCF IHD 2012, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [33,39,42,43]. Eine Behandlung soll unverzüglich bei Hypertonie Grad 3 eingeleitet und bei geringeren Blutdruckwerten vom kardiovaskulären Risiko abhängig gemacht werden. Als Medikamente werden Angiotensin-Konversionsenzym(ACE-)Hemmer, Betablocker, Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten und Angiotensin-1(AT1-)Rezeptorantagonisten genannt. Sollte unter einer Monotherapie mit Betablocker oder ACE-Hemmern der Blutdruckzielwert nicht erreicht werden, dann wird eine Kombinationstherapie von 2 oder mehreren Medikamenten empfohlen (siehe Tabelle 38).

##### **Abgleich**

Die Blutdruckkontrolle als allgemeine Empfehlung ist bisher nicht Gegenstand der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV, wird im Abschlussbericht V09-05 aber angesprochen.

#### **4.1.3.3.2.2 Betablocker**

##### **Leitlinien**

7 Leitlinien empfehlen Betablocker (NVL 2011, SIGN 2013, ACCF 2013, ACCF IHD 2012, ACCF CABG 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [31,36,37,39,40,42,43]. Betablocker sollen nach Herzinfarkt und bei (stabiler) KHK mit Herzinsuffizienz gegeben werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt (siehe Tabelle 39).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 ergeben sich keine Abweichungen.

#### **4.1.3.3.2.3 Nitrate**

##### **Leitlinien**

3 Leitlinien äußern sich zur Therapie mit Nitraten (DEGAM Brust 2011, NVL 2011 und ACCF IHD 2012) [30,31,39]. Schnell wirksame Nitrate sollen zur Anfallskupierung verordnet werden. Darüber hinaus sollen lang wirkende Nitrate zur Symptomkontrolle, ggf. mit weiteren Medikamenten, eingesetzt werden (siehe Tabelle 40).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erwähnen die Leitlinien die Anfallskupierung mit schnell wirksamen Nitraten. Diese Empfehlungen sind auch im Abschlussbericht V09-05 enthalten.

#### **4.1.3.3.2.4 Kalziumantagonisten**

##### **Leitlinien**

Eine Leitlinie erwähnt Kalziumantagonisten für die Blutdrucktherapie bei KHK-Patienten (ACCF IHD 2012) [39]. Kalziumantagonisten werden in der Kombination mit anderen Medikamenten empfohlen, wenn der Blutdruckzielwert unter einer Therapie mit ACE-Hemmern oder Betablockern nicht erreicht wird (siehe Tabelle 41).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und zum Abschlussbericht V09-05 ergeben sich keine Abweichungen.

#### **4.1.3.3.2.5 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker**

##### **Leitlinien**

9 Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie mit Statinen (AkdÄ 2012, DEGAM Präv 2011, NVL 2011, ESC MI 2012, ESC Dyslip 2011, ESC ACS 2011, ACCF 2013, ACCF IHD 2012 und AHA Prev 2011) [28,29,31,32,34,35,37,39,42]. Eine Leitlinie rät zu einer Blutfettsenkung, wenn das Gesamtrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in 10 Jahren gemäß

dem arriba-Score 20 % überschreitet. Statine werden nicht nur für die (Primär- und) Sekundärprävention, sondern auch für Herzinfarktpatienten empfohlen, und zwar unabhängig von den Blutfettwerten. Des Weiteren werden Empfehlungen für die Behandlung der Hypertriglyceridämie gegeben (siehe Tabelle 42).

### **Schadensmeldungen**

Zu diesem Gliederungspunkt konnte ein Rote-Hand-Brief für die Wirkstoffkombination Nicotinsäure / Laropiprant identifiziert werden [52] (siehe Tabelle 43).

Nicotinsäure / Laropiprant wurden bis Ende Januar 2013 für die Therapie von Fettstoffwechselstörungen eingesetzt. Die Wirkstoffkombination wurde vom Markt genommen, weil schwerwiegende vaskuläre Ereignisse mit Nicotinsäure / Laropiprant nicht verhindert werden konnten und unter dieser Behandlung gehäuft schwere nicht tödliche unerwünschte Ereignisse auftraten.

### **Abgleich**

Die Primärprävention der KHK mittels Statinen und die Akutbehandlung des Herzinfarkts sind nicht Gegenstand des DMP KHK. Der Einsatz eines Scores für die Abschätzung eines unerwünschten Ereignisses ist bisher in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und im Abschlussbericht V09-05 nicht enthalten.

Darüber hinaus empfehlen 2 Leitlinien die Behandlung einer Hypertriglyceridämie mittels Fibraten bzw. mit Statinen und Fibraten. Diese Empfehlung ist bisher in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht enthalten, wird aber im Abschlussbericht V09-05 erwähnt.

Die in den Schadensmeldungen genannte Wirkstoffkombination Nicotinsäure / Laropiprant ist nicht Gegenstand der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und wird auch nicht im Abschlussbericht V09-05 genannt.

#### **4.1.3.3.2.6 ACE-Hemmer**

##### **Leitlinien**

7 Leitlinien äußern sich zum Einsatz von ACE-Hemmern (NVL 2011, ESC ACS 2011, SIGN 2013, ACCF IHD 2012, ACCF CABG 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [31,35,36,39,40,42,43]. Alle Patienten mit KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder nach Herzinfarkt sollen diese Medikamente erhalten, sofern nicht kontraindiziert (siehe Tabelle 45).

##### **Schadensmeldungen**

Zu diesem Gliederungspunkt wurde ein Rote-Hand-Brief für den Wirkstoff Aliskiren identifiziert [53] (siehe Tabelle 46).

Aliskirenhaltige Arzneimittel wurden zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt. Aliskirenhaltige Arzneimittel sind in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-

Rezeptorblockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder mit Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $< 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) kontraindiziert. Für alle anderen Patienten wird die Anwendung von aliskirenhaltigen Arzneimitteln in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen.

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 ergeben sich zu den Leitlinien für die Therapie mit ACE-Hemmern keine Abweichungen.

Die in den Schadensmeldungen genannten aliskirenhaltigen Arzneimittel werden in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht ausdrücklich erwähnt, sind aber durch den Hinweis auf die Beachtung der Kontraindikationen abgedeckt.

#### **4.1.3.3.2.7 AT1-Rezeptorantagonisten**

##### **Leitlinien**

6 Leitlinien geben Empfehlungen zum Einsatz von AT1-Rezeptorantagonisten (NVL 2011, ESC ACS 2011, SIGN 2013, ACCF IHD 2012, ACCF CABG 2011 und AHA Women 2011) [31,35,36,39,40,43]. Diese Medikamente werden insbesondere bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen (siehe Tabelle 47).

##### **Schadensmeldungen**

Zu diesem Gliederungspunkt wurde der bereits unter ACE-Hemmern genannte Rote-Hand-Brief für den Wirkstoff Aliskiren identifiziert [53] (siehe Tabelle 46).

Aliskirenhaltige Arzneimittel wurden zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt. Aliskirenhaltige Arzneimittel sind in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder mit Nierenfunktionsstörung (GFR  $< 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) kontraindiziert. Für andere Patienten wird die Anwendung von aliskirenhaltigen Arzneimitteln in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen.

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 ergeben sich zu den Leitlinien für die Therapie mit AT1-Rezeptorantagonisten keine Abweichungen.

Die in den Schadensmeldungen genannten aliskirenhaltigen Arzneimittel werden in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht ausdrücklich erwähnt, sind aber durch den Hinweis auf die Beachtung der Kontraindikationen abgedeckt.

#### **4.1.3.3.2.8 Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen**

##### **Leitlinien**

13 Leitlinien äußern sich zur Therapie mit gerinnungshemmenden Mitteln (DEGAM PräV 2011, NVL 2011, ESC MI 2012, ESC Prev 2012, ESC ACS 2011, SIGN 2013, ACCF 2013, ACCF Angina 2012, AHA IHD 2012, ACCF CABG 2011, ACCF PCI 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [29,31-33,35-43] (siehe Tabelle 48).

Die Gliederung dieses Unterpunkts, der in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht weiter untergliedert ist, entspricht der des entsprechenden Abschnitts im Abschlussbericht V09-05.

##### ***Basistherapie***

Bei stabiler KHK soll eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen. Die Leitlinien empfehlen dazu Acetylsalicylsäure (ASS) und bei ASS-Unverträglichkeit Clopidogrel.

##### ***Patienten nach Myokardinfarkt***

ASS wird sowohl nach Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) als auch nach NSTEMI als Dauermedikation empfohlen. Nach einem Infarkt soll für bis zu 12 Monate ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer hinzugefügt werden. Die Leitlinien nennen außer Clopidogrel noch Prasugrel und Ticagrelor.

##### ***Patienten nach perkutaner Koronarintervention***

Die Leitlinien empfehlen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit ASS und Prasugrel oder ASS und Ticagrelor eher als ASS und Clopidogrel. Die Therapiedauer wird meist mit bis zu 12 Monaten angegeben, der DAPT soll eine dauerhafte ASS-Gabe folgen. Darüber hinaus werden explizit die Kontraindikationen für die Gabe von Prasugrel postinterventionell genannt.

##### ***Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation***

Die Leitlinien empfehlen, Clopidogrel bzw. Ticagrelor bzw. Prasugrel mehrere Tage vor einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) abzusetzen und postoperativ ASS zu verordnen.

##### ***Protonenpumpeninhibitoren und Thrombozytenaggregationshemmer***

2 Leitlinien (ESC ACS 2011, ACCF PCI 2011) äußern sich zu diesem Punkt. Die Leitlinien empfehlen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten, die mit einer DAPT behandelt werden und gastrointestinale Blutungen in der Anamnese aufweisen.

##### ***Orale Antikoagulanzen***

Die Leitlinien empfehlen die alleinige orale Antikoagulation nach Myokardinfarkt, perkutaner Koronarintervention (PCI) und CABG, sofern eine weitere Indikation dafür vorliegt.

## Schadensmeldungen

Zu diesem Gliederungspunkt wurden 2 Rote-Hand-Briefe zu 2 Wirkstoffen identifiziert, dem Wirkstoff Bivalirudin und dem Wirkstoff Cilostazol [54,55] (siehe Tabelle 49).

Bivalirudin ist ein Antikoagulans und wird bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) – auch primär – unterziehen, eingesetzt sowie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel kombiniert. Ein Rote-Hand-Brief weist darauf hin, dass bei Applikation von Bivalirudin als Bolus i. v. eine unmittelbar nachfolgende Infusion mit der Substanz nötig ist, um therapeutische Spiegel zu erreichen. Bei mittelschwerer Niereninsuffizienz muss die Dosis angepasst und die aktivierte Gerinnung überwacht werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz und Dialysepflicht ist Bivalirudin kontraindiziert.

Cilostazol wird bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt. Ein Rote-Hand-Brief der AkdÄ bezieht sich auf die Indikationseinschränkung für Arzneimittel, die Cilostazol enthalten. Zusätzlich wurden Dosierung und Gegenanzeigen geändert sowie Warnhinweise ergänzt. Grund für die Überprüfung waren Meldungen über kardiovaskuläre und hämorrhagische Reaktionen sowie Arzneimittelwechselwirkungen. Als Folge der Überprüfung wurde die Zielpopulation eingeschränkt.

## Nutzenbewertungen des IQWiG

Zu diesem Gliederungspunkt wurden 2 Nutzenbewertungen des IQWiG identifiziert [56,57] (siehe Tabelle 51).

Thema einer Nutzenbewertung war Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Prasugrel ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention indiziert ist. Die Behandlung ist auch wie bei Clopidogrel nur in Kombination mit ASS zugelassen.

Für Patienten mit NSTEMI ergab sich aus der Nutzenbewertung kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel in Kombination mit ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS. Insgesamt ergab sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel in Kombination mit ASS hinsichtlich der Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte, nicht tödlicher Schlaganfälle (nur bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringlicher Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen standen jedoch ein Hinweis auf einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien gegenüber.

Für Patienten mit STEMI wurde die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel in Kombination mit ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum

Vergleich von Prasugrel und der Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen jedoch nicht vor.

Die zweite Nutzenbewertung wurde im Rahmen einer Dossierbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor durchgeführt [57]. Für Patienten mit instabiler Angina Pectoris und STEMI ergab sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination von Ticagrelor und ASS gegenüber der Kombination von Clopidogrel und ASS. Für die Indikationen STEMI mit medikamentöser Behandlung, STEMI nach Durchführung einer PCI und STEMI nach Durchführung einer CABG war gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel und ASS, Prasugrel und ASS bzw. ASS-Monotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **Abgleich**

### ***Basistherapie***

Die Leitlinienempfehlungen bezüglich der Basistherapie sind detailliert, entsprechen aber im Wesentlichen der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05.

### ***Patienten nach Myokardinfarkt***

Die Leitlinien geben für die DAPT nach Ereignis und / oder Intervention eine maximale Therapiedauer von bis zu 12 Monaten an, die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nennt dagegen eine minimale Dauer von 4 Wochen. Für die Wahl der Therapiedauer ist die Art des Stents zu berücksichtigen. Ebenso nennen die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und der Abschlussbericht V09-05 nur Clopidogrel für Patienten nach Myokardinfarkt, nicht Prasugrel oder Ticagrelor. Darüber hinaus erwähnt der Abschlussbericht V09-05 auch die maximale Therapiedauer für die DAPT von 12 Monaten.

Die in der Nutzenbewertung des IQWiG untersuchte Kombination von Prasugrel und ASS und die Kombination von Ticagrelor und ASS sind bisher nicht Gegenstand der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Prasugrel als Alternative zu Clopidogrel in der DAPT wird aber im Abschlussbericht V09-05 erwähnt.

### ***Patienten nach perkutaner Koronarintervention***

In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV werden die maximale Therapiedauer einer DAPT sowie Prasugrel und Ticagrelor als Alternative zu Clopidogrel in der DAPT nicht erwähnt. Im Abschlussbericht V09-05 wird Ticagrelor nicht genannt.

Die in den Schadensmeldungen genannten Wirkstoffe Bivalirudin und Cilostazol und ihre Dosierungen beziehungsweise Kontraindikationen sind bisher nicht Gegenstand der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und werden auch nicht im Abschlussbericht V09-05 genannt. Die Berücksichtigung kann diskutiert werden.



### ***Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation***

Die Empfehlungen zum Absetzen von Ticagrelor beziehungsweise Prasugrel vor einer CABG sind in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht enthalten. Im Abschlussbericht V09-05 werden die Fristen für das präoperative Absetzen von Clopidogrel und Prasugrel erwähnt.

### ***Protonenpumpeninhibitoren und Thrombozytenaggregationshemmer***

In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 werden PPI nicht genannt.

### ***Orale Antikoagulanzen***

In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV werden orale Antikoagulanzen nicht erwähnt. Der Abschlussbericht V09-05 enthält sowohl Empfehlungen zu einer Kombination von oralen Antikoagulanzen und ASS als auch eine Empfehlung zur alleinigen oralen Antikoagulation.

## **4.1.3.3.2.9 Weitere Medikamente**

### **Leitlinien**

Eine Leitlinie gibt Negativempfehlungen zu weiteren Medikamenten (NVL 2011) [31]. Sie rät von einer Hormontherapie in der Primär- und Sekundärprävention einer KHK ab. Darüber hinaus werden Chelatbildner, Phytotherapeutika und Vitaminsupplementierungen nicht empfohlen (siehe Tabelle 53).

### **Schadensmeldungen**

Es wurde ein Rote-Hand-Brief zu dem Wirkstoff Domperidon identifiziert [58] (siehe Tabelle 54).

Domperidon ist ein Prokinetikum, das mit einem gering erhöhten Risiko (etwa 1,5-fach) für schwerwiegende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod verbunden ist. Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis (nicht über 30 mg täglich) und nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten verordnet werden, die ebenfalls zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen.

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV handelt es sich um zusätzliche Empfehlungen. Im Abschlussbericht V09-05 ist die Negativempfehlung zu Hormonpräparaten enthalten, nicht aber die zu Chelatbildnern und Phytotherapeutika.

Der in der Schadensmeldung genannte Wirkstoff Domperidon ist in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 nicht enthalten.

### **4.1.3.3.3 Gliederungspunkt 1.5.3 Koronarangiografie, interventionelle Therapie, Koronarrevaskularisation**

#### **4.1.3.3.3.1 Gliederungspunkt 1.5.3.1 Koronarangiografie**

##### **Leitlinien**

4 Leitlinien äußern sich zur Koronarangiografie (DEGAM Brust 2011, ESC ACS 2011, ACCF Angina 2012 und ACCF IHD 2012) [30,35,38,39]. Koronarangiografien können für die Diagnostik, aber auch für die Therapieplanung, z. B. nach einem überlebten plötzlichen Herzstillstand, eingesetzt werden (siehe Tabelle 56).

##### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 ergeben sich zu den Empfehlungen der Leitlinien für diesen Gliederungspunkt keine Abweichungen.

#### **4.1.3.3.3.2 Gliederungspunkt 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation**

##### **Leitlinien**

4 Leitlinien geben Empfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation (ACCF 2013, ACCF IHD 2012, ACCF CABG 2011 und ACCF PCI 2011) [37,39-41]. Mehrere Leitlinien nennen die Indikation für eine PCI und für Stents. Als Indikation für eine CABG wird eine Stenose in den großen Koronargefäßen von sowohl 50 % als auch 70 % genannt. Der genannte Grad der Stenose hängt ab von der / den betroffenen Arterie(n) und der Anzahl der verschlossenen Gefäße. Bei der Entscheidung für oder gegen eine PCI sollen die anatomischen Verhältnisse und die Verträglichkeit einer DAPT nach Stentimplantation beachtet werden. Bei anomalem Verlauf eines Koronargefäßes kann eine Revaskularisation nötig sein (siehe Tabelle 58).

##### **Nutzenbewertungen des IQWiG**

Zu diesem Gliederungspunkt wurde eine Nutzenbewertung des IQWiG identifiziert [59] (siehe Tabelle 59). Thema dieser Nutzenbewertung ist ein Stent, dessen Oberfläche mit Anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist, um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen.

Im Vergleich zum Drug-Eluting-Stent (DES) zeigte sich bei den Endpunkten Myokardinfarkt und erneute, klinisch indizierte Revaskularisation jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines Antikörper(AK)-Stents. Bei dem kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt konnte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents anstelle eines DES festgestellt werden. Für den Vergleich AK-Stents vs. Bare-Metal-Stent (BMS) ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents für den Endpunkt Angina Pectoris.

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV, die eine Revaskularisation bei Stenosen der linken Koronararterie von 70 % empfiehlt, raten die Leitlinien schon bei Stenosen der linken Koronararterie von 50 % zu einer Intervention. Diese Empfehlung ist im Abschlussbericht V09-05 bereits enthalten. Bei der Entscheidung für oder gegen eine PCI sollen die anatomischen Verhältnisse und die Verträglichkeit einer DAPT nach Stentimplantation beachtet werden, diese Empfehlung ist bisher in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nicht enthalten. Darüber hinaus sind die Empfehlungen der Leitlinien ausführlicher als die Anlage 5, stimmen aber im Wesentlichen mit ihr überein.

Die in der Nutzenbewertung des IQWiG untersuchten Stents sind bisher nicht Gegenstand der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und auch nicht im Abschlussbericht V09-05 erwähnt. In der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV wird erwähnt, dass nur solche invasiven Therapiemaßnahmen in Erwägung gezogen werden sollen, deren Nutzen und Sicherheit nachgewiesen wurden. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die interventionelle Therapie der KHK – ebenso wie die medikamentöse Therapie – einem ständigen Wandel unterworfen ist.

#### **4.1.3.4 Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation**

Bei diesem Gliederungspunkt wurde exemplarisch entsprechend den ursprünglich geplanten Methoden vorgegangen. Die identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials geprüft und die systematischen Übersichten hinsichtlich ihrer methodischen Qualität. Die Ergebnisse der Studien, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde, und die Ergebnisse der systematischen Übersichten, die auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichten, wurden für den Abgleich mit den Anforderungen der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV hinzugezogen.

### **Leitlinien**

7 Leitlinien äußern sich zur Rehabilitation (ESC MI 2012, ACCF 2013, ACCF IHD 2012, ACCF CABG 2011, ACCF PCI 2011, AHA Prev 2011 und AHA Women 2011) [32,37,39-43]. Die Rehabilitation soll helfen, Krankenhauswiederaufnahmen zu verhindern, die Therapietreue des KHK-Patienten zu fördern und die nötigen Lebensstiländerungen zu unterstützen (siehe Tabelle 63).

### **Studien und systematische Übersichten**

Zu diesem Gliederungspunkt wurden 4 Studien und 3 systematische Übersichten identifiziert. Nach Prüfung des Verzerrungspotenzials konnten 2 RCTs (Cossette 2012 [45] und Rinfret 2013) und 2 systematische Übersichten (Brown 2011 und Heran 2011) eingeschlossen werden (siehe Tabelle 64). 2 Studien und eine systematische Übersicht wurden aufgrund ihres Verzerrungspotenzials aus der Untersuchung ausgeschlossen [44,47,50].

### ***Ergebnisse der eingeschlossenen RCTs***

#### *Cossette 2012 [45]*

Der Anteil der Patienten, die an mindestens einer Maßnahme teilnahmen, war in der Interventionsgruppe (45 %), die über einen persönlichen oder telefonischen Kontakt zur Teilnahme an der Rehabilitationsmaßnahme bewogen wurde, signifikant größer als in der Kontrollgruppe (24 %;  $p < 0,001$ <sup>6</sup>). Dieser Effekt war auch nach Adjustierung für Geschlecht, allein lebend, BMI, körperliche Aktivität und Hypertonie signifikant ( $p < 0,01$ ). Für den sekundären Endpunkt konnte nur für den Punkt „persönliche Kontrolle“ des Fragebogens zur Krankheitswahrnehmung ein kleiner und möglicherweise klinisch irrelevanter Effekt beobachtet werden, der ohne Adjustierung für multiples Testen berichtet wurde.

#### *Rinfret 2013 [46]*

Der mediane Anteil der während des Studienjahres in den Apotheken abgeholten Tagesdosen bezogen auf ein Jahr lag nach 12 Monaten bei 99,2 % [97,5 %; 100 %]<sup>7</sup> für ASS und bei 99,3 % [97,5 %; 100 %]<sup>6</sup> für Clopidogrel in der Interventionsgruppe und war für beide Medikamente signifikant höher (Wilcoxon-Mann-Whitney Test,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 90,2 %; [84,2 %; 95,4 %]<sup>6</sup> bzw. 91,5 %; [85,1 %; 96,0 %]<sup>6</sup>.

Die Weiterführung der Therapie nach 12 Monaten war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl für ASS (91,2 % vs. 64,6 %;  $p < 0,0001$ ) als auch für Clopidogrel (91,9 % vs. 80,6 %;  $p = 0,0049$ ) ebenfalls signifikant höher.

---

<sup>6</sup> Im Abstract wird  $p = 0,001$  angegeben.

<sup>7</sup> [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]

Tabelle 16: Ergebnisse zu signifikanten und sekundären Endpunkten

Studie	Endpunkt	Intervention	Kontrolle		Effektschätzer p-Wert
		N	Ereignisse n (%) / Mittelwert ± SE	N	
Cossette 2012	primär: Reha- Teilnahme	121	54 (45 %)	121	24 % OR 2,56 [1,48; 4,43] p < 0,001
	sekundär: Illness perceptions, personal control <sup>a</sup>	k. A. <sup>b</sup>	23.99 ± 0.26	k. A. <sup>b</sup>	23.21 ± 0.27 k. A. p = 0,041
Rinfret 2013	primär: Clopidogrelabgabe nach 1 Jahr	150	99,3 [97,5; 100] <sup>c</sup>	150	91,5 [85,1; 96,0] <sup>c</sup> k. A. p < 0,001
	primär: ASS- Abgabe nach 1 Jahr	150	99,2 [97,5; 100] <sup>c</sup>	150	90,2 [84,2; 95,4] <sup>c</sup> k. A. p < 0,001

a: Alle anderen Auswertungen zu sekundären Endpunkten sind nicht statistisch signifikant.  
b: Gesamt 219, fehlende Daten für 23 Patienten von 242 (keine getrennte Angabe zu den Gruppen)  
c: Medianer Score in % bzgl. Anteil der Tage des Jahres nach Krankenhausentlassung, an denen die duale Therapie eingenommen wurde [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]  
*kursive Werte* sind selbst berechnet; ASS: Acetylsalicylsäure; k. A.: keine Angabe; OR: Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall]; SE: Standardfehler

### ***Ergebnisse der eingeschlossenen systematischen Übersichten***

#### *Brown 2011 [48]*

Es wurden 13 RCTs mit 68 556 KHK-Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von 6 bis 60 Monaten gefunden. Insgesamt war die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien moderat bis gut. Die Schulungen reichten von 2 Klinikbesuchen bis zu einer stationären Schulung über 4 Wochen mit einem Follow-up von 11 Monaten. Die Kontrollgruppen erhielten typischerweise die normale medizinische Versorgung. Es gab keine Evidenz für einen Effekt der Schulung auf die Gesamtmortalität (relatives Risiko [RR]: 0,79; 95 %-Konfidenzintervall[KI] [0,55; 1,13],  $p = 0,20$ ), die kardiale Morbidität (nachfolgender Herzinfarkt RR: 0,63; 95 %-KI [0,26; 1,48],  $p = 0,29$ ), Revaskularisation RR: 0,58; (95 %-KI [0,19; 1,71],  $p = 0,32$ ) oder die (erneute) Hospitalisierung (RR: 0,83; 95 %-KI [0,65; 1,07],  $p = 0,16$ ).

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Scores höher bei Patienten mit Schulungen, aber es gab keine konsistente Evidenz für eine Überlegenheit über alle Domänen. Verschiedene Währungen und verschiedene Jahre der Studiendurchführung machten einen direkten Vergleich der Kosten schwierig, obwohl es Evidenz gibt, die annehmen lässt, dass Schulungen kostensparend sein könnten, indem sie die nachfolgende Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen reduzierten. Diese systematische Übersicht hatte keine ausreichende Power, um klinisch wichtige Effekte der Schulung auf die Mortalität und Morbidität von Patienten mit KHK zu zeigen.

#### Schlussfolgerung der Autoren:

Die Autoren fanden keine starke Evidenz dafür, dass Schulungen die Gesamtmortalität, die kardiale Morbidität, die Notwendigkeit einer Revaskularisation oder einer Hospitalisierung im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzieren. Es gab einige Evidenz, die es nahelegt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert und die Gesamtkosten für die Gesundheitsversorgung reduziert werden könnten. Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit stützen aktuelle Leitlinien grundsätzlich in ihrer Aussage, dass eine kardiale Rehabilitation nicht nur körperliche Aktivität und psychologische Interventionen, sondern auch Patientenschulungen beinhalten sollte. Es werden jedoch weitere Untersuchungen hinsichtlich des Stellenwerts von Schulungen benötigt.

#### *Heran 2011 [49]*

Diese systematische Übersicht beinhaltet die Analyse von 47 Studien, die insgesamt 10 794 Patienten randomisiert haben bezüglich einer bewegungsbasierten kardialen Rehabilitation und der normalen medizinischen Versorgung. Die bewegungsbasierte kardiale Rehabilitation reduziert mittel- bis langfristig ( $\geq 12$  Monate Nachbeobachtung) die Gesamt- und die kardiale Mortalität (RR: 0,87; 95 %-KI [0,75; 0,99],  $p = 0,041$  beziehungsweise RR: 0,74; 95 %-KI [0,63; 0,87],  $p < 0,001$ ), aber auch kurzfristig ( $< 12$  Monate Nachbeobachtung) die Hospitalisierungsrate (RR: 0,69; 95 %-KI [0,51; 0,93],  $p = 0,016$ ). Dabei gab es keine Anzeichen für

eine Heterogenität zwischen den Studien. Für die kardiale Rehabilitation zeigte sich kein Effekt für das Risiko für einen Myokardinfarkt, eine Bypassoperation oder eine Ballondilatation (PTCA). Bei der gegebenen Heterogenität der Effektmaße und den Methoden, Ergebnisse zu berichten, wurde auf eine Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verzichtet. In 7 von 10 Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit validierten Instrumenten erhoben, gab es Evidenz für signifikant höhere Niveaus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter bewegungsbasierter Rehabilitation im Vergleich zur normalen medizinischen Versorgung.

Schlussfolgerung der Autoren:

Die bewegungsbasierte Rehabilitation senkt in Studien von mittlerer und längerer Dauer effektiv die Gesamt- und die kardiale Mortalität sowie die Hospitalisierungsrate in Studien kürzerer Dauer, aber nicht das Risiko für einen Infarkt oder eine Revaskularisation (CABG oder PTCA). Obwohl neuere Studien eingeschlossen wurden, ist die Studienpopulation der systematischen Übersicht überwiegend männlich, mittleren Alters und hat ein geringes Risiko. Deshalb werden gut geplante und angemessen berichtete RCTs mit KHK-Patienten gebraucht, die der Versorgungsrealität eher entsprechen. Diese Studien sollten die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Endpunkt mit validierten Instrumenten messen, ausdrücklich klinische Ereignisse einschließlich der Hospitalisierungsraten berichten und die Kosten sowie die Kosteneffektivität einschätzen.

### **Abgleich**

Die Empfehlungen der Leitlinien zum Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation entsprechen im Wesentlichen der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Im Vergleich zum Abschlussbericht V09-05 werden Inhalte der Rehabilitation in den Leitlinien ausführlicher beschrieben.

Die in den Studien und systematischen Übersichten untersuchten Fragestellungen entsprechen im Wesentlichen der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05.

### **4.1.3.5 Gliederungspunkt 1.7 Kooperation der Versorgungsebenen**

Im Abschlussbericht V09-05 sind die Gliederungspunkte 1.7.1, 1.7.2, 1.7.3 und 1.7.4 einzeln dargestellt; hier wird wegen der geringen Anzahl der Empfehlungen darauf verzichtet.

### **Leitlinien**

3 Leitlinien geben Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungsebenen (DEGAM Brust 2011, ESC MI 2012 und ESC ACS 2011) [30,32,35]. Die Leitlinien raten, Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt zügig in ein qualifiziertes Krankenhaus einzuweisen (siehe Tabelle 65).

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV ergeben sich keine Abweichungen. Im Vergleich zum Abschlussbericht V09-05 wurden in der aktuellen Untersuchung auch Empfehlungen aus dem Ausland berücksichtigt.

#### **4.1.3.6 Gliederungspunkt 4.2 Schulungen der Versicherten**

##### **Leitlinien**

Eine Leitlinie (ACCF IHD 2012) [39] gibt Empfehlungen zur Patientenschulung. Patienten sollen bezüglich der Therapietreue geschult werden. Sie sollen lernen, Risiken zu verringern und ihre Krankheit zu bewältigen (siehe Tabelle 66).

### **Abgleich**

Im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 sind die Empfehlungen der Leitlinien ausführlicher, stimmen aber im Wesentlichen mit den beiden genannten Dokumenten überein.

#### **4.1.4 Überarbeitungsbedarf des DMP KHK**

In der Tabelle 17 werden die neuen Informationen zusammengefasst, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erwähnt sind noch in V09-05 einen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf begründeten. Wenn diese Informationen bereits im Abschlussbericht V09-05 erwähnt wurden, so wird dies angemerkt. Außerdem werden in der Tabelle die Anzahl der zu dem jeweiligen Gliederungspunkt identifizierten Studien und systematischen Übersichten angegeben.



Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSAÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>a</sup>	Studie	SR
1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm	Eine <b>Leitlinie</b> thematisiert die Differenzialdiagnostik bei Schmerzen in der Brust.	ja	nein <sup>b</sup>	1	2
	Eine <b>Leitlinie</b> weist darauf hin, dass bei älteren Patienten wegen der atypischen Symptome frühzeitig an ein ACS bzw. einen Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) gedacht werden sollte.	ja	ja		
1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung	<b>Leitlinien</b> geben Empfehlungen zum Einsatz von Risiko-Scores (ESC SCORE, GRACE, CRUSADE) für die Abschätzung der Prognose.	ja	ja <sup>c</sup>	2	4
1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen	<b>Leitlinien</b> thematisieren verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Erleichterung der Lebensstiländerungen.	ja	ja	keine	keine
	<b>Leitlinien</b> thematisieren Blutdruckzielwerte. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich bezüglich der Kontrolle der arteriellen Hypertonie ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich		
	<b>Leitlinien</b> thematisieren Lipidzielwerte. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich bezüglich der Lipidzielwerte ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich		
	<b>Leitlinien</b> thematisieren Impfungen für Patienten mit KHK. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich bezüglich der Impfungen ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich		

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSA-ÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>a</sup>	Studie	SR
1.5.1.1 Ernährungsberatung	<b>Leitlinien</b> geben Negativempfehlungen zu Nahrungsergänzungsmitteln.	ja	nein <sup>d</sup>	4	2
1.5.1.2 Raucherberatung	<b>Leitlinien</b> weisen darauf hin, dass Patienten nicht dem Passivrauchen ausgesetzt werden sollen. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich bezüglich der Reduzierung der Rauchexposition ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.  Die <b>Arzneimittel-Richtlinie</b> gibt an, dass Fertigarzneimittel zur medikamentösen Nikotinersatztherapie mit den Wirkstoffen Nicotin, Bupropion und Varenicline nicht zulasten der GKV verordnungsfähig sind. Die Nikotinersatztherapie wird im Abschlussbericht V09-05 thematisiert.	ja, zu Anlage 5  ja	möglich  nein <sup>e</sup>	1	1
1.5.1.3 Körperliche Aktivitäten	Die <b>Leitlinien</b> machen Angaben zur Häufigkeit, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität. Im Abschlussbericht V09-05 wurde bereits darauf hingewiesen, dass sich bezüglich der Dauer, Art und Intensität der körperlichen Aktivität ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich	2	2
1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung	Die <b>Leitlinienempfehlungen</b> zu diesem Gliederungspunkt sind detaillierter als die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV. Im Abschlussbericht V09-05 ergab sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.	ja, zu Anlage 5	nein	6	4

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSAÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>ea</sup>	Studie	SR
1.5.2 Medikamentöse Therapie – allgemeine Empfehlungen	<b>Leitlinien</b> geben Empfehlungen zur Blutdruckkontrolle mit einer medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapie. Im Abschlussbericht V09-05 wurde bereits darauf hingewiesen, dass sich für die Behandlung der arteriellen Hypertonie ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich	keine	keine
Unterpunkt Nitrate <sup>f</sup>	<b>Leitlinien</b> empfehlen zur Anfallskupierung schnell wirksame Nitrate. Im Abschlussbericht V09-05 wurde bereits darauf hingewiesen, dass sich bezüglich des Einsatzes kurz wirksamer Nitrate zur Anfallskupierung ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich	keine	keine
Unterpunkt HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker <sup>f</sup>	Eine <b>Leitlinie</b> gibt Empfehlungen zum Einsatz eines Scores für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses und zur Initiierung von blutfettsenkenden Maßnahmen. <b>Leitlinien</b> empfehlen die Behandlung einer Hypertriglyceridämie mittels Fibraten bzw. mit Statinen und Fibraten. Im Abschlussbericht V09-05 ergab sich zu diesem Punkt kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf. Eine <b>Schadensmeldung</b> gibt an, dass die Wirkstoffkombination Nicotinsäure / Laropirant wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vom Markt genommen wurde.	ja ja, zu Anlage 5 ja	ja ja <sup>b</sup> nein <sup>g</sup>	3	2

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSAÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>ea</sup>	Studie	SR
Unterpunkt ACE-Hemmer <sup>f</sup>	Eine <b>Schadensmeldung</b> gibt an, dass aliskirenhaltige Arzneimittel in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen werden.	ja	möglich <sup>h</sup>	keine	keine
Unterpunkt AT1-Rezeptorantagonisten <sup>f</sup>	Eine <b>Schadensmeldung</b> gibt an, dass aliskirenhaltige Arzneimittel in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen werden.	ja	möglich <sup>h</sup>	keine	keine
Unterpunkt Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen <sup>f</sup>	<b>Basistherapie:</b>			4	2
	<b>Patienten nach Myokardinfarkt:</b>			keine	keine
	Die <b>Leitlinien</b> geben für die duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach Ereignis und / oder Intervention eine maximale Therapiedauer an, die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV nennt dagegen eine minimale Dauer von 4 Wochen. Für die Wahl der Therapiedauer ist die Art des Stents zu berücksichtigen.	ja	möglich		
	<b>Leitlinien</b> nennen für Patienten nach Myokardinfarkt nicht nur Clopidogrel, sondern auch Prasugrel oder Ticagrelor.	ja	ja		
	Eine <b>Nutzenbewertung</b> des IQWiG untersuchte die Kombination von Prasugrel und ASS.	ja	ja		
Eine <b>Nutzenbewertung</b> im Rahmen einer Dossierbewertung untersuchte die Kombination von Ticagrelor und ASS. Für die Indikation instabile Angina Pectoris und NSTEMI gab es einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor und ASS gegenüber Clopidogrel und ASS.	ja	ja			
Für die Patienten mit STEMI, die medikamentös behandelt wurden, war kein Zusatznutzen von Ticagrelor und ASS gegenüber Clopidogrel und ASS belegt.	ja	möglich			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSA-ÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>ea</sup>	Studie	SR
Unterpunkt Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen <sup>f</sup> (Forts.)	<b>Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI):</b>			8	1
	In den <b>Leitlinien</b> werden für Patienten nach PCI maximale Therapiedauern für die DAPT genannt. Im Abschlussbericht V09-05 wurde für die Dauer der DAPT kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf festgestellt.	ja, zu Anlage 5	ja		
	Die <b>Leitlinien</b> empfehlen für Patienten nach PCI eine DAPT mit ASS und Prasugrel oder ASS und Ticagrelor eher als ASS und Clopidogrel. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich für Prasugrel als Alternative zu Clopidogrel in der DAPT für Patienten nach PCI ein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte. Ticagrelor wird in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und im Abschlussbericht V09-05 nicht genannt.	ja, zu Anlage 5	möglich (ja, für Ticagrelor)		
	In der <b>Nutzenbewertung</b> im Rahmen der Dossierbewertung von Ticagrelor und ASS wurde für Patienten mit STEMI, bei denen eine PCI durchgeführt wurde, ein Zusatznutzen von Ticagrelor und ASS gegenüber Prasugrel und ASS nicht belegt.	ja	möglich		
	In den <b>Schadensmeldungen</b> werden die Wirkstoffe Bivalirudin und Cilostazol und ihre Dosierungen beziehungsweise Kontraindikationen genannt.	ja	möglich <sup>i</sup>		
	<b>Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation (CABG):</b>			2	keine
Die <b>Leitlinien</b> empfehlen, Clopidogrel, Ticagrelor bzw. Prasugrel mehrere Tage vor einer CABG abzusetzen und postoperativ ASS zu verordnen. Im Abschlussbericht V09-05 werden die Fristen für das präoperative Absetzen von Clopidogrel und Prasugrel erwähnt.	ja, zu Anlage 5	möglich			
In der <b>Nutzenbewertung</b> im Rahmen der Dossierbewertung von Ticagrelor und ASS wurde für Patienten mit STEMI, bei denen eine CABG durchgeführt wurde, ein Zusatznutzen von Ticagrelor und ASS gegenüber der ASS-Monotherapie nicht belegt.	ja	möglich			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSAÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>ea</sup>	Studie	SR
	<b>Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und Thrombozytenaggregationshemmer:</b>			2	2
	Die <b>Leitlinien</b> empfehlen PPI bei Patienten, die mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie behandelt werden und gastrointestinale Blutungen in der Anamnese aufweisen.	ja	ja		
	<b>Orale Antikoagulanzen:</b>			1	1
	Die <b>Leitlinien</b> empfehlen die alleinige orale Antikoagulation nach Myokardinfarkt, PCI und CABG, sofern eine weitere Indikation dafür vorliegt. Im Abschlussbericht V09-05 wurde darauf hingewiesen, dass sich für den Einsatz oraler Antikoagulanzen ein Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja	möglich		
Weitere Medikamente <sup>f</sup>				3	keine
	Eine <b>Leitlinie</b> rät von einer Hormontherapie in der Primär- und Sekundärprävention einer KHK ab. Im Abschlussbericht V09-05 ist dargestellt, dass sich aus der Negativempfehlung zur menopausalen Hormontherapie ein potenzieller Ergänzungsbedarf ergeben könnte.	ja, zu Anlage 5	möglich		
	Eine <b>Leitlinie</b> gibt Negativempfehlungen zu Chelatbildner, Phytotherapeutika und Vitaminsupplementierungen.	ja	ja		
	In einer <b>Schadensmeldung</b> ist angegeben, dass Domperidon mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und für den plötzlichen Herztod verbunden ist.	ja	nein <sup>h</sup>		
1.5.3.1 Koronarangiografie				1	keine

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

Gliederungspunkt der Anlage 5	Informationen	Abweichung von Anlage 5 der RSA-ÄndV/ V09-05	Überarbeitungsbedarf <sup>a</sup>	Studie	SR
1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation	<p><b>Leitlinien</b> nennen als Indikation für eine CABG eine Stenose in den großen Koronargefäßen von sowohl 50 % als auch 70 %. Der genannte Grad der Stenose hängt ab von der / den betroffenen Arterie(n) und der Anzahl der verschlossenen Gefäße. Im Abschlussbericht V09-05 wird darauf hingewiesen, dass sich daraus ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.</p> <p>Die <b>Leitlinien</b> geben an, dass bei der Entscheidung für oder gegen eine PCI die anatomischen Verhältnisse und die Verträglichkeit einer DAPT nach Stentimplantation beachtet werden sollen.</p>	ja, zu Anlage 5	möglich	28 <sup>i</sup>	16 <sup>j</sup>
1.6 Rehabilitation				2 <sup>k</sup>	2 <sup>k</sup>
<p>a: Der Begriff Überarbeitungsbedarf wird für die erste Phase der Prüfung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA benutzt. Dagegen werden bei den vom G-BA beauftragten systematischen Leitliniensynopsen (Vollberichte) die Begriffe Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf verwendet. Die Erstellung dieser Synopsen erfolgt in der zweiten Phase des Überarbeitungsverfahrens gemäß der Verfahrensordnung. Diese Phase wird in den vorliegenden Methoden nicht adressiert.</p> <p><u>Überarbeitungsbedarf ja</u>: Es sind neue Informationen, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf begründeten.</p> <p><u>Überarbeitungsbedarf möglich</u>: Es wurde im Abschlussbericht V09-05 bereits darauf hingewiesen, dass sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben könnte.</p> <p><u>Überarbeitungsbedarf nein</u>: Es ergibt sich kein Hinweis, dass eine Überprüfung vorgenommen werden muss.</p> <p>b: Dieser Aspekt ist nicht im DMP enthalten.</p> <p>c: Ein Risiko-Score muss für DMP-Patienten geeignet sein, um in das DMP aufgenommen zu werden.</p> <p>d: Nahrungsergänzungsmittel haben keinen bedeutsamen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>e: Die genannten Fertigarzneimittel sind zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht verordnungsfähig.</p> <p>f: Diese Punkte sind nicht in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV enthalten, sie wurden nach Prüfung der Leitlinien in den Bericht aufgenommen.</p> <p>g: Die Wirkstoffkombination wurde vom Markt genommen.</p>					

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht über die neuen Informationen sowie den Überarbeitungsbedarf und die Anzahl der Studien und systematischen Übersichten zum jeweiligen Gliederungspunkt (Fortsetzung)

h: Diese Schadensmeldung wird durch den Hinweis auf die Beachtung der Kontraindikationen abgedeckt.  
i: Diese Wirkstoffe sind bisher nicht in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV enthalten, daher ergibt sich aus dieser Information Überarbeitungsbedarf.  
j: 8 RCT und 7 SR thematisieren PCI und CABG; 5 RCT und 1 SR thematisieren beschichtete Ballonkatheter; 15 RCT und 8 SR thematisieren die verschiedenen Stents  
k: Anzahl der Studien und systematischen Übersichten mit geringem Verzerrungspotenzial, deren Ergebnisse in die Informationssynthese aufgenommen wurden.  
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; AT1-Rezeptorantagonisten: Angiotensin-1-Rezeptorblocker;  
CABG: aortokoronare Bypassoperation; DAPT: duale Thrombozytenaggregationshemmung; DMP: Disease-Management-Programm; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KHK: koronare Herzkrankheit; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; PPI: Protonenpumpeninhibitor; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie);  
RSA-ÄndV: Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung; SR: systematic review (systematische Übersicht)



Für den Gliederungspunkt 1.5.3.2 „Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation“ wurde eine vergleichsweise sehr hohe Anzahl an Studien und systematischen Übersichten identifiziert. 8 Studien und 7 systematische Übersichten beschäftigen sich mit der PCI, ggf. mit Stentimplantation und der Bypassoperation zur Koronarrevaskularisation (siehe Tabelle 60) [60-74]. 5 Studien und eine systematische Übersicht thematisieren die Angioplastie mit einem beschichteten Ballonkatheter (siehe Tabelle 61) [75-80]. 15 Studien und 8 systematische Übersichten beschäftigen sich mit den verschiedenen Stents, insbesondere den Drug-Eluting-Stents (DES) der 1. Generation (Sirolimus-beschichteter Stent [SES], Paclitaxel-beschichteter Stent [PES]) und denen der 2. Generation (Everolimus-beschichteter Stent [EES], Zotarolimus-beschichteter Stent [ZES]) (siehe Tabelle 62) [81-103]. Aktuell wird demnach in diesen Bereichen, insbesondere auf dem Gebiet der DES, intensiv geforscht. Da diese Studien und systematischen Übersichten methodisch nicht bewertet wurden, konnten auf ihrer Basis keine Aussagen zum Überarbeitungsbedarf gemacht werden. Die Entwicklungen in diesem Bereich sollten aber im Blick behalten werden.

Insgesamt wurden für folgende Gliederungspunkte neue Informationen identifiziert, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erwähnt werden noch im Abschlussbericht V09-05 einen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf begründeten:

- „Hinreichende Diagnostik“ hinsichtlich des Auftretens atypischer Symptome bei älteren Patienten mit Herzinfarkt,
- „Differenzierte Therapieplanung“ hinsichtlich des Einsatzes von prognostischen Scores,
- „Nichtmedikamentöse Therapie“ hinsichtlich verhaltenstherapeutischer Verfahren zur Erleichterung von Lebensstiländerungen,
- „Medikamentöse Therapie“:
  - für den Einsatz eines Scores zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses und zur Initiierung von blutfettsenkenden Maßnahmen,
  - für weitere Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor, Prasugrel),
  - für die Kombinationstherapie von Prasugrel und Acetylsalicylsäure (ASS) nach Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI),
  - für längere Therapiedauern der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) für Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI),
  - für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten, die mit einer DAPT behandelt werden und gastrointestinale Blutungen in der Anamnese aufweisen,
  - für Negativempfehlungen zu Chelatbildnern, Phytotherapeutika und für die Vitaminsupplementierung,
- „Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation“ hinsichtlich einer Abklärung der Verträglichkeit der notwendigen DAPT vor Indikationsstellung einer Stentimplantation.

## **Zusammenfassendes Ergebnis der Überprüfung**

Aufgrund der Vielzahl der neuen Informationen wird vorgeschlagen, das Vorgehen zur Überarbeitung des DMP beim G-BA einzuleiten.

## **4.2 Ergebnisse der Erprobung der Machbarkeit**

### **4.2.1 Zeitaufwand für die Bearbeitung des Projekts**

Die erprobte Methode soll dazu dienen, innerhalb der Zeiten, in denen kein Vollbericht zum entsprechenden DMP in Bearbeitung ist, zu überprüfen, ob das Verfahren zur Aktualisierung dieses DMP angestoßen werden sollte. Der Zeit- und Ressourcenaufwand für eine solche Untersuchung sollte dabei im Vergleich zum Vollbericht deutlich geringer sein.

Daher wurde in der Machbarkeitsstudie nicht nur untersucht, ob sich die in der Methode vorgeschlagenen Informationsquellen dazu eignen, Informationen zu identifizieren, die ein Aktualisierungsverfahren begründen können. Zusätzlich wurden auch der Zeitfaktor und die Ressourcen betrachtet, die für eine solche Überprüfung eines DMP notwendig sind.

Um im Rahmen eines vertretbaren Zeit- und Ressourcenaufwands die zu erprobende Methode anwenden zu können, wurde die Prüfung von Studien und systematischen Übersichten als Informationsquelle nur für den Versorgungsaspekt „1.6 Rehabilitation“ durchgeführt. Die in der Methode vorgesehene Bestimmung des Verzerrungspotenzials der zu allen Versorgungsaspekten identifizierten Studien und systematischen Übersichten hätte den vorgesehenen zeitlichen Rahmen des Projekts deutlich überstiegen.

### **Leitlinien**

Der Arbeitsaufwand für die Identifikation und Bearbeitung der Informationen aus Leitlinien wurde in der Machbarkeitsstudie im Vergleich zu einem Vorbericht deutlich verringert:

- Die Fokussierung der Leitlinienrecherche verkürzte den Zeitaufwand deutlich. So wurde im Vergleich zum Vollbericht V09-05 in der vorliegenden Machbarkeitsstudie die Anzahl der durchsuchten Datenbanken auf 18 % reduziert.
- Auf die methodische Bewertung der Leitlinien wurde in der Machbarkeitsstudie verzichtet, da diese im Vollbericht keinen Einfluss auf die Feststellung eines Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarfs hat. Ebenso wurde auf die Darstellung der Charakteristika und des Umgangs mit unpublizierten Daten verzichtet. Für diese Arbeitsschritte ergibt sich daher eine 100%ige Zeitersparnis gegenüber einem Vollbericht.
- Eine weitere Verringerung des Zeitaufwands ergibt sich dadurch, dass nur Empfehlungen mit höchstem GoR beziehungsweise LoE extrahiert wurden. So verringerte sich in der Machbarkeitsstudie die Anzahl der pro Leitlinie extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Vollbericht V09-05 auf 72 %.
- Zusätzlich wurde der Zeitaufwand für die Bearbeitung der extrahierten Empfehlungen deutlich reduziert, da in die Synthese nur die Informationen aufgenommen wurden, die im

Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV / Vollbericht V09-05 neue Aspekte beinhalten. In der Machbarkeitsstudie wurden insgesamt 36 Informationen identifiziert. In einem Vollbericht werden dagegen alle Empfehlungen in der Synthese zusammenfassend dargestellt.

In der folgenden Tabelle wird der Arbeitsaufwand für die verschiedenen Arbeitsschritte der Bearbeitung der Informationsquelle „Leitlinien“ für die Machbarkeitsstudie und den Vollbericht V09-05 miteinander verglichen.

Tabelle 18: Vergleich Vollbericht und Überprüfung für die Informationsquelle Leitlinie

	Vollbericht	Überprüfung	Prozentualer Anteil, auf den bei der Überprüfung gekürzt wurde (Vollbericht entspricht 100 %)
<b>Anzahl durchsuchter Datenbanken bei der Leitlinienrecherche</b>			
Leitliniendatenbanken	3	1	33,3 %
Fachübergreifende Leitlinienanbieter	27	4	14,8 %
Fachspezifische Leitlinienanbieter	26	5	19,2 %
Gesamt	56	10	17,9 %
<b>Leitlinien</b>			
Anzahl LL <sup>a</sup>	15	16	–
Methodische Bewertung	ja	nein	0,0 %
Darstellung Charakteristika der Leitlinien	ja	nein	0,0 %
Darstellung des Umgangs mit unpublizierten Daten	ja	nein	0,0 %
Anzahl pro LL extrahierter Empfehlungen	29,1	21,1	72,3 %
Anzahl der extrahierten Empfehlungen	437	337	–
Anzahl der in der Synthese dargestellten Informationen aus den Empfehlungen <sup>b</sup>	437	36	–
a: Die Anzahl der identifizierten Leitlinien kann nicht miteinander verglichen werden, da sie verschiedene Recherchezeiträume umfassen. b: Bei der Überprüfung wurden in die Synthese nur Empfehlungen aufgenommen, die im Vergleich zur Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 einen abweichenden Inhalt darstellen. LL: Leitlinie; RSA-ÄndV: Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung			

## **Schadensmeldungen, Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie und Nutzenbewertungen des IQWiG**

Die Extraktion und Bearbeitung der Informationen aus diesen Quellen war im Vergleich zum Zeitaufwand für die gesamte Machbarkeitsstudie mit nur einem sehr geringen Zeitaufwand verbunden. Im Vergleich zu einem Vollbericht fällt für diese Arbeitsschritte aber ein höherer Zeitaufwand an, da in den Vollbericht nur Nutzenbewertungen des IQWiG einbezogen werden.

## **Studien und systematische Übersichten**

In der Machbarkeitsstudie waren die Extraktion und Bearbeitung dieser Informationen mit einem sehr hohen Zeitaufwand verbunden. Daher wurde zur Überprüfung der Verwendbarkeit diese Informationsquelle nur für den Versorgungsaspekt „1.6 Rehabilitation“ des DMP KHK herangezogen. Für die anderen Versorgungsaspekte wurden zwar die Fragestellungen der Studien und systematischen Übersichten extrahiert, aber keine Bewertung des Verzerrungspotenzials beziehungsweise der methodischen Qualität durchgeführt.

Der Zeitaufwand für die Entwicklung der Recherchestrategie würde in Folgeprojekten zur Überprüfung des DMP KHK jedoch geringer ausfallen, da die einmal entwickelte Recherchestrategie als Basis verwendet werden kann.

## **Einschätzung des Zeitaufwandes**

In der folgenden Tabelle wird der relative Zeitaufwand für die Bearbeitung der einzelnen Informationsquellen in der Machbarkeitsstudie angegeben. Er gibt den prozentualen Anteil des Zeitaufwands an, der für die Bearbeitung der einzelnen Informationsquellen in der Machbarkeitsstudie benötigt wurde. (Die Bearbeitung aller genannten Informationsquellen beträgt demnach 100 %.) Dabei ist zu beachten, dass dies nur der ressortinterne Zeitaufwand ist. Der Zeitaufwand für die Durchführung der bibliografischen Recherche und die Qualitätssicherungsprozesse ist nicht erfasst.

In der Tabelle ist nur der Zeitaufwand für das Screening der Studien und die Sortierung der Studien entsprechend den Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erfasst. Die zeitaufwendige Extraktion der Fragestellungen ist nicht angegeben, da sie in Folgeprojekten nicht mehr in dieser Form durchgeführt würde.

Tabelle 19: Vergleich des Arbeitsaufwands für die verschiedenen Informationsquellen und ihre Verwendung bei der Erstellung eines Vollberichts

	<b>relativer Zeitaufwand (Zeitaufwand für alle genannten Informationsquellen entspricht 100 %)</b>	<b>Verwendung im Vollbericht</b>
Leitlinien	54 %	ja
Schadensmeldungen	4 %	nein
Arzneimittel-Richtlinie	1 %	nein
Nutzenbewertungen des IQWiG	1 %	ja
Screening der Studien und Sortierung entsprechend den Gliederungspunkten	39 %	nein
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Erfahrungen in der Machbarkeitsstudie ein Zeitaufwand schätzen, der grob bei einem Drittel des Aufwands bei Erstellung eines Vollberichts liegt. Diese Schätzung geht davon aus, dass keine Analyse von Primärstudien sowie keine vertiefende Analyse systematischer Übersichtsarbeiten vorgenommen werden.

#### **4.2.2 DMP-Relevanz der Informationen und Suchquellen**

In der Machbarkeitsstudie konnten nur über die Leitlinien und die IQWiG-Nutzenbewertungen Informationen identifiziert werden, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV erwähnt werden noch im Abschlussbericht V09-05 einen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf begründeten (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Identifizierte neue Informationen, die einen Überarbeitungsbedarf begründen, und die entsprechenden Informationsquellen

Versorgungsaspekt	Neue Information <sup>a</sup>	Informationsquelle <sup>b</sup>			
		Leitlinien	Schadensmeldungen	Arzneimittel-Richtlinie	Nutzenbewertungen des IQWiG
Hinreichende Diagnostik	hinsichtlich des Auftretens atypischer Symptome bei älteren Patienten mit Herzinfarkt	X			
Differenzierte Therapieplanung	hinsichtlich des Einsatzes von prognostischen Scores	X			
Nichtmedikamentöse Therapie	hinsichtlich verhaltenstherapeutischer Verfahren zur Erleichterung von Lebensstiländerungen	X			
Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für den Einsatz eines Scores zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses und zur Initiierung von blutfettsenkenden Maßnahmen</li> </ul>	X			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für weitere Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor, Prasugrel)</li> </ul>	X			X
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für die Kombinationstherapie von Ticagrelor und ASS für Patienten mit instabiler Angina Pectoris und STEMI</li> </ul>				X
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für längere Therapiedauern der DAPT für Patienten nach PCI</li> </ul>	X			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für den Einsatz von PPI bei Patienten, die mit einer DAPT behandelt werden und gastrointestinale Blutungen in der Anamnese aufweisen</li> </ul>	X			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für Negativempfehlungen zu Chelatbildnern, Phytotherapeutika und für die Vitaminsupplementierung</li> </ul>	X			
Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation	hinsichtlich einer Abklärung der Verträglichkeit der notwendigen DAPT vor Indikationsstellung einer Stentimplantation	X			
<p>a: Informationen, die weder in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV beziehungsweise in der DMP-Richtlinie erwähnt sind noch in einem DMP-Vollbericht einen Aktualisierungs-Ergänzungsbedarf begründeten</p> <p>b: Die identifizierten Studien und systematische Übersichten sind nicht aufgeführt, da sie nur für den Gliederungspunkt 1.6 „Rehabilitation“ hinsichtlich neuer Informationen geprüft wurden und zu diesem Versorgungsaspekt aber keine neuen Informationen identifiziert wurden.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale Thrombozytenaggregationshemmung; PCI: perkutane koronare Intervention; PPI: Protonenpumpeninhibitor; RSA-ÄndV: Risikostrukturausgleichsänderungsverordnung; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p>					

## **Leitlinien**

Im Unterschied zum Vollbericht werden bei der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs nur die Empfehlungen mit höchstem Empfehlungs- beziehungsweise Evidenzgrad berücksichtigt. Auf diese Weise werden nicht alle Versorgungsstandards in dieser Phase der DMP-Überprüfung, insbesondere nicht die auf niedrigem Empfehlungs- beziehungsweise Evidenzgrad, betrachtet. Dieses Vorgehen bei der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs erwies sich in der Machbarkeitsstudie als gangbarer Weg, da so der Zeitaufwand für die Empfehlungsextraktion begrenzt wurde und ein früherer Überarbeitungsbedarf des DMP nur durch einen höchsten Empfehlungs- beziehungsweise Evidenzgrad begründet sein kann.

Leitlinien, die unter anderem die Basis für die DMP-Aktualisierung sind, geben Versorgungsstandards vor. Deshalb sind sie zur Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP unverzichtbar [14]. Es wird daher vorgeschlagen, auch bei künftigen Prüfungen des Überarbeitungsbedarfs der DMP entsprechend vorzugehen.

## **Schadensmeldungen**

Schadensmeldungen, insbesondere schwerwiegende, müssen ohne Zeitverzögerung in der Versorgung berücksichtigt werden. Dazu dienen zum Beispiel die Drug Safety Mails der AkdÄ.

Schadensmeldungen sind für die Entscheidung, ob das Verfahren zur Aktualisierung eines DMP eingeleitet werden sollte, wichtig. Denn die Patienten sollen auf Basis dieser strukturierten Behandlungsprogramme eine Versorgung erhalten, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindert und die Lebensqualität der Patienten verbessert.

## **Arzneimittel-Richtlinie**

Die Informationen der Arzneimittel-Richtlinie müssen ohne Zeitverzögerung in der Versorgung berücksichtigt werden. Bei der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP zeigte sich, dass bei der Erstrecherche identifizierte Informationen der Arzneimittel-Richtlinie bei der Qualitätssicherung, die 7 Wochen später erfolgte, bereits nicht mehr aktuell waren. Eine Zusammenfassung von Informationen der Arzneimittel-Richtlinie über einen längeren Zeitraum erscheint daher nur wenig sinnvoll.

Da internationale Leitlinien unter Umständen Medikamente empfehlen, die in Deutschland nicht verordnungsfähig sind, ist es bei der Erstellung von Vollberichten (2. Phase der DMP-Überarbeitung) dringend erforderlich, die Informationen der Arzneimittel-Richtlinie zu prüfen. Es wird vorgeschlagen, die Arzneimittel-Richtlinie nur zur Prüfung des Zulassungsstatus und der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit für Medikamente heranzuziehen, die eine Einleitung des Verfahrens zur Aktualisierung eines DMP begründen.

## **Nutzenbewertung des IQWiG**

Nutzenbewertungen des IQWiG fassen systematisch und vollständig externe Evidenz zu bestimmten Fragestellungen zusammen. Sie können daher als Basis für die Definition von Versorgungsstandards dienen.

Es wird deshalb vorgeschlagen, auch bei künftigen Prüfungen des Überarbeitungsbedarfs der DMP Nutzenbewertungen des IQWiG zu berücksichtigen.

## **Studien und systematische Übersichten**

Die identifizierten Publikationen sind informativ in Bezug auf die aktuelle klinische Forschung. Die aus den Publikationen extrahierten Informationen können dazu dienen, aktuell wichtige Fragestellungen zu identifizieren. Zur Prüfung des Überarbeitungsbedarfs eines DMP nach dem in der Machbarkeitsstudie erprobten Verfahren steht der Aufwand jedoch in keinem Verhältnis zum gewünschten Ergebnis. Darüber hinaus lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob die Ergebnisse in einen Versorgungsstandard eingehen werden, wie es für das DMP gefordert ist. Aus diesen Gründen sollte die Methode bezüglich der Studien und systematischen Übersichten abgeändert werden, um aktuelle Forschungsergebnisse zu identifizieren, welche potenziell den Versorgungsstandard beeinflussen können.

### **4.2.3 Änderung der Methoden als Konsequenz der Erprobung**

#### **Darstellungen der DMP-relevanten Empfehlungen**

Ursprünglich war geplant, nur Empfehlungen mit höchstem GoR bzw. LoE zu extrahieren, die neue Informationen beinhalten. Im Einzelfall war es aber schwierig, aufgrund des unterschiedlichen Detaillierungsgrads der Rechtsverordnung, des Abschlussberichts V09-05 und der Leitlinienempfehlungen zu unterscheiden, welche Empfehlungen als neu klassifiziert werden sollten. Um dem Leser die Möglichkeit zu geben, sich ein eigenes Urteil zu bilden, wurden alle DMP-relevanten Empfehlungen mit höchstem GoR bzw. LoE tabellarisch dargestellt. Die neuen Empfehlungen wurden in die Informationssynthese aufgenommen.

#### **Recherche nach Schadensmeldungen**

Ursprünglich war geplant, die Suche nach aktuellen Informationen zum Schadenspotenzial für relevante Arzneimittel im DMP KHK in folgenden Quellen durchzuführen:

- Website der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unter „Arzneimittelsicherheit“ ([www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html))
- Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter „Arzneimittel“ ([http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/_node.html))

Von diesem Vorgehen wurde im Verlauf der Machbarkeitsstudie abgewichen. Die Recherche wurde nur auf der Website der AkdÄ durchgeführt, weil die Rote-Hand-Briefe sowohl auf der Website der AkdÄ als auch auf der Website des BfArM veröffentlicht werden. Die Infor-



mationen sind somit redundant. Auf die Recherche auf der Webseite des BfArM nach Schadensmeldungen zu Arzneimitteln wurde daher verzichtet.

Ursprünglich sollte die Suche nach aktuellen Informationen zum Schadenspotenzial für Medizinprodukte in folgender Quelle durchgeführt werden:

- Website des BfArM unter „Medizinprodukte“  
([www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/node.html))

Von diesem Vorgehen wurde im Verlauf der Machbarkeitsstudie abgewichen. Nach Sichtung der Inhalte der Website wurde die Suche auf die Empfehlungen des BfArM begrenzt. Diese Empfehlungen beinhalten eine Bewertung der jeweiligen Schadensmeldungen durch das BfArM. Dagegen betrafen die Herstellerhinweise, die ebenfalls auf dieser Website zu finden sind, sehr konkrete Materialprobleme, zum Beispiel einzelne Chargen von fehlerhaften Luer-Spritzen oder eine defekte Halterung von bestimmten Monitoren. Diese Herstellerhinweise sind für die Prüfung von Versorgungsstandards nicht relevant. Bei der Recherche nach Schadensmeldungen zu Medizinprodukten auf der Webseite des BfArM wurden daher nur die Empfehlungen des BfArM herangezogen.

### **Bewertung aller Studien und aller systematischen Übersichten**

Ursprünglich war die methodische Bewertung aller Studien und aller systematischen Übersichten vorgesehen. Da nur evidenzbasierte Leitlinien und aus ihnen nur Empfehlungen mit höchstem LoE bzw. GoR extrahiert werden, sollte bei Studien das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse endpunktübergreifend bewertet werden. Zudem sollten nur systematische Übersichten mit geringem Verzerrungspotenzial berücksichtigt werden. Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials war daher eine methodische Bewertung der systematischen Übersichten vorgesehen.

Von diesem Vorgehen wurde im Verlauf der Machbarkeitsstudie abgewichen. Im Rahmen der Recherche in bibliografischen Datenbanken wurden 73 Primärpublikationen und 42 systematische Übersichten identifiziert. Die methodische Bewertung von 119 Publikationen ist im Rahmen einer ersten orientierenden Prüfung eines DMP auf Überarbeitungsbedarf zu zeitaufwendig. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde deshalb exemplarisch nur für den Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation durchgeführt. Für diesen Gliederungspunkt war auf Basis der anderen hinzugezogenen Informationen kein Überarbeitungsbedarf festgestellt worden

Ursprünglich war geplant, ein hohes Verzerrungspotenzial der Studien und der systematischen Übersichten als Ausschlusskriterium zu nehmen. Da für die meisten Publikationen keine methodische Bewertung erfolgte, entfiel das Ausschlusskriterium „hohes Verzerrungspotenzial“ für RCTs und systematische Übersichten.

Nur die für den Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation identifizierten Studien und systematischen Übersichten wurden exemplarisch hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bewertet. Die Ergebnisse der Publikationen mit geringem Verzerrungspotenzial wurden in die Informationssynthese aufgenommen und ein Abgleich mit Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und dem Abschlussbericht V09-05 vorgenommen. Die Ergebnisse der anderen Publikationen wurden wegen unklarer Belastbarkeit nicht dargestellt. Um aber eine quantitative Orientierung über die aktuell beforschten Themen zu ermöglichen, wurden die Fragestellungen dieser Studien und systematischen Übersichten extrahiert und tabellarisch, sortiert nach den Gliederungspunkten der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV, in Kapitel 7 dargestellt.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Methodisches Vorgehen**

Die hier vorgestellte Methode soll den G-BA unterstützen bei der Entscheidungsfindung, ob ein DMP auf seine Aktualität hin geprüft werden soll. Dabei ist zu unterscheiden zwischen der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs und der Prüfung des Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarfs des DMP. Ersteres entspricht gemäß der Verfahrensordnung des G-BA der ersten Phase der DMP-Aktualisierung und Letzteres der zweiten Phase [14].

Es wird jedoch vorgeschlagen, die Methode im Hinblick auf einzelne Aspekte zu modifizieren:

#### **Art der Informationen**

Einzelne Informationen müssen so schnell wie möglich in der Versorgung von Patienten umgesetzt werden. Dazu gehören zum Beispiel Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen eines Medikaments, die die Ärzte über die Drug Safety Mails unmittelbar erhalten. Auf Basis der DMP sollen Patienten eine Versorgung erhalten, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Deshalb ist es wichtig, dass Schadensmeldungen, sofern diese für das DMP relevant sind, im DMP berücksichtigt werden. Auch wenn eine Zusammenfassung von Meldungen, die unmittelbar umgesetzt werden müssen, über einen längeren Zeitraum wenig sinnvoll erscheint, so können einzelne Meldungen oder die Summierung von Meldungen doch dazu führen, dass das Verfahren zur Aktualisierung eines DMP eingeleitet werden sollte.

Die Arzneimittel-Richtlinie auf der Grundlage des SGB V regelt die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln, Medizinprodukten und enteraler Ernährung. Im Rahmen der Überprüfung der DMP ist sie für die Prüfung des Zulassungsstatus und der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit von Medikamenten interessant, welche eine Einleitung des Verfahrens zur Aktualisierung eines DMP begründen. Es wird daher vorgeschlagen, die Methode zur Überprüfung der DMP dahin gehend zu ändern, dass die Arzneimittel-Richtlinie nur zur Prüfung dieser Medikamente herangezogen wird.

Leitlinienempfehlungen sind als Basis für die DMP-Aktualisierung vorgesehen und gelten als Versorgungsstandard [14,104]. Sie sind daher unmittelbar geeignet, als Grundlage für eine orientierende Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP zu dienen.

#### **Informationsquelle – Studien und systematische Übersichten**

Studien und systematische Übersichten können Hinweise auf Neuerungen in der Versorgung geben, stellen selbst aber noch keinen Versorgungsstandard dar.

In der Machbarkeitsstudie wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien und der methodischen Qualität der systematischen Übersichten aufgrund der Vielzahl der

identifizierten Dokumente nur exemplarisch durchgeführt. Für diese exemplarische Bewertung wurde der Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation gewählt, weil die Leitlinien zu diesem Punkt keine neuen Empfehlungen gaben. Zu diesem Gliederungspunkt wurden jedoch Studien und systematische Übersichten gefunden, die man für die Prüfung des Überarbeitungsbedarfs heranziehen konnte. Für diesen Gliederungspunkt konnte daher die besondere Konstellation – keine neuen Empfehlungen, aber Studien und systematische Übersichten – festgestellt werden. Jedoch konnten auf Basis der Studien und systematischen Übersichten für diesen speziellen Gliederungspunkt keine neuen oder vom DMP abweichenden Informationen identifiziert werden, die einen Überarbeitungsbedarf begründen würden.

Aufgrund des hohen Zeitaufwandes, Studien und systematische Übersichten zu allen Gliederungspunkten der 20. RSA-ÄndV zu recherchieren und auszuwerten, wird vorgeschlagen, die erprobte Methode hinsichtlich dieser Informationsquelle abzuwandeln und so den Bearbeitungsaufwand zu reduzieren.

Auf jeden Fall sollte auf die systematische Bewertung des Verzerrungspotenzials aller Studien und der methodischen Qualität der systematischen Übersichten verzichtet werden. Der Zeitaufwand für die Bewertung aller identifizierten Studien und systematischen Übersichten ist zu hoch. Ziel der Methode war, über diese Informationsquellen Hinweise auf aktuelle, wegweisende Forschungsergebnisse zu identifizieren. Entsprechende Hinweise sind jedoch in der Regel bereits auf Abstractebene der Studien und systematischen Übersichten zu identifizieren, zum Beispiel durch Wörter wie „significantly“ [57]. Man könnte das Screening der in der bibliografischen Recherche identifizierten Dokumente dahin gehend abwandeln, dass man gezielt nach solchen Formulierungen auf Abstractebene sucht und nur solche Studien und systematischen Übersichten in die weitere Untersuchung mit einbezieht.

Um den Zeitaufwand der bibliografischen Recherche zusätzlich zu verringern, könnte man alternativ „evidenzbasierte Unterstützungssysteme für klinische Entscheidungen“ wie UpToDate, Dynamed oder Clinical Evidence nutzen, um bedeutsame Studien und systematische Übersichten zur aktuellen Forschung zu identifizieren. Diese Datenbanken recherchieren die Evidenz für wichtige klinische Interventionen, bewerten diese und stellen sie in komprimierter Form zur Verfügung [105-108]. Der Zeitaufwand wäre somit deutlich geringer als bei der Durchführung eigener Recherchen und eigener Bewertungen der identifizierten Evidenz. Allerdings hat diese Vorgehensweise wiederum den Nachteil, dass aktuelle Forschungsergebnisse nicht unmittelbar, sondern mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung in diese Datenbanken aufgenommen werden.

## **5.2 Diskussionspunkte zu den Ergebnissen der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK**

Im Folgenden werden einzelne inhaltliche Aspekte der Prüfung des Überarbeitungsbedarfs des DMP KHK genannt:

### **Individuelle Risikoabschätzung**

Die Leitlinien empfehlen Scores für die Abschätzung des Risikos bei Patienten mit KHK. Beim Einsatz von Risikoscores sollte gemäß einem deutschen HTA-Bericht [109] darauf geachtet werden, dass die Scores für die entsprechende Population validiert sind, damit das Risiko nicht deutlich über- beziehungsweise unterschätzt wird. Die meisten Scores basieren auf der Framingham-Studie [109].

### **Rote-Hand-Brief zu Aliskiren**

ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten gehören zu den für KHK-Patienten empfohlenen [6,31] und sehr häufig verordneten Medikamenten [110], deshalb soll der Rote-Hand-Brief der AkdÄ hier erwähnt werden: Aliskiren ist für Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung kontraindiziert und darf nicht mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten kombiniert werden. Für die Jahre 2004 bis 2011 wurde für das Bundesland Thüringen bei mehr als 20 % der DMP-KHK-Patienten in der Erstdokumentation ein begleitender Diabetes mellitus angegeben [111]. Deshalb halten wir den Hinweis auf diesen Rote-Hand-Brief für wichtig. Daraus ergibt sich jedoch kein Überarbeitungsbedarf, da in der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV ausdrücklich die Beachtung von Kontraindikationen und Komorbiditäten gefordert wird und Aliskiren im DMP KHK nicht erwähnt wird [5,6].

### **Kombination eines Thrombozytenaggregationshemmers mit einem Protonenpumpeninhibitor**

Die Kombinationstherapie von ASS, Clopidogrel und einem PPI wird von den Leitlinien ESC ACS 2011 [35], ACCF PCI 2011 [41] empfohlen. Eine Studie beschäftigt sich mit der Kombination eines einzelnen Thrombozytenaggregationshemmers und eines PPI sowie den resultierenden unerwünschten Wirkungen, der verringerten Clopidogrelwirksamkeit [112]. Auch Untersuchungen, die nach der Literaturrecherche publiziert wurden, beschreiben Interaktionen zwischen PPI und Clopidogrel und diskutieren Nutzen (geringere Anzahl gastrointestinaler Blutungen) und Schaden (verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel, wenn ohne ASS verabreicht) [113,114].

### **Rote-Hand-Brief zu Domperidon**

Verschiedene Zustände, zum Beispiel eine Hypokalzämie, und bestimmte Medikamente, zum Beispiel Antidepressiva, können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen [11], deshalb sei der Rote-Hand-Brief zu Domperidon erwähnt [58]. Für die Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV ergibt sich dadurch aber kein Überarbeitungsbedarf, weil in der Anlage 5 die Beachtung von Kontraindikationen und Komorbiditäten bereits gefordert wird und Domperidon im DMP KHK nicht erwähnt wird [6].

### **Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation**

Eine vergleichsweise sehr hohe Anzahl an Studien und systematischen Übersichten wurde für den Gliederungspunkt 1.5.3.2 „Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation“ identifiziert. Dies zeigt, dass aktuell auf dem Gebiet der PCI oder Bypassoperation, dem

Einsatz von beschichteten Ballonkathetern zur Angioplastie sowie den verschiedenen Stents, insbesondere den Drug-Eluting-Stents (DES), intensiv geforscht wird. Da diese Studien nicht methodisch bewertet wurden, konnten auf ihrer Basis keine Aussagen zum Überarbeitungsbedarf gemacht werden. Die Entwicklungen in diesem Bereich sollten im Blick behalten werden.

## 6 Fazit

Die Machbarkeitsstudie hat gezeigt, dass die Methode zur regelmäßigen orientierenden Prüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP Ergebnisse liefert, anhand derer eine Einschätzung im Sinne der Fragestellung vorgenommen werden kann.

Die Einschätzung des Überarbeitungsbedarfs erfolgte basierend auf Informationen aus evidenzbasierten Leitlinien, Schadensmeldungen, der Arzneimittel-Richtlinie, Nutzenbewertungen des IQWiG und systematischen Übersichten und Studien. Der Zeit- und Ressourcenaufwand für die Bearbeitung der Informationsquelle „systematische Übersichten und Studien“ stand nicht im Verhältnis zum Ergebnis. Diese Informationsquelle wurde daher nur exemplarisch für einen Versorgungsaspekt des DMP getestet.

Auf Basis der Machbarkeitsstudie erscheint die Methode zur Überprüfung des Überarbeitungsbedarfs der DMP mit folgenden Modifizierungen praktikabel:

- Anstelle der Informationsquelle „Studien und systematische Übersichten“ könnten Datenbanken genutzt werden, die Evidenz zu klinischen Interventionen recherchieren, bewerten und in komprimierter Form zur Verfügung stellen.
- Bezüglich der Arzneimittel-Richtlinie wird vorgeschlagen, diese nur zur Prüfung des Zulassungsstatus und der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit für Medikamente heranzuziehen, die eine Einleitung des Verfahrens zur Aktualisierung eines DMP begründen.

Die in der Machbarkeitsstudie extrahierten Informationen wurden mit der Anlage 5 der 20. RSA-ÄndV und den Ergebnissen aus dem Abschlussbericht V09-05 abgeglichen. Aus diesem Abgleich ergibt sich für das DMP KHK kein dringender Überarbeitungsbedarf, der unmittelbar umgesetzt werden müsste. Jedoch wird aufgrund der Vielzahl der neuen Informationen vorgeschlagen, das Vorgehen zur Aktualisierung des DMP beim G-BA einzuleiten.

## 7 Tabellarische Darstellung der extrahierten Informationen

### 7.1 Informationen zum Gliederungspunkt 1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm

#### Leitlinien

Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011	<p><b>Unmittelbar bedrohliche Situationen bei Patienten mit Brustschmerz</b></p> <p>Liegen folgende Kriterien vor, stufen Sie die Situation als lebensbedrohlich oder instabil ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeichen des akuten Kreislaufversagens</li> <li>▪ Bewusstseins- und / oder Verwirrtheit</li> <li>▪ (unmittelbar vorangegangene) Synkope oder Kollaps</li> <li>▪ Patient ist kaltschweißig</li> <li>▪ Patient hat aktuell Dyspnoe in Ruhe</li> <li>▪ ausgeprägte Angst des Patienten</li> </ul> <p><b>KHK als Ursache des Brustschmerzes</b></p> <p>Schätzen Sie bei jedem Patienten mit Brustschmerz die Wahrscheinlichkeit (gering, mittel oder hoch) einer KHK ein.</p> <p>Wir empfehlen zur Einschätzung folgende klinischen Kriterien, die für (+) oder gegen die KHK (-) sprechen.</p> <p>Geschlecht und Alter (Männer <math>\geq</math> 55 J. und Frauen <math>\geq</math> 65 J.) (+)</p> <p>bekannte vaskuläre Erkrankung (+)</p> <p>bekannte Herzinsuffizienz (+)</p>				
		I	A	nein	29
		I	A	nein	29
		I	A	nein	29

(Fortsetzung)



Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011 (Forts.)	Wir empfehlen zur Einschätzung folgende klinische Kriterien, die für (+) oder gegen die KHK (-) sprechen:				
	bekannter Diabetes mellitus (+)	I	A	nein	29
	Beschwerden sind abhängig von körperlicher Belastung. (+)	I	A	nein	29
	keine Druckempfindlichkeit / Schmerz durch Palpation nicht reproduzierbar (+)	I	A	nein	29
	Der Patient denkt, dass der Schmerz vom Herzen kommt. (+)	I	A	nein	29
	stechender Schmerz (-)	I	A	nein	29
	Husten (-)	I	A	nein	29
	Schmerzdauer zwischen 1 und 60 Minuten (+)	II	A	nein	29
	substernaler Schmerz (+)	II	A	nein	29
	Zur konkreten Stratifizierung der Wahrscheinlichkeit empfehlen wir den speziell für den allgemeinärztlichen Versorgungsbereich entwickelten Marburger Herz-Score. [s. Leitlinie S.113]	II	A	nein	30
	Falls in der Situation irgend möglich, schreiben Sie ein Ruhe-EKG.	I	A	nein	31
	Die Bestimmung eines Troponinschnell- oder vergleichbaren Biomarkertests ist bei den meisten Patienten nicht sinnvoll. Messen Sie das Troponin allenfalls bei Patienten ohne ischämische EKG-Veränderungen, einer klinisch nicht eindeutigen Situation (mittlere Wahrscheinlichkeit eines ACS) und einer Zeitspanne seit Symptombeginn eindeutig > 12 h.	I	A	nein	31
	Im Falle einer mittleren oder hohen Wahrscheinlichkeit einer KHK (Score > 2) und einer geringen Wahrscheinlichkeit eines akuten Koronarsyndroms veranlassen Sie eine ambulante Diagnostik.	I	A	nein	32

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011 (Forts.)	Ist eine KHK bereits bekannt, verzichten Sie auf eine weitere diagnostische Abklärung, wenn die aktuelle Symptomatik mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit durch die KHK verursacht ist und	IV	A	nein	33
	eine weitere diagnostische Abklärung mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu einer therapeutischen Konsequenz führt und / oder es den Präferenzen des Patienten widerspricht.	DIV	A	n. z.	33
	<b>Brustwandssyndrom als Ursache des Brustschmerzes</b> Schätzen Sie die Wahrscheinlichkeit eines Brustwandssyndroms ein. Wir empfehlen zur Einschätzung folgende klinische Kriterien, die für (+) oder gegen (-) das Brustwandssyndrom sprechen:	II	A	n. z.	68
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokalisierte Muskelverspannung (+)</li> <li>▪ stechender Schmerz (+)</li> <li>▪ durch Palpation reproduzierbar (+)</li> <li>▪ bekannte Gefäßerkrankung (-)</li> <li>▪ Luftnot (-)</li> <li>▪ respiratorischer Infekt (-)</li> <li>▪ Hausbesuch notwendig (-)</li> <li>▪ Husten (-)</li> </ul>				
	<b>Gastrointestinale Ursachen des Brustschmerzes</b> Liegt außerdem eines der folgenden Alarmzeichen vor, sollten Sie den Patienten zügig zur weiteren gastroenterologischen Abklärung über- oder einweisen:	IV	A	n. z.	73
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Zeichen einer gastrointestinalen Blutung/ unklare Anämie</li> <li>▪ Alter &gt; 55 und neu aufgetretene Beschwerden</li> <li>▪ Dysphagie</li> <li>▪ unklarer Gewichtsverlust</li> </ul>				

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011 (Forts.)	<b>Pneumologische Ursachen des Brustschmerzes</b> Schätzen Sie Patienten hinsichtlich der klinischen Wahrscheinlichkeit einer pneumologischen Ursache ein. Die folgenden klinischen Kriterien helfen Ihnen dabei, sich für (+) oder gegen (-) das Vorliegen einer pneumologischen Ursache (Pneumonie, Bronchitis, Pleuritis oder Tracheitis) des Brustschmerzes zu entscheiden:				
	▪ Krankheitsdauer unter 24 Stunden (Pneumonie) (+)	I	A	n. z.	81
	▪ trockener Husten (Pneumonie) (+)	I	A	n. z.	81
	▪ Durchfall (Pneumonie) (+)	I	A	n. z.	81
	▪ Temperatur $\geq 38$ °C (Pneumonie) (+)	I	A	n. z.	81
	▪ normaler Auskultationsbefund der Lunge (Pneumonie) (-)	I	A	n. z.	81
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b>Emergency care</b> <i>Initial diagnosis</i>				
	A 12-lead ECG must be obtained as soon as possible at the point of FMC, with a target delay of $\leq 10$ min.	B	I	ja	2574
	ECG monitoring must be initiated as soon as possible in all patients with suspected STEMI.	B	I	ja	2574
	Blood sampling for serum markers is recommended routinely in the acute phase but one should not wait for the results before initiating reperfusion treatment.	C	I	nein	2574
	<b>Cardiac arrest</b>				
	It is recommended to initiate ECG monitoring at the point of FMC in all patients with suspected myocardial infarction.	C	I	nein	2576
	<i>Indications for imaging and stress testing at presentation</i>				
	In the acute phase, when diagnosis is uncertain, emergency echocardiography may be useful. However, if inconclusive or unavailable and persistent doubt, emergency angiography should be considered.	C	I	nein	2594

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011	A 12-lead ECG should be obtained within 10 min after first medical contact and immediately read by an experienced physician. This should be repeated in the case of recurrence of symptoms, and after 6–9 and 24 h, and before hospital discharge.	B	I	ja	3011
	Additional ECG leads (V <sub>3R</sub> , V <sub>4R</sub> , V <sub>7–V9</sub> ) are recommended when routine leads are inconclusive.	C	I	ja	3011
	In patients without recurrence of pain, normal ECG findings, negative troponins tests, and a low risk score, a noninvasive stress test for inducible ischaemia is recommended before deciding on an invasive strategy.	A	I	ja	3011
	Because of the frequent atypical presentation, elderly patients (> 75 years) should be investigated for NSTEMI-ACS at low level of suspicion.	C	I	ja	3030
ACCF IHD 2012	<b>Clinical evaluation in the Initial diagnosis of SIHD in patients with chest pain</b>				
	Patients with chest pain should receive a thorough history and physical examination to assess the probability of IHD before additional testing.	C	I	ja	e367
	Patients who present with acute angina should be categorized as stable or unstable; patients with UA should be further categorized as being at high, moderate, or low risk.	C	I	ja	e367
	<b>Resting electrocardiography to assess risk</b>				
	A resting ECG is recommended in patients without an obvious, noncardiac cause of chest pain.	B	I	ja	e369
	<b>Stress testing and advanced imaging for initial diagnosis in patients with suspected SIHD who require noninvasive testing</b>				
	<i>Able to exercise</i>				
Standard exercise ECG testing is recommended for patients with an intermediate pretest probability of IHD who have an interpretable ECG and at least moderate physical functioning or no disabling comorbidity.	A	I	ja	e375	
Exercise stress with nuclear MPI or echocardiography is recommended for patients with an intermediate to high pretest probability of IHD who have an uninterpretable ECG and at least moderate physical functioning or no disabling comorbidity.	B	I	ja	e375	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Leitlinienempfehlungen zur hinreichenden Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.2 Hinreichende Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<b>Unable to exercise</b>  Pharmacological stress with nuclear MPI or echocardiography is recommended for patients with an intermediate to high pretest probability of IHD who are incapable of at least moderate physical functioning or have disabling comorbidity.	B	I	ja	e376
	<b>Resting imaging to assess cardiac structure and function</b>  Assessment of resting LV systolic and diastolic ventricular function and evaluation for abnormalities of myocardium, heart valves, or pericardium are recommended with the use of Doppler echocardiography in patients with known or suspected IHD and a prior MI, pathological Q waves, symptoms or signs suggestive of heart failure, complex ventricular arrhythmias, or an undiagnosed heart murmur.	B	I	ja	e381
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: akutes Koronarsyndrom; ECG: electrocardiogram; EKG: Elektrokardiogramm; FMC: first medical contact; GoR: Grade of Recommendation; IHD: ischemic heart disease; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence; LV: left ventricular (function); MI: myocardial infarction; MPI: myocardial perfusion imaging; NSTEMI: Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung; SIHD: stable ischemic heart disease, STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; UA: unstable angina</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 22: Studien und systematische Übersichten zur hinreichenden Diagnostik für die Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Studien</b>	
1 Shaw 2011 [115] Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN)	The What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial was designed to evaluate whether a diagnostic strategy using ETT versus exercise MPI in women with an intermediate pretest likelihood of CAD affects 2-year posttest outcomes for major adverse cardiovascular events (MACE).
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Coventry 2011 [116] Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis	We sought to address 2 main research questions: 1) Do men and women equally present with chest pain as a symptom of AMI? 2) Are there sex differences in other presenting symptoms of AMI?
2 Westwood 2013 [117] Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups	The aim of our study was to assess the diagnostic performance of dual-source cardiac (DSC) CT newer-generation CT instruments for identifying anatomically significant CAD in patients who are difficult to image by using 64-section CT.
AMI: acute myocardial infarction; CAD: coronary artery disease; CT: computed tomography; DSC: dual source cardiac; ETT: exercise treadmill test; MACE: major adverse cardiovascular event; MPI: myocardial perfusion imaging	

## 7.2 Informationen zum Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung

### Leitlinien

Tabelle 23: Leitlinienempfehlungen zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Risikoberatung</b> Einbeziehung der Patienten in die Entscheidungsfindung verbessert die Umsetzung und Therapietreue.	I	A	ja	Zsf
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev2012	<b>Recommendation on patients adherence</b> Physicians must assess adherence to medication, and identify reasons for nonadherence in order to tailor further interventions to the individual needs of the patient or person at risk.	A	I	ja	1689
	<b>Recommendations regarding risk estimation</b> High-risk individuals can be detected on the basis of established CVD, diabetes mellitus, moderate to severe renal disease, very high levels of individual risk factors, or a high SCORE risk, and are a high priority for intensive advice about all risk factors.	C	I	ja	1644
	<b>Recommendations regarding age and gender</b> Women and older people should be included in CVD risk assessments in the same way as other groups to determine need for specific treatments.	B	I	ja	1652
	Occlusive arterial disease of the lower limbs and carotid artery disease are CHD risk-equivalent conditions and lipid-lowering therapy is recommended.	A	I	ja	1683

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Leitlinienempfehlungen zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011	<b>Recommendations for diagnosis and risk stratification</b>				
	In patients with a suspected NSTEMI-ACS, diagnosis and short-term ischaemic / bleeding risk stratification should be based on a combination of clinical history, symptoms, physical findings, ECG (repeated or continuous ST monitoring), and biomarkers.	A	I	ja	3011
	It is recommended to use established risk scores for prognosis and bleeding (e. g. GRACE, CRUSADE).	B	I	ja	3011
	Treatment decisions in the elderly (> 75 years) should be made in the context of estimated life expectancy, co-morbidities, quality of life, and patient wishes and preferences.	C	I	ja	3030
	Both genders should be evaluated and treated in the same way.	B	I	ja	3031
ESC Dyslip 2011	Total CVD risk (SCORE) $\geq$ 10 % or very high risk and LDL-C levels > 100 mg / dL (> 2.5 mmol / L): lifestyle intervention and immediate drug intervention	A	I	n. z.	1780
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	<b>Clinical evaluation, echocardiography during routine, periodic follow-up</b>				
	Patients with SIHD should receive periodic follow-up, at least annually, that includes all of the following: a. Assessment of symptoms and clinical function; b. Surveillance for complications of SIHD, including heart failure and arrhythmias; c. Monitoring of cardiac risk factors; and d. Assessment of the adequacy of and adherence to recommended lifestyle changes and medical therapy.	C	I	nein	e427
	Assessment of LVEF and segmental wall motion by echocardiography or radionuclide imaging is recommended in patients with new or worsening heart failure or evidence of intervening MI by history or ECG.	C	I	nein	e427

(Fortsetzung)



Tabelle 23: Leitlinienempfehlungen zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<b>Follow-up noninvasive testing in patients with known SIHD: new, recurrent, or worsening symptoms not consistent with unstable angina</b> <i>Patients able to exercise</i>				
	Standard exercise ECG testing is recommended in patients with known SIHD who have new or worsening symptoms not consistent with UA and who have a) at least moderate physical functioning and no disabling comorbidity and b) an interpretable ECG.	B	I	ja	e429
	Exercise with nuclear MPI or echocardiography is recommended in patients with known SIHD who have new or worsening symptoms not consistent with UA and who have a) at least moderate physical functioning or no disabling comorbidity but b) an uninterpretable ECG.	B	I	ja	e429
	<i>Patients unable to exercise</i>				
	Pharmacological stress imaging with nuclear MPI or echocardiography is recommended in patients with known SIHD who have new or worsening symptoms not consistent with UA and who are incapable of at least moderate physical functioning or have disabling comorbidity.	B	I	ja	e430
	<i>Risk assessment in patients able to exercise</i>				
	Standard exercise ECG testing is recommended for risk assessment in patients with SIHD who are able to exercise to an adequate workload and have an interpretable ECG.	B	I	ja	e383
	<b>Stress testing and advanced imaging in patients with known SIHD who require noninvasive testing for risk assessment</b>				
	The addition of either nuclear MPI or echocardiography to standard exercise ECG testing is recommended for risk assessment in patients with SIHD who are able to exercise to an adequate workload but have an uninterpretable ECG not due to LBBB or ventricular pacing.	B	I	ja	e383
	<i>Risk assessment in patients unable to exercise</i>				
	Pharmacological stress with either nuclear MPI or echocardiography is recommended for risk assessment in patients with SIHD who are unable to exercise to an adequate workload regardless of interpretability of ECG.	B	I	ja	e383

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Leitlinienempfehlungen zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<i>Risk assessment regardless of patients' ability to exercise</i>				
	Pharmacological stress with either nuclear MPI or echocardiography is recommended for risk assessment in patients with SIHD who have LBBB on ECG, regardless of ability to exercise to an adequate workload.	B	I	ja	e384
	Either exercise or pharmacological stress with imaging (nuclear MPI, echocardiography, or CMR) is recommended for risk assessment in patients with SIHD who are being considered for revascularization of known coronary stenosis of unclear physiological significance.	B	I	ja	e384
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: acute coronary syndrome; CHD: coronary heart disease; CMR: cardiac magnetic resonance; CVD: cardiovascular disease; CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; ECG: electrocardiogram;  GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; GoR: Grade of Recommendation; IHD: ischämische Herzkrankheit, LBBB: left bundle-brunch block;  LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; LoE: Level of Evidence; LVEF: left ventricular ejection function; MI: myocardial infarction; MPI: myocardial perfusion imaging; NSTE: Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation; SIHD: stable ischemic heart disease; UA: unstable angina;  Zsf : Zusammenfassung</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 24: Studien und systematische Übersichten zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>	
<b>Studien</b>	
1 Omland 2013 [118] Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease	Accordingly, the objectives of the present study of a large cohort of patients with stable CAD and preserved left ventricular (LV) ejection fractions were first to assess the determinants and prognostic value of circulating cTnI measured using a prototype high-sensitivity assay and second to contrast the results with those obtained using a high-sensitivity assay for cTnT.
2 Røysland 2012 [119] Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes	To assess the relationship between osteoprotegerin (OPG) and cardiovascular death, and the pathobiological mechanisms contributing to the association, in acute coronary syndromes (ACS).
<b>Systematische Übersicht</b>	
1 Aradi 2010 [120] Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis	In the current review and meta-analysis, we aimed to collect and summarize the available evidence regarding the prognostic significance of HPR to achieve greater statistical power and more precise effect estimates.
2 Coutinho 2011 [121] Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data	To this end, the aims of this project were: 1) to conduct a systematic review of the published data on studies assessing the association between measures of abdominal obesity (WC and WHR) and mortality in people with CAD; 2) to determine the independent and incremental prognostic information of measures of central obesity on mortality in people with CAD and also specifically in those with normal BMI; and 3) to calculate the risk of mortality attributable to measures of central obesity.
3 D'Ascenzo 2012 [122] Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients	Left main disease (LMD) and three-vessel disease (3VD) have important prognostic value in patients with coronary artery disease. However, uncertainties still exist about their prevalence and predictors in patients with acute coronary syndrome (ACS) and also in patients with stable coronary disease. Thus the aim of this study was to perform an international collaborative systematic review and meta-analysis to appraise the prevalence and predictors of LMD and 3VD.

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Studien und systematische Übersichten zur differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.4 Differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung</b>	
<b>Studien</b>	
4 Sutaria 2012 [123] Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease	We therefore sought to evaluate the clinical usefulness of available published evidence on NP in the prognosis with stable coronary disease.
ACS: acute coronary syndrome; BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; cTnI: cardiac troponin I; cTnT: cardiac troponin T; HPR: high on-clopidogrel platelet reactivity; LMD: Left main disease; LV: left ventricular; NP: natriuretic peptides; OPG: osteoprotegerin; 3VD: three-vessel disease; WC: waist circumference; WHR: waist-hip ratio	

### 7.3 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen

#### 7.3.1 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen

##### Leitlinien

Tabelle 25: Leitlinienempfehlungen zu Lebensstiländerungen

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Lebensstiländerungen</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Interventionen</b>				
	Lifestyle-Veränderungen sind vorrangig. Sie verbessern zusätzlich die Lebensqualität und sind unter Medikation fortzuführen. Verhaltensänderungen stellen jedoch eine Herausforderung für Patient und Arzt dar.	n. a	A	ja	Zsf
	Durchführung der Beratung zu lebensstiländernden Maßnahmen nach dem 5A-Prinzip. [s. Leitlinie S. 27]	I	A	ja	Zsf
	Unmittelbar bedrohliche Situationen bei Patienten mit Brustschmerz				
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	Established cognitive behavioural strategies (e. g. motivational interviewing) to facilitate lifestyle change are recommended.	A	I	ja	1660
	In individuals at very high CVD risk, multimodal interventions, integrating education on healthy lifestyle and medical resources, exercise training, stress management, and counseling on psychosocial risk factors, are recommended.	A	I	ja	1660
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK; CVD: cardiovascular disease; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; Zsf : Zusammenfassung</p>					

Tabelle 26: Leitlinienempfehlungen zur Blutdruckkontrolle

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Blutdruckkontrolle</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Senkung erhöhter Blutdruckwerte</b> Zielwert: 140/90 mmHg (für alle)	n. a.	A	ja	Zsf
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011	Goal: < 140/90 mmHg All patients should be counseled regarding the need for lifestyle modification: weight control; increased physical activity; alcohol moderation; sodium reduction; and emphasis on increased consumption of fresh fruits, vegetables, and low-fat dairy products	B	I	ja	2459
AHA Women 2011	An optimal blood pressure of < 120/80 mmHg should be encouraged through lifestyle approaches such as weight control, increased physical activity, alcohol moderation, sodium restriction, and increased consumption of fruits, vegetables, and low-fat dairy products	B	I	n. z.	27
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; Zsf : Zusammenfassung</p>					

Tabelle 27: Leitlinienempfehlungen zu Lipidzielwerten

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Lipidzielwerte</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	In patients at high CVD risk, an LDL cholesterol goal < 2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is recommended.	I	A	ja	1682
	In patients at very high CVD risk, the recommended LDL cholesterol target is < 1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) or a ≥ 50 % LDL cholesterol reduction when the target level cannot be reached.	I	A	ja	1682
ESC Dyslip 2011	<b>Recommendations for lipid profiling in order to assess total CV risk</b> Lipid profiling is indicated in subjects with: established CVD	C	I	n. z.	1781
	<b>Recommendations for treatment targets for LDL-C</b> In patients at very high CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a score level of ≥ 10 % ) the LDL-C goal is < 1,8 mmol/L (less than 70 mg/dl) and / or ≥ 50 % LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	ja	1784
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011	<b>Lipid management</b> Goal: Treatment with statin therapy; use statin therapy to achieve an LDL-C of < 100 mg/dL; for very high risk* patients an LDL-C < 70 mg/dL is reasonable; if triglycerides are ≥ 200 mg/dL, non-HDL-C <sup>†</sup> should be < 130 mg/dL, whereas non-HDL-C < 100 mg/dL for very high risk patients is reasonable. *Presence of established CVD plus (1) multiple major risk factors (especially diabetes), (2) severe and poorly controlled risk factors (especially continued cigarette smoking), (3) multiple risk factors of the metabolic syndrome (especially high triglycerides ≥ 200 mg/dL plus non-HDL-C ≥ 130 mg/dL with low HDL-C < 40 mg/dL), and (4) patients with ACSs. <sup>†</sup> Non-HDL-C = total cholesterol minus HDL-C.				
	A lipid profile in all patients should be established, and for hospitalized patients, lipid-lowering therapy as recommended below should be initiated before discharge.	B	I	ja	2459

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Leitlinienempfehlungen zu Lipidzielwerten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Lipidzielwerte</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Women 2011	<b>Lipid and lipoprotein levels: optimal levels and lifestyle</b>	B	I	n. z.	28
	The following levels of lipids and lipoproteins in women should be encouraged through lifestyle approaches: LDL-C < 100 mg / dL, HDL-C > 50 mg / dL, triglycerides < 150 mg /dL, and non-HDL-C (total cholesterol minus HDL) < 130 mg/dL				
	<b>Lipids: pharmacotherapy for LDL-C lowering, high-risk women</b>	A	I	n. z.	28
	LDL-C-lowering drug therapy is recommended simultaneously with lifestyle therapy in women with CHD to achieve an LDL-C < 100 mg/dL				
	and is also indicated in women with other atherosclerotic CVD or diabetes mellitus or 10-year absolute risk > 20 %.	B	I	n. z.	28
	<b>Lipids: pharmacotherapy for LDL-C lowering, other at-risk women</b>	B	I	n. z.	28
LDL-C-lowering with lifestyle therapy is useful if LDL-C level is ≥ 130 mg/dL, there are multiple risk factors, and the 10-y absolute CHD risk is 10 % to 20 %.					
LDL-C lowering is useful with lifestyle therapy if LDL-C level is ≥ 160 mg/dL and multiple risk factors even if 10-y absolute CHD risk is < 10 %	B	I	n. z.	28	
LDL-C lowering with lifestyle therapy is useful if LDL 190 mg/dL regardless of the presence or absence of other risk factors or CVD.	B	I	n. z.	28	
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK; ACS: acute coronary syndrome; CHD: coronary heart disease; CKD: chronic kidney disease, CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease; GoR: Grade of Recommendation; HDL: high density lipoprotein, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL: low density lipoprotein; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; LoE: Level of Evidence</p>					



Tabelle 28: Leitlinienempfehlungen zu Impfungen

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Impfungen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	An annual influenza vaccine is recommended for patients with SIHD.	B	I	ja	e406
AHA Prev 2011	Patients with cardiovascular disease should have an annual influenza vaccination.	B	I	ja	2462
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.  b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann.  AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  GoR: Grade of Recommendation; IHD: ischemic heart disease; LoE: Level of Evidence; SIHD: stable ischemic heart disease</p>					

**7.3.1.1 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.1 Ernährungsberatung****Leitlinien**

Tabelle 29: Leitlinienempfehlungen zur Ernährungsberatung

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.1 Ernährungsberatung</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
AkdÄ 2012	<b>Vitamine</b> Die Ergebnisse vorliegender Studien zu einer Supplementation von Vitaminen haben keine günstigen Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen können.	n. a.	↓↓	ja	28
	<b>Phytotherapeutika</b> Ein HTA-Report der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) sowie kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit von Knoblauchpräparaten ließen keinen relevanten und konsistenten Effekt auf die Serumlipide erkennen. Auch für Artischockenpräparate gibt es keine überzeugenden Daten zum Einfluss auf die Lipidwerte. Für beide Phytopharmaka fehlen Ergebnisse zu klinischen Endpunkten.	n. a.	↓↓	ja	28
DEGAM Präv 2011	<b>Ernährung</b> Kochsalzkonsum auf unter 6g / Tag begrenzen.	I	A	ja	Zsf
	Adäquate Kalorienzufuhr, keine künstlichen Antioxidantien	n. a.	A	ja	61
	keine Transfettsäuren	n. a.	A	ja	61
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	Lifestyle modifications, including daily physical activity and weight management, are strongly recommended for all patients with SIHD	B	I	ja	e395
	Dietary therapy for all patients should include reduced intake of saturated fats (to < 7 % of total calories), trans fatty acids (to < 1 % of total calories), and cholesterol (to < 200 mg/d).	B	I	ja	e395
	All patients should be counseled about the need for lifestyle modification: weight control; increased physical activity; alcohol moderation; sodium reduction; and emphasis on increased consumption of fresh fruits, vegetables, and low-fat dairy products.	B	I	ja	e397

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Leitlinienempfehlungen zur Ernährungsberatung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.1 Ernährungsberatung</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	BMI and/or waist circumference should be assessed at every visit, and the clinician should consistently encourage weight maintenance or reduction through an appropriate balance of lifestyle physical activity, structured exercise, caloric intake, and formal behavioral programs when indicated to maintain or achieve a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m <sup>2</sup> and a waist circumference less than 102 cm (40 inches) in men and less than 88 cm (35 inches) in women (less for certain racial groups)	B	I	ja	e400
	The initial goal of weight loss therapy should be to reduce body weight by approximately 5 % to 10 % from baseline. With success, further weight loss can be attempted if indicated.	C	I	ja	e400
AHA Prev 2011	<b>Weight management</b> Dietary therapy for all patients should include reduced intake of saturated fats (to < 7 % of total calories), trans fatty acids (to < 1 % of total calories), and cholesterol (to < 200 mg/d). <b>Goals:</b> Body mass index: 18.5 to 24.9 kg/m <sup>2</sup> Waist circumference: women < 35inches (< 89 cm), men < 40 inches (< 102 cm)	B	I	ja	2459
	Body mass index and / or waist circumference should be assessed at every visit, and the clinician should consistently encourage weight maintenance/reduction through an appropriate balance of lifestyle physical activity, structured exercise, caloric intake, and formal behavioral programs when indicated to maintain/achieve a body mass index between 18.5 and 24.9 kg / m <sup>2</sup> .	B	I	ja	2460
	If waist circumference (measured horizontally at the iliac crest) is ≥ 35 inches (≥ 89 cm) in women and ≥ 40 inches (≥ 102 cm) in men, therapeutic lifestyle interventions should be intensified and focused on weight management.	B	I	ja	2460
	The initial goal of weight loss therapy should be to reduce body weight by approximately 5 % to 10 % from baseline. With success, further weight loss can be attempted if indicated.	C	I	nein	2460

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Leitlinienempfehlungen zur Ernährungsberatung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.1 Ernährungsberatung</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Women 2011	<b>Dietary intake</b> Women should be advised to consume a diet rich in fruits and vegetables; to choose whole-grain, high-fiber foods; to consume fish, especially oily fish, at least twice a week; to limit intake of saturated fat, cholesterol, alcohol, sodium, and sugar; and avoid trans-fatty acids. Note: Pregnant women should be counseled to avoid eating fish with the potential for the highest level of mercury contamination (eg, shark, swordfish, king mackerel, or tile fish).	B	I	n. z.	27
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;            BMI: body mass index; GoR: Grade of Recommendation; HTA: health technology assessment, IHD: ischemic heart disease, LoE: Level of Evidence; SIHD: stable ischemic heart disease; Zsf : Zusammenfassung</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 30: Studien und systematische Übersichten zur Ernährungsberatung

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.1 Ernährungsberatung</b>	
<b>Studien</b>	
1 Dehghan 2012 [124] Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries	Diet quality is strongly related to cardiovascular disease (CVD) incidence, but little is known about its impact on CVD events in older people at high risk of CVD and receiving effective drugs for secondary prevention. This study assessed the association between diet quality and CVD events in a large population of subjects from 40 countries with CVD or diabetes mellitus with end-organ damage receiving proven medications.
2 Galan 2010 [125] Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial	The aims of the Supplémentation en Folates et Omega-3 (SU.FOL.OM3) trial were to investigate whether dietary supplementation with homocysteine lowering B vitamins or omega 3 fatty acids, or both, could prevent major cardiovascular events in patients with a history of ischaemic heart disease or stroke.
3 Kromhout 2010 [126] n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction	We designed a trial to test the hypothesis that low doses of EPA-DHA (400 mg per day), ALA (2 g per day), or both, in margarines reduce the risk of cardiovascular events among patients who have had a myocardial infarction.
4 Ramsden 2013 [127] Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis	We recovered the original SDHS dataset and used modern statistical methods to compare rates of all cause, cardiovascular, and coronary heart disease mortality by group; and to examine whether longitudinal dietary changes in PUFAs (that is, n-6 LA from safflower oil) or SFAs were associated with mortality outcomes. SDHS data recovery also allowed us to update our previously incomplete meta-analysis published in 2010, permitting a comprehensive risk-benefit assessment for n-6 LA including datasets from all known randomized controlled trials evaluating dietary PUFAs for cardiovascular risk reduction.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Studien und systematische Übersichten zur Ernährungsberatung (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.1 Ernährungsberatung</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Kwak 2012 [128] Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials	The objective of the present study was to investigate the preventive effect of omega-3 fatty acid supplements (EPA and DHA) against CVD among patients with existing CVD (defined in this study as secondary prevention) using a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Ethical approval was not required for the meta-analysis.  (EPA: eicosapentaenoic acid (long-chain omega-3 poly-unsaturated fatty acid); DHA: docosahexaenoic acid (long-chain omega-3 poly-unsaturated fatty acid))
2 Rizos 2012 [129] Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis	In the present study, we attempted a large-scale synthesis of the available randomized evidence under 1 updated systematic review and metaanalysis to determine the association between omega-3 PUFAs and major patient-important cardiovascular outcomes. (PUFA: omega-3 polyunsaturated fatty acid)
ALA: alpha-linolenic acid; CVD: cardiovascular disease; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; LA: Omega 6 (n-6) linoleic acid; PUFA: polyunsaturated fatty acid; SDHS: Sydney Diet Heart Study; SFA: saturated fatty acid	

**7.3.1.2 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.2 Raucherberatung****Leitlinien**

Tabelle 31: Leitlinienempfehlungen zur Raucherberatung

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.2 Raucherberatung</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Rauchstopp</b> Jedem Raucher Rauchstopp empfehlen / Kurzintervention.	Ia	A	ja	Zsf
	Evidenzbasierte Leitlinien empfehlen Nikotinersatztherapie als Arzneimittel erster Wahl für motivierte Raucher, denen ein Rauchstopp bislang ohne pharmakologische Unterstützung nicht gelungen ist.	n. a.	A	ja	55
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b>Long-term therapies for ST-segment elevation myocardial infarction</b>				
	All smoking is a strong and independent risk factor for CVD and has to be avoided.	B	I	ja	1661
	Exposure to passive smoking increases risk of CVD and has to be avoided.	B	I	ja	1661
	Active smokers with STEMI must receive counseling and be referred to a smoking cessation programme.	B	I	ja	2599
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013	Encouragement and advice to stop smoking and to avoid second hand smoke should be provided to patients with STEMI.	A	I	ja	e399
ACCF IHD 2012	Smoking cessation and avoidance of exposure to environmental tobacco smoke at work and home should be encouraged for all patients with SIHD. Follow-up, referral to special programs, and pharmacotherapy are recommended, as is a stepwise strategy for smoking cessation (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange, Avoid).	B	I	ja	e401

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Leitlinienempfehlungen zur Raucherberatung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.2 Raucherberatung</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011	<b>Goal:</b> Complete cessation. No exposure to environmental tobacco smoke				
	Patients should be asked about tobacco use status at every office visit.	B	I	ja	2459
	Every tobacco user should be advised at every visit to quit.	A	I	ja	2459
	The tobacco user's willingness to quit should be assessed at every visit.	C	I	nein	2459
	Patients should be assisted by counseling and by development of a plan for quitting that may include pharmacotherapy and/or referral to a smoking cessation program.	A	I	ja	2459
	Arrangement for follow up is recommended.	C	I	nein	2459
	All patients should be advised at every office visit to avoid exposure to environmental tobacco smoke at work, home, and public places.	B	I	ja	2459
AHA Women 2011	Women should be advised not to smoke and to avoid environmental tobacco smoke. Provide counseling at each encounter, nicotine replacement, and other pharmacotherapy as indicated in conjunction with a behavioral program or formal smoking cessation program	B	I	n. z.	27
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  CVD: cardiovascular disease; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; SIHD: stable ischemic heart disease; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; Zsf: Zusammenfassung</p>					



**Arzneimittel-Richtlinie**

Tabelle 32: Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie zur Raucherberatung

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Arzneimittel-Richtlinie	
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie – weitere Medikamente</b>			
Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen, Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel) [51]	Nikotinersatztherapie	<b>Wirkstoff</b>  N 07 BA 01 Nicotin (nicht verschreibungspflichtig)  N 07 BA 02 Bupropion N 06 AX12 N 07 BA 03 Varenicline	<b>Fertigarzneimittel, alle Wirkstärken</b>  NIQUITIN Nicopass Nicopatch Nicorette Nicotinell Nikofrenon ZYBAN Wellbutrin Champix
SGB: Sozialgesetzbuch			

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 33: Studien und systematische Übersichten zur Raucherberatung

<b>Studie / Systematische Übersicht</b>	<b>Studienfrage</b>
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1. Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.2 Raucherberatung</b>	
<b>Studien</b>	
1 Eisenberg 2013 [130] Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial	Our goals were to examine smoking cessation rates among smokers with AMI and to determine whether bupropion, begun in-hospital, is safe and can improve cessation rates at 1 year.
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Singh 2011 [131] Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis	We conducted a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs) to ascertain the serious adverse cardiovascular effects of varenicline compared with placebo among tobacco users.
AMI: acute myocardial infarction; RCT: randomized controlled trial	

**7.3.1.3 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.3 Körperliche Aktivität****Leitlinien**

Tabelle 34: Leitlinienempfehlungen zur körperlichen Aktivität

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.3 Körperliche Aktivitäten</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Bewegung</b> Empfehlung zu körperlichem Training (mind. 30 Min. moderater Intensität).	n. a.	A	ja	Zsf
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	Patients with previous acute myocardial infarction, CABG, PCI, stable angina pectoris, or stable chronic heart failure should undergo moderate to-vigorous intensity aerobic exercise training $\geq 3$ times a week and 30 min per session. Sedentary patients should be strongly encouraged to start light-intensity exercise programmes after adequate exercise-related risk stratification.	A	I	ja	1668
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	For all patients, the clinician should encourage 30 to 60 minutes of moderate-intensity aerobic activity, such as brisk walking, at least 5 days and preferably 7 days per week, supplemented by an increase in daily lifestyle activities (e. g., walking breaks at work, gardening, household work) to improve cardiorespiratory fitness and move patients out of the least-fit, least-active, high-risk cohort (bottom 20 %).	B	I	ja	e399
	For all patients, risk assessment with a physical activity history and/or an exercise test is recommended to guide prognosis and prescription.	B	I	ja	e399
AHA Prev 2011	Lifestyle modifications including daily physical activity and weight management are strongly recommended for all patients.	B	I	ja	2459
	<b>Goal:</b> At least 30 minutes, 7 days per week (minimum 5 days per week)				
	For all patients, the clinician should encourage 30 to 60 minutes of moderate-intensity aerobic activity, such as brisk walking, at least 5 days and preferably 7 days per week, supplemented by an increase in daily lifestyle activities (e. g., walking breaks at work, gardening, household work) to improve cardiorespiratory fitness and move patients out of the least fit, least active high-risk cohort (bottom 20 %).	B	I	ja	2460

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Leitlinienempfehlungen zur körperlichen Aktivität (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.3 Körperliche Aktivitäten</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011 (Forts.)	For all patients, risk assessment with a physical activity history and/or an exercise test is recommended to guide prognosis and prescription.	B	I	ja	2460
	The clinician should counsel patients to report and be evaluated for symptoms related to exercise.	C	I	nein	2460
AHA Women 2011	Women should be advised to accumulate at least 150 min/wk of moderate exercise, 75 min / wk of vigorous exercise, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity aerobic physical activity. Aerobic activity should be performed in episodes of at least 10 min, preferably spread throughout the week.	B	I	n. z.	27
	Women should also be advised that additional cardiovascular benefits are provided by increasing moderate-intensity aerobic physical activity to 5 h (300 min/wk, 2 1/2 h/wk of vigorous-intensity physical activity, or an equivalent combination of both.	B	I	n. z.	27
	Women should be advised to engage in muscle-strengthening activities that involve all major muscle groups performed on $\geq 2$ d/wk.	B	I	n. z.	27
	Women who need to lose weight or sustain weight loss should be advised to accumulate a minimum of 60 to 90 min of at least moderate intensity physical activity (e. g., brisk walking) on most, and preferably all, days of the week.	B	I	n. z.	27
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  CABG: coronary artery bypass graft surgery; d: day; GoR: Grade of Recommendation; PCI: percutaneous coronary intervention; LoE: Level of Evidence; wk: week;  Zsf : Zusammenfassung</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 35: Studien und systematische Übersichten zur körperlichen Aktivität

<b>Studie / Systematische Übersicht</b>	<b>Studienfrage</b>
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.3 Körperliche Aktivität</b>	
<b>Studien</b>	
1 Guiraud 2012 [132] Telephone support oriented by accelerometric measurements enhances adherence to physical activity recommendations in noncompliant patients after a cardiac rehabilitation program	To assess the efficacy of a strategy, based on telephone support oriented by accelerometer measurements, on the adherence to physical activity (PA) recommendations in cardiac patients not achieving PA recommendations.
2 Smith 2011 [133] Six-year follow-up of a randomised controlled trial examining hospital versus home-based exercise training after coronary artery bypass graft surgery	The present study compares the effectiveness of monitored home-based exercise training versus hospital-based exercise training during CR on the long-term sustainability of functional capacity, habitual physical activity and exercise maintenance outcomes 6 years after the cessation of CR.
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Dahabreh 2011 [134] Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis	We conducted a systematic review and meta-analysis of the literature to provide an overview of case-crossover studies investigating episodic physical and sexual activity as triggers of acute cardiac events and to investigate the interaction of habitual physical activity levels with the triggering effect of these exposures.
2 Lau 2012 [135] Yoga for secondary prevention of coronary heart disease	To determine the effectiveness of yoga for secondary prevention of mortality, morbidity, and health related quality of life of patients with CHD.
CHD: coronary heart disease; CR: cardiac rehabilitation; PA: physical activity	

### 7.3.1.4 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung

#### Leitlinien

Tabelle 36: Leitlinienempfehlungen zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5 Therapeutische Maßnahmen / 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011	<b>Brustschmerz und psychogene Ursachen</b> Schätzen Sie die Wahrscheinlichkeit einer Angststörung ein: „Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung“ und „nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren“ Die Einschätzung wird über die beiden letzten 2 Wochen erfragt. (0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als der Hälfte der Tage“ und 3 = „beinahe jeden Tag“). Ein Schwellenwert $\geq 2$ spricht für eine Angststörung.	I	A	n. z.	60
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	Multimodal behavioural interventions, integrating health education, physical exercise, and psychological therapy for psychosocial risk factors and coping with illness, should be prescribed.	A	I	ja	1671
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 37: Studien und systematische Übersichten zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung</b>	
<b>Studien</b>	
1 Andreeva 2012 [136] Supplementation with B vitamins or n-3 fatty acids and depressive symptoms in cardiovascular disease survivors: ancillary findings from the SUPplementation with FOLate, vitamins B-6 and B-12 and/or OMega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial	We aimed to advance the knowledge about the impact of B vitamins and n-3 PUFAs on depressive symptoms by using secondary data analyses of the SUPplementation with FOLate, vitamins B-6 and B-12 and/or OMega-3 (SU.FOL.OM3) PUFA RCT. With consideration of the increased depression prevalence in women, reports of sex-specific effects of n-3 PUFAs and folate on depression, and reports of sex-specific effects of depressive symptoms on CVD, we hypothesized an effect modification by sex.
2 Blumenthal 2012 [137] Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study	The aim of this study was to assess the efficacy of exercise and antidepressant medication in reducing depressive symptoms and improving cardiovascular biomarkers in depressed patients with coronary heart disease.
3 Davidson 2013 [138] Centralized, Stepped, Patient Preference-Based Treatment for Patients With Post-Acute Coronary Syndrome Depression: CODIACS Vanguard Randomized Controlled Trial	To determine the effect of providing post-ACS depression care on depressive symptoms and health care costs.
4 Giltay 2011 [139] Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction	In patients who have experienced a myocardial infarction (MI), n-3 (omega-3) PUFA status is low, whereas the risk of depression is increased. Objective: The objective was to assess whether the plant-derived $\alpha$ -linolenic acid (ALA) and the fish fatty acids EPA and DHA would improve affective states (EPA (20:5n-3) and DHA (22:6n-3) are essential fatty acids found primarily in fatty seafood (eg, salmon, sardines, herring, and mackerel))

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Studien und systematische Übersichten zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung</b>	
<b>Studien</b>	
5 Gulliksson 2011 [140] Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM)	The Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project was set up as a randomized controlled clinical trial to test the effects of a cognitive behavioral therapy (CBT)-based intervention program, focused on stress management of emotional factors, on recurrent CVD.
6 Kronish 2012 [141] The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: findings from the COPES trial	Because we had found a reduced MACE rate in the intervention group, we tested in this secondary analysis the impact of enhanced depression care on <i>self-reported</i> risk-reducing behaviors including regularly taking prescribed medications, following a heart healthy diet, exercising regularly, and abstaining from tobacco products. We also assessed the impact of the intervention on <i>objectively measured</i> blood pressure control, a cardiac risk factor that is partially mediated by adherence to exercise, diet, and medications. We hypothesized that, as compared to usual care, enhanced depression care would result in better adherence to risk-reducing behaviors after an ACS and better blood pressure control, and that this improvement might explain in part the improved MACE rate in the COPES depression trial.
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Baumeister 2011 [142] Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease	To determine the effects of psychological and pharmacological interventions for depression in CAD patients with comorbid depression.
2 Gellis 2012 [143] Meta-analysis of the effect of cardiac rehabilitation interventions on depression outcomes in adults 64 years of age and older	The objective of the study was to examine with meta-analysis the impact of community-based cardiac rehabilitation (CR) treatment on depression outcomes in older adults.
3 Pizzi 2011 [144] Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease	We carried out a meta-analysis to summarize evidence on the effects of SSRI versus placebo or no antidepressants in all-cause mortality and readmission for CHD in patients with CHD and depression.

(Fortsetzung)



Tabelle 37: Studien und systematische Übersichten zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen 1.5.1.4 Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
4 Whalley 2011 [145] Psychological interventions for coronary heart disease	Update the existing Cochrane review to (1) determine the independent effects of psychological interventions in patients with CHD (principal outcome measures included total or cardiac-related mortality, cardiac morbidity, depression, and anxiety) and (2) explore study-level predictors of the impact of these interventions.
ACS: acute coronary syndrome; ALA: $\alpha$ -linolenic acid; CAD: coronary artery disease; CBT: cognitive behavioral therapy; COPES: Coronary Patients Evaluation Study; CHD: coronary heart disease; CR: cardiac rehabilitation; CVD: cardiovascular disease; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; MACE: major adverse coronary events; MI: myocardial infarction; PUFA: polyunsaturated fatty acid; RCT: randomized controlled trial; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor	

### 7.3.2 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.2 Medikamentöse Therapie

#### 7.3.2.1 Informationen zu allgemeinen medikamentösen Maßnahmen

##### Leitlinien

Tabelle 38: Leitlinienempfehlungen zu allgemeinen medikamentösen Maßnahmen

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / allgemeine Maßnahmen</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	<b>Recommendations on blood pressure</b> Drug treatment is recommended to be initiated promptly in patients with grade 3 hypertension, as well as in patients with grade 1 or 2 hypertension who are at high or very high total cardiovascular risk.	C	I	ja	1674
	Drug treatment is recommended to be initiated promptly in patients with grade 3 hypertension, as well as in patients with grade 1 or 2 hypertension who are at high or very high total cardiovascular risk.	C	I	ja	1674
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	In patients with SIHD with BP 140/90 mm Hg or higher, antihypertensive drug therapy should be instituted in addition to or after a trial of lifestyle modifications.	A	I	ja	e397
	In patients with SIHD with BP 140/90 mm Hg or higher, antihypertensive drug therapy should be instituted in addition to or after a trial of lifestyle modifications.	A	I	ja	e397
AHA Prev 2011	Patients with blood pressure $\geq$ 140/90 mmHg should be treated, as tolerated, with blood pressure medication, treating initially with $\beta$ -blockers and / or ACE inhibitors, with addition of other drugs as needed to achieve goal blood pressure.	A	I	ja	2459

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Leitlinienempfehlungen zu allgemeinen medikamentösen Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / allgemein</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Women 2011	Pharmacotherapy is indicated when blood pressure is $\geq 140/90$ mm Hg ( $\geq 130/80$ mmHg in the setting of chronic kidney disease and diabetes mellitus). Thiazide diuretics should be part of the drug regimen for most patients unless contraindicated or if there are compelling indications for other agents in specific vascular diseases. Initial treatment of high-risk women with acute coronary syndrome or MI should be with $\beta$ -blockers and/or ACE inhibitors/ARBs, with addition of other drugs such as thiazides as needed to achieve goal blood pressure Note: ACE inhibitors are contraindicated in pregnancy and ought to be used with caution in women who may become pregnant.	A	I	n. z.	28
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK; ACE: angiotensin-converting-enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; BP: blood pressure; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; MI: myocardial infarction; SIHD: stable ischemic heart disease</p>					

### 7.3.2.2 Informationen zur medikamentösen Therapie mit Betablockern

#### Leitlinien

Tabelle 39: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Betablocker

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Betablocker</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
NVL 2011	<b>Prognoseverbessernde Therapie</b>				
	Patientinnen / Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).	n. a.	↑↑	ja	40
	Patientinnen / Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).	n. a.	↑↑	ja	40
	<b>Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris</b>				
	Betarezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina-Pectoris-Symptomen und / oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikamente der ersten Wahl.	n. a.	↑↑	ja	45
<b>Europäische Leitlinien</b>					
SIGN 2013	Patients with clinical myocardial infarction should be maintained on long term beta blocker therapy.	1++	A	ja	24
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013	Beta blockers should be continued during and after hospitalization for all patients with STEMI and with no contraindications to their use.	B	I	ja	e388
ACCF IHD 2012	<b>Beta-blocker therapy</b>				
	Beta-blocker therapy should be started and continued for 3 years in all patients with normal LV function after MI or ACS.	B	I	ja	e404
	Beta-blocker therapy should be used in all patients with LV systolic dysfunction (EF < 40 %) with heart failure or prior MI, unless contraindicated. (Use should be limited to carvedilol, metoprolol succinate, or bisoprolol, which have been shown to reduce risk of death.)	A	I	ja	e404

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Betablocker (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Betablocker</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<b>Medical therapy for relief of symptoms</b> Beta blockers should be prescribed as initial therapy for relief of symptoms in patients with SIHD.	B	I	ja	e408
ACCF CABG 2011	Beta blockers should be prescribed to all CABG patients without contraindications at the time of hospital discharge.	C	I	nein	e681
AHA Prev 2011	β-Blocker therapy should be used in all patients with left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction ≤ 40 %) with heart failure or prior myocardial infarction, unless contraindicated. (Use should be limited to carvedilol, metoprolol succinate, or bisoprolol, which have been shown to reduce mortality.)	A	I	ja	2462
	β-Blocker therapy should be started and continued for 3 years in all patients with normal left ventricular function who have had myocardial infarction or ACS.	B	I	ja	2462
AHA Women 2011	β-Blocker should be used for up to 12 mo	A	I	n. z.	29
	or up to 3 y	B	I	n. z.	29
	in all women after MI or ACS with normal left ventricular function unless contraindicated. Long-term β-blocker therapy should be used indefinitely for women with left ventricular failure unless contraindications are present	A	I	n. z.	29
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: acute coronary syndrome; CABG: coronary artery bypass graft surgery; EF: ejection fraction; GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit;  LoE: Level of Evidence; LV: left ventricular; MI: myocardial infarction; mo: months; SIHD: stable ischemic heart disease, STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; y: years</p>					

### 7.3.2.3 Informationen zur medikamentösen Therapie mit Nitraten

#### Leitlinien

Tabelle 40: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Nitrate

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Nitrate</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011	Bei einer hohen Wahrscheinlichkeit eines ACS und / oder einer ischämischen EKG-Veränderung führen Sie folgende Maßnahmen durch:  2 Hub Nitrolinguaspray oder 1 Nitrolinguakapsel zur Symptomlinderung bei pektanginösen Beschwerden (sofern RR syst. > 100 mmHg)	I Ib	A	nein	32
NVL 2011	<b>Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris</b>  Patientinnen / Patienten mit stabiler Angina Pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	n. a.	↑↑	ja	47
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	<b>Medical therapy for relief of symptoms</b>  Sublingual nitroglycerin or nitroglycerin spray is recommended for immediate relief of angina in patients with SIHD.	B	I	ja	e408
	<b>Medical therapy for relief of symptoms</b>  Calcium channel blockers or long-acting nitrates should be prescribed for relief of symptoms when beta blockers are contraindicated or cause unacceptable side effects in patients with SIHD.	B	I	ja	e408
	Calcium channel blockers or long-acting nitrates, in combination with beta blockers, should be prescribed for relief of symptoms when initial treatment with beta blockers is unsuccessful in patients with SIHD.	B	I	ja	e408
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang D. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; EKG: Elektrokardiogramm; RR: Riva Rocci, SIHD: stable ischemic heart disease</p>					

### 7.3.2.4 Informationen zur medikamentösen Therapie mit Kalziumantagonisten

#### Leitlinien

Tabelle 41: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Kalziumantagonisten

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Kalziumantagonisten</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	The specific medications used for treatment of high BP should be based on specific patient characteristics and may include ACE inhibitors and / or beta blockers, with addition of other drugs, such as thiazide diuretics or calcium channel blockers, if needed to achieve a goal BP of less than 140/90 mm Hg.	B	I	ja	e397
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.  b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann.  AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACE: angiotensin-converting-enzyme; BP: blood pressure; GoR: Grade of Recommendation; IHD: ischemic heart disease; LoE: Level of Evidence</p>					

### 7.3.2.5 Informationen zur medikamentösen Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und weitere Lipidsenkern

#### Leitlinien

Tabelle 42: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
AkdÄ 2012	<p><b>Sekundärprävention</b></p> <p>Die sekundärpräventive Wirksamkeit von Statinen in ihren üblichen Standarddosierungen ist anhand der Reduktion von hypothesenbeweisenden und klinisch relevanten primären Endpunkten in mehreren placebokontrollierten Studien und Meta-Analysen gut belegt. Es konnte gezeigt werden, dass mit einer Statinbehandlung die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre und koronare Mortalität und das Auftreten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte gesenkt sowie Revaskularisationsmaßnahmen verringert werden können. Aufgrund des höheren globalen Risikos finden sich in den Studien dabei für die einzelnen klinischen Endpunkte in der Regel deutlich geringere NNT-Werte als bei der Primärprävention. Für die Gesamtmortalität ergaben sich NNT-Werte in der Größenordnung von 31 (4S-Studie; Dauer 5,4 Jahre) und 34 (LIPID-Studie; Dauer 6,1 Jahre), für die koronare Mortalität 29 (4S-Studie; Dauer 5,4 Jahre) und 52 (LIPID-Studie; Dauer 6,1 Jahre). Eine Risikoreduktion ließ sich nicht nur bei hohen Cholesterinwerten, sondern auch bei grenzwertig erhöhten LDL-Werten (&lt; 150 mg/dl) demonstrieren. Von der sekundärpräventiven Intervention mit Simvastatin profitierten in der HPS-Studie auch Hochrisikopatienten mit einer niedrigen initialen LDL-Cholesterinkonzentration (&lt; 100 mg/dl), Patienten höheren Alters (75–80 Jahre) und Patienten weiblichen Geschlechts. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fand sich eine den KHK-Hochrisikopatienten vergleichbare Senkung des kardiovaskulären Risikos. Die Wirksamkeit von Statinen ist damit in primär- und sekundärpräventiver Indikation gut belegt. Die Ergebnisse mit hoher NNT oder fehlender Signifikanz für die wichtigsten klinischen Endpunkte wie Gesamt-, koronare oder kardiovaskuläre Mortalität machen jedoch für die</p>	n. a.	↑↑	ja	19

(Fortsetzung)



Tabelle 42: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
AkdÄ 2012 (Forts.)	Primärprävention eine strenge Indikationsstellung nach dem individuellen kardiovaskulären Risiko erforderlich. Im Cochrane Review wird hierzu betont, dass für eine Indikation zur Statintherapie unterhalb eines kardiovaskulären Risikos von 20 %, in den nächsten zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, keine hinreichende Evidenz vorliegt.				
DEGAM Präv 2011	<b>Falls eine Medikation erforderlich ist, gelten folgende Empfehlungen:</b> <b>Lipidsenkung</b> (bei 10-Jahres-Gesamtrisiko für Gefäßereignisse nach arriba <sup>®</sup> > 20 %): Simvastatin oder Pravastatin 20–40 mg/d – auch unabhängig von Lipidwerten. <b>Arzneitherapie</b> Statine bei Hochrisikopatienten (> 20 %/10 Jahre) 20–40 mg Simvastatin / Pravastatin	n. a.	A	nein	Zsf
NVL 2011	<b>Prognoseverbessernde Therapie</b> HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde. Alle Patientinnen / Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.	n. a.	↑↑	ja	32
		n. a.	↑↑	ja	32

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b>Long-term therapies for ST-segment elevation myocardial infarction</b>				
	A fasting lipid profile must be obtained in all STEMI patients, as soon as possible after presentation.	C	I	nein	2599
	It is recommended to initiate or continue high dose statins early after admission in all STEMI patients without contraindication or history of intolerance, regardless of initial cholesterol values.	A	I	ja	2599
ESC Dyslip 2011	<b>Recommendations for drug treatment of hypertriglyceridaemia (HTG)</b>	B	I	ja	1796
	In particular high risk patients (see above [Leitlinie]) lowering HTG by using the following drugs is recommended: ▪ fibrates.				
	Treatment with statins is recommended for elderly patients with established CVD in the same way as for younger patients.	B	I	ja	1803
	Since elderly people often have comorbidities and have altered pharmacokinetics, it is recommended to start lipid-lowering medication at a low dose and then titrate with caution to achieve target lipid levels which are the same as in younger subjects.	C	I	ja	1803
ESC ACS 2011	Statin therapy with target LDL-C levels < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) initiated early after admission is recommended.	B	I	ja	3039
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013	High-intensity statin therapy should be initiated or continued in all patients with STEMI and no contraindications to its use.	B	I	ja	e390
ACCF IHD 2012	In addition to therapeutic lifestyle changes, a moderate or high dose of a statin therapy should be prescribed, in the absence of contraindications or documented adverse effects.	A	I	ja	e395

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011	In addition to therapeutic lifestyle changes, statin therapy should be prescribed in the absence of contraindications or documented adverse effects	A	I	ja	2459
	An adequate dose of statin should be used that reduces LDL-C to < 100 mg/dL AND achieves at least a 30 % lowering of LDL-C.	C	I	ja	2459
	Patients who have triglycerides ≥ 200 mg/dL should be treated with statins to lower non-HDL-C to < 130 mg/dL.	B	I	ja	2459
	Patients who have triglycerides > 500 mg/dL should be started on fibrate therapy in addition to statin therapy to prevent acute pancreatitis.	C	I	nein	2459
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  CVD: cardiovascular disease; d: Tag; GoR: Grade of Recommendation; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; HMG: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl;  HTG: hypertriglyceridaemia; KHK: koronare Herzkrankheit; LIPID-Studie: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study; LDL: low density lipoprotein; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; LoE: Level of Evidence; NNT: number needed to treat; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; Zsf : Zusammenfassung</p>					

**Schadensmeldungen**

Tabelle 43: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Drug Safety Mails <sup>a</sup>
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>		
AkdÄ, Rote-Hand-Brief zu neuen Informationen in Bezug auf die Sicherheit Nicotinsäure / Laropiprant, 2013	Nicotinsäure / Laropiprant	<p><b>Zusammenfassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorläufige Ergebnisse der HPS2-THRIVE-Studie konnten keinen statistisch signifikanten zusätzlichen Nutzen von Tredaptive hinsichtlich einer Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse zeigen. Die Studie zeigte zusätzlich eine Erhöhung der Inzidenz einiger schwerwiegender, nicht tödlicher unerwünschter Ereignisse in der Patientengruppe unter Tredaptive. Demzufolge kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht mehr länger als positiv eingeschätzt werden.</li> <li>▪ Tredaptive sollte nicht weiter verordnet werden.</li> <li>▪ Ärzte sollten die Therapie ihrer Patienten auf eine Behandlung mit Tredaptive hin durchsehen, um diese Behandlung zu beenden, da der Vertrieb von Tredaptive eingestellt wird und die im Markt befindliche Ware ab dem 21.01.2013 zurückgerufen wird. Eventuell noch verfügbare Ärztemuster werden über den MSD-Außendienst zurückgenommen.</li> <li>▪ Apotheker sollten Patienten mit einem Rezept für Tredaptive an den behandelnden Arzt verweisen.</li> <li>▪ Patienten mit einer bestehenden Tredaptive-Behandlung sollten ohne besondere Dringlichkeit einen Termin mit ihrem Arzt vereinbaren, um ihre Behandlung zu besprechen.</li> </ul>
a: Dargestellt wird die Zusammenfassung der Drug Safety Mails.		

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 44: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>	
<b>Studien</b>	
<p>1 Athyros 2010 [146] Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis</p>	<p>Statin treatment is part of the therapeutic strategy for NAFLD. However, the risk-to-benefit ratio of statin treatment in patients with this disease has not been investigated in cardiovascular disease outcome studies. Our post-hoc analysis of the Greek Atorvastatin and coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study was done to address this issue. Because of the increased cardiovascular risk in patients with NAFLD and the established benefits of statin in prevention of cardiovascular disease, study of the effect of statins in this population is important. (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease)</p>
<p>2 Kulik 2011 [147] Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial</p>	<p>The goal of this post hoc study was to assess the impact of LDL reduction on graft patency and intimal hyperplasia 12 months after CABG, including the impact of intensive lipid reduction to achieve LDL levels less than 70 mg/dL.</p>
<p>3 Mora 2012 [148] Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study</p>	<p>The mechanisms underlying this residual risk are uncertain. Identification of these factors is important for more effective tailoring of risk reduction strategies to match the individual level of risk and for development of new treatment targets. This analysis of the TNT study aimed to identify clinical determinants of residual risk by examining the effect of various clinical and lipid-related risk factors among patients with stable coronary disease treated to low LDL cholesterol targets. A secondary aim was to evaluate differences in residual risk according to high- versus low-dose statin therapy.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) und weitere Lipidsenker</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Baigent 2010 [149] Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials	To determine whether larger reductions in LDL cholesterol safely produce further reductions in major vascular events, several trials have compared more intensive versus standard statin regimens. Although their results tend to suggest further benefit, only two had significant results for their primary outcome. The present meta-analysis of individual data from all of these trials assesses the effects of more intensive statin therapy more reliably than before. Several recent trials of statin therapy in patients with renal failure or chronic heart failure have not shown clear evidence of benefit, and in our meta-analysis we also investigate those findings. Moreover, we address the question of whether lowering of LDL cholesterol to very low concentrations might have adverse consequences.
2 Gutierrez 2012 [150] Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis	The effect of statins on the prevention of cardiovascular events is well demonstrated. Whether this protective effect is equal for women and men remains less well established. Our objective was to evaluate if statin therapy is equally effective in decreasing recurrent cardiovascular events in women and men.
CABG: coronary artery bypass graft; LDL : low density lipoprotein; GREACE: Greek Atorvastatin and coronary Heart Disease Evaluation; HMG-CoA-Reduktase: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-Reduktase; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; TNT: Treating to New Targets	

### 7.3.2.6 Informationen zur medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern

#### Leitlinien

Tabelle 45: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – ACE-Hemmer

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / ACE-Hemmer</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
NVL 2011	<b>Prognoseverbessernde Therapie</b> Alle Patientinnen / Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.	n. a.	↑↑	ja	43
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011	ACE inhibitors are recommended for all other patients to prevent recurrence of ischaemic events, with preference given to agents and doses of proven efficacy.	B	I	ja	3039
SIGN 2013	Patients with clinical myocardial infarction should be commenced on long term angiotensin converting enzyme inhibitor therapy within the first 36 hours.	1++	A	ja	25
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	ACE inhibitors should be prescribed in all patients with SIHD who also have hypertension, diabetes mellitus, LVEF 40 % or less, or CKD, unless contraindicated.	A	I	ja	e405
ACCF CABG 2011	ACE inhibitors or ARBs should be initiated postoperatively and continued indefinitely in CABG patients who were not receiving them preoperatively, who are stable, and who have an LVEF less than or equal to 40 %, hypertension, diabetes mellitus, or CKD, unless contraindicated.	A	I	ja	e681
AHA Prev 2011	ACE inhibitors should be started and continued indefinitely in all patients with left ventricular ejection fraction $\leq$ 40 % and in those with hypertension, diabetes, or chronic kidney disease, unless contraindicated.	A	I	ja	2461
AHA Women 2011	ACE inhibitors should be used (unless contraindicated) in women after MI and in those with clinical evidence of heart failure, LVEF $\leq$ 40 %, or diabetes mellitus. Note: ACE inhibitors are contraindicated in pregnancy and ought to be used with caution in women who may become pregnant.	A	I	n. z.	29

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – ACE-Hemmer (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.

b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.

AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;

ACE: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; CABG: coronary artery bypass graft surgery; CKD: chronic kidney disease; GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence; LVEF: left ventricular ejection fraction; MI: myocardial infarction; SIHD: stable ischemic heart disease



**Schadensmeldungen**

Tabelle 46: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Drug Safety Mails <sup>a</sup>
<b>1.5.2 Medikamentöse ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten</b>		
AkdÄ, Rote-Hand-Brief zu aliskiren-haltigen Arzneimitteln 2012. [53]	aliskirenhaltige Arzneimittel	<p>Sehr geehrte Damen und Herren, im Januar 2012 hat Novartis Sie über wichtige neue Sicherheitsinformationen zu aliskirenhaltigen Arzneimitteln informiert, nachdem Zwischenergebnisse aus der Aliskiren-Studie mit kardioresalen Endpunkten bei Typ-2-Diabetes (ALTITUDE-Studie) vorlagen. Nach einer weiteren Überprüfung dieser Daten in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur wird die Fachinformation für aliskirenhaltige Arzneimittel mit neuen Empfehlungen zur Verschreibung aktualisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aliskirenhaltige Arzneimittel sind jetzt in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) kontraindiziert bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Diabetes mellitus (Typ I oder Typ II) oder</li> <li>▫ Nierenfunktionsstörung (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> </ul> </li> <li>▪ Für alle anderen Patienten wird die Anwendung von aliskirenhaltigen Arzneimitteln in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen.</li> </ul> <p>Deshalb wird für alle Patienten, die aliskirenhaltige Arzneimittel einnehmen, eine (nicht dringende) Routinekontrolle empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ärztinnen und Ärzte sollten die Behandlung mit aliskirenhaltigen Arzneimitteln beenden bzw. keine Neueinstellung mit aliskirenhaltigen Arzneimitteln vornehmen, wenn Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) einen ACE-Hemmer oder einen ARB einnehmen. Bei Bedarf sollte eine alternative blutdrucksenkende Medikation in Betracht gezogen werden.</li> <li>▪ Bei anderen Patienten, die mit aliskirenhaltigen Arzneimitteln in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB behandelt werden, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung sorgfältig abgewogen werden.</li> </ul>
<p>a: Dargestellt wird die Zusammenfassung der Drug Safety Mails.  ACE: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; AT1-Rezeptorantagonisten: Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten; GFR: glomeruläre Filtrationsrate</p>		

### 7.3.2.7 Informationen zur medikamentösen Therapie mit AT1-Rezeptorantagonisten

#### Leitlinien

Tabelle 47: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – AT1-Rezeptorantagonisten

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / AT1-Rezeptorantagonisten</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
NVL 2011	<b>Prognoseverbessernde Therapie</b> Bei allen Patientinnen / Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.	n. a.	↑↑	ja	44
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011	ARBs are recommended for patients who are intolerant to ACE inhibitors, with preference given to agents and doses of proven efficacy.	B	I	ja	3039
SIGN 2013	Patients with clinical myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction or heart failure should be commenced on long term angiotensin receptor blocker therapy if they are intolerant of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy.	1+	A	ja	25
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	ARBs are recommended for patients with SIHD who have hypertension, diabetes mellitus, LV systolic dysfunction, or CKD and have indications for, but are intolerant of, ACE inhibitors.	A	I	ja	e405
ACCF CABG 2011	ACE inhibitors or ARBs should be initiated postoperatively and continued indefinitely in CABG patients who were not receiving them preoperatively, who are stable, and who have an LVEF less than or equal to 40 %, hypertension, diabetes mellitus, or CKD, unless contraindicated.	A	I	ja	e681
AHA Women 2011	In women after MI and in those with clinical evidence of heart failure, an LVEF ≤ 40 %, or diabetes mellitus who are intolerant of ACE inhibitors, ARBs should be used instead.	B	I	n. z.	29

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – AT1-Rezeptorantagonisten (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.

b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.

AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;

ACE: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; AT1-Rezeptorantagonisten: Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten; CABG: coronary artery bypass graft surgery; CKD: chronic kidney disease; GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; MI: myocardial infarction; SIHD: stable ischemic heart disease;

### Schadensmeldungen

Siehe Tabelle 46

### 7.3.2.8 Informationen zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern / Antikoagulanzen

#### Leitlinien

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Präv 2011	<b>Falls eine Medikation erforderlich ist, gelten folgende Empfehlungen:</b> ▪ ASS 100 mg/d bei Hochrisikopatienten (Risiko nach arriba© > 20% / 10 Jahre).	n. a.	A	ja	Zsf
NVL 2011	<b>Prognoseverbessernde Therapie</b>				
	Alle Patientinnen / Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.	n. a.	↑↑	ja	23
	Nach aortokoronarer Bypassoperation und Notwendigkeit zur Antikoagulation soll postoperativ die alleinige Antikoagulation fortgeführt werden.	n. a.	↑↑	ja	29
	Bei akutem Koronarsyndrom und aortokoronarer Bypassoperation soll bei Notwendigkeit zur Antikoagulation postoperativ die orale Antikoagulation ohne Thrombozytenaggregationshemmung fortgeführt werden.	n. a.	↑↑	ja	30
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b>Long-term therapies for ST-segment elevation myocardial infarction</b>				
	Antiplatelet therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.	A	I	ja	2599
	In patients who are intolerant to aspirin, clopidogrel is indicated as an alternative to aspirin.	B	I	ja	2599
	DAPT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCI.	A	I	ja	2599
ESC MI 2012 (Forts.)	DAPT with aspirin and an oral ADP receptor antagonist must be continued for up to 12 months after STEMI, with a strict minimum of: ▪ 1 month for patients receiving BMS	C	I	ja	2599

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC Prev 2012	Antiplatelet therapy, in particular low-dose aspirin, is recommended for hypertensive patients with cardiovascular events.	A	I	ja	1674
	In the acute phase of coronary artery syndromes and for the following 12 months, dual antiplatelet therapy with a P2Y <sub>12</sub> inhibitor (ticagrelor or prasugrel) added to aspirin is recommended unless contraindicated due to such as excessive risk of bleeding.	B	I	ja	1688
	Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	A	I	ja	1688
	In the chronic phase (> 12 months) after myocardial infarction, aspirin is recommended for secondary prevention.	A	I	ja	1688
ESC ACS 2011	Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150–300 mg, and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	A	I	ja	3018
	A P2Y <sub>12</sub> inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	A	I	ja	3018
	Prolonged or permanent withdrawal of P2Y <sub>12</sub> inhibitors within 12 months after the index event is discouraged unless clinically indicated.	C	I	n. z.	3018
	Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e. g. elevated troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	B	I	ja	3018
	Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommended for P2Y <sub>12</sub> -inhibitor-naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of life threatening bleeding or other contraindications. <sup>d</sup> d: Prasugrel is in the ‘Guidelines on Revascularization’ 148 given a IIa recommendation as the overall indication including clopidogrel-pre-treated patients and/or unknown coronary anatomy. The class I recommendation here refers to the specifically defined subgroup.	B	I	ja	3018

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011 (Forts.)	Clopidogrel (300 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	A	I	ja	3018
	A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors ( <i>Helicobacter pylori</i> infection, age $\geq 65$ years, concurrent use of anticoagulants or steroids).	A	I	ja	3018
	Choice and dosage of antithrombotic drugs should be tailored in elderly patients to prevent the occurrence of adverse effects.	C	I	ja	3030
SIGN 2013	Following an acute coronary syndrome all patients should be maintained on long term aspirin therapy.	1++	A	ja	21
	In addition to long term aspirin, clopidogrel therapy should be continued for up to four weeks in patients with ST elevation acute coronary syndromes.	1+	A	ja	22
ACCF 2013	<b>Antiplatelet therapy to support primary PCI for STEMI</b>				
	After PCI, aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e377
	P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy should be given for 1 year to patients with STEMI who receive a stent (BMS or DES) during primary PCI using the following maintenance doses:				
	Clopidogrel 75 mg daily; or	B	I	ja	e377
	Prasugrel 10 mg daily; or	B	I	ja	e377
Ticagrelor 90 mg twice a day.‡	B	I	ja	e377	
	‡ The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily				

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013 (Forts.)	<b>Adjunctive antiplatelet therapy with fibrinolysis</b>				
	Aspirin should be continued indefinitely	A	I	ja	e380
	and clopidogrel (75 mg daily) should be continued for at least 14 days	A	I	ja	e380
	and up to 1 year	C	I	ja	e380
	in patients with STEMI who receive fibrinolytic therapy.				
	<b>Antiplatelet therapy to support PCI after fibrinolytic therapy</b>				
	After PCI, aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e386
	Clopidogrel should be provided as follows: A 300 mg loading dose should be given before or at the time of PCI to patients who did not receive a previous loading dose and who are undergoing PCI within 24 hours of receiving fibrinolytic therapy.	C	I	ja	e386/ e387
	A 600 mg loading dose should be given before or at the time of PCI to patients who did not receive a previous loading dose and who are undergoing PCI more than 24 hours after receiving fibrinolytic therapy	C	I	ja	e386/ e387
	A dose of 75 mg daily should be given after PCI.				
	<b>Antiplatelet therapy to support primary PCI for STEMI</b>				
	After PCI, aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e377
	P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy should be given for 1 year to patients with STEMI who receive a stent (BMS or DES) during primary PCI using the following maintenance doses:				
	▪ Clopidogrel 75 mg daily; or	B	I	ja	e377
	▪ Prasugrel 10 mg daily; or	B	I	ja	e377
	▪ Ticagrelor 90 mg twice a day.‡	B	I	ja	e377
	‡ The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily				

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013 (Forts.)	<b>Adjunctive antiplatelet therapy with fibrinolysis</b>				
	Aspirin should be continued indefinitely	A	I	ja	e380
	and clopidogrel (75 mg daily) should be continued for at least 14 days and up to 1 year in patients with STEMI who receive fibrinolytic therapy.	A C	I I	ja ja	e380 e380
	<b>Antiplatelet therapy to support PCI after fibrinolytic therapy</b>				
	After PCI, aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e386
	Clopidogrel should be provided as follows: A dose of 75 mg daily should be given after PCI.	C	I	ja	e387
ACCF Angina 2012	Aspirin should be administered to UA / NSTEMI patients as soon as possible after hospital presentation and continued indefinitely in patients who tolerate it.	A	I	ja	886
	A loading dose followed by daily maintenance dose of either clopidogrel, prasugrel* (in PCI-treated patients), or ticagrelor† should be administered to UA / NSTEMI patients who are unable to take aspirin because of hypersensitivity or major GI intolerance.	B C C	I I I	ja ja ja	886 886 886
	*Patients weighing < 60 kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10-mg once-daily maintenance dose. Consideration should be given to lowering the maintenance dose to 5 mg in patients who weigh < 60 kg, although the effectiveness and safety of the 5 mg dose have not been studied prospectively. For post-PCI patients, a daily maintenance dose should be given for at least 12 months for patients receiving DES and up to 12 months for patients receiving BMS unless the risk of bleeding outweighs the anticipated net benefit afforded by a P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor. Do not use prasugrel in patients with active pathological bleeding or a history of TIA or stroke. In patients age ≥ 75years, prasugrel is generally not recommended because of the increased risk of fatal and intracranial				

(Fortsetzung)



Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	bleeding and uncertain benefit except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior myocardial infarction), in which its effect appears to be greater and its use may be considered.  Do not start prasugrel in patients likely to undergo urgent CABG. When possible, discontinue prasugrel at least 7 days before any surgery. Additional risk factors for bleeding include body weight < 60 kg, propensity to bleed, and concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (e. g., warfarin, heparin, fibrinolytic therapy, or chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs).  † The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. Ticagrelor's benefits were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 days before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.  For UA / NSTEMI patients in whom an initial conservative (e. g., noninvasive) strategy is selected, clopidogrel or ticagrelor† (loading dose followed by daily maintenance dose) should be added to aspirin and anticoagulant therapy as soon as possible after admission and administered for up to 12 months.  The duration and maintenance dose of P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor therapy should be as follows:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In UA / NSTEMI patients undergoing PCI, either clopidogrel 75 mg daily, prasugrel* 10 mg daily, or ticagrelor† 90 mg twice daily should be given for at least 12 months.</li> <li>▪ If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefits afforded by P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor therapy, earlier discontinuation should be considered.</li> </ul>	B	I	ja	886
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In UA / NSTEMI patients undergoing PCI, either clopidogrel 75 mg daily, prasugrel* 10 mg daily, or ticagrelor† 90 mg twice daily should be given for at least 12 months.</li> <li>▪ If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefits afforded by P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor therapy, earlier discontinuation should be considered.</li> </ul>	B	I	ja	886
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefits afforded by P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor therapy, earlier discontinuation should be considered.</li> </ul>	C	I	nein	886
	<p>*Patients weighing &lt; 60 kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10-mg once-daily maintenance dose. Consideration should be given to lowering the maintenance dose to 5 mg in patients who weigh &lt; 60 kg, although the effectiveness and safety of the 5-mg dose have not been studied prospectively.</p> <p>For post-PCI patients, a daily maintenance dose should be given for at least 12 months for patients receiving DES and up to 12 months for patients receiving BMS unless the risk of</p>				

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	<p>bleeding outweighs the anticipated net benefit afforded by a P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor. Do not use prasugrel in patients with active pathological bleeding or a history of TIA or stroke. In patients age <math>\geq 75</math> years, prasugrel is generally not recommended because of the increased risk of fatal and intracranial bleeding and uncertain benefit except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior myocardial infarction), in which its effect appears to be greater and its use may be considered. Do not start prasugrel in patients likely to undergo urgent CABG. When possible, discontinue prasugrel at least 7 days before any surgery. Additional risk factors for bleeding include body weight <math>&lt; 60</math> kg, propensity to bleed, and concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (eg, warfarin, heparin, fibrinolytic therapy, or chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs).</p> <p>† The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. Ticagrelor's benefits were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 days before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.</p> <p>If, after stress testing, the patient is classified as being at low risk, the instructions noted below should be followed in preparation for discharge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continue aspirin indefinitely.</li> <li>▪ Continue clopidogrel or ticagrelor* for up to 12 months.</li> </ul> <p>*The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. The benefits of ticagrelor were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 d before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.</p>				
		A	I	ja	888
		B	I	ja	888

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	For UA/NSTEMI patients in whom CABG is selected as a postangiography management strategy, the instructions noted below should be followed.				
	▪ Continue aspirin.	A	I	ja	888
	▪ If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefits afforded by P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor therapy, earlier discontinuation should be considered.	C	I	nein	886
	For UA / NSTEMI patients in whom PCI has been selected as a postangiography management strategy, the instructions noted below should be followed:				
	▪ Continue aspirin.	A	I	ja	888
	For UA / NSTEMI patients in whom medical therapy is selected as a management strategy and in whom coronary artery disease was found on angiography, the following approach is recommended:				
▪ Continue aspirin	A	I	ja	888	
For UA / NSTEMI patients in whom a conservative strategy is selected and who do not undergo angiography or stress testing, the instructions noted below should be followed:					
▪ Continue aspirin indefinitely.	A	I	ja	888	
▪ Continue clopidogrel or ticagrelor* for up to 12 months.	B	I	ja	888	
*The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. The benefits of ticagrelor were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 d before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.					

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	For UA / NSTEMI patients treated medically without stenting, aspirin* should be prescribed indefinitely;	A	I	ja	891
	Clopidogrel (75 mg per day) or ticagrelor† (90 mg twice daily) should be prescribed for up to 12 months.	B	I	ja	891
	*For aspirin-allergic patients, use either clopidogrel or ticagrelor alone (indefinitely) or try aspirin desensitization. Note that there are no data for therapy with 2 concurrent P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitors, and this is not recommended in the case of aspirin allergy.				
	†The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. Ticagrelor's benefits were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 d before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.				
	For UA / NSTEMI patients treated with a stent (BMS or DES), aspirin should be continued indefinitely.	A	I	nein	891
The duration and maintenance dose of P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor therapy should be as follows:					
▪ Clopidogrel 75 mg daily, prasugrel‡ 10 mg daily, or ticagrelor† 90 mg twice daily should be given for at least 12 months in patients receiving DES and up to 12 months for patients receiving BMS.	B	I	ja	891	
▪ If the risk of morbidity because of bleeding outweighs the anticipated benefits afforded by P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor therapy, earlier discontinuation should be considered.	C	I	nein	891	
‡Patients weighing < 60 kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10-mg once-daily maintenance dose. Consideration should be given to lowering the maintenance dose to 5 mg in patients who weigh < 60 kg, although the effectiveness and safety of the 5-mg dose have not been studied prospectively. For post-PCI patients, a daily maintenance dose should be given for at least 12 mo for patients receiving DES and up to 12 mo for patients receiving BMS unless the risk of bleeding outweighs the anticipated net benefit afforded by a P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor. Do not use prasugrel in patients					

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	<p>with active pathological bleeding or a history of TIA or stroke. In patients age <math>\geq 75</math> y, prasugrel is generally not recommended because of the increased risk of fatal and intracranial bleeding and uncertain benefit except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior myocardial infarction), in which its effect appears to be greater and its use may be considered. Do not start prasugrel in patients likely to undergo urgent CABG. When possible, discontinue prasugrel at least 7 d before any surgery. Additional risk factors for bleeding include body weight <math>&lt; 60</math> kg, propensity to bleed, and concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (eg, warfarin, heparin, fibrinolytic therapy, or chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs).</p> <p>†The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. Ticagrelor's benefits were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 d before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clopidogrel 75 mg daily</li> <li>▪ prasugrel‡ 10 mg daily (in PCI-treated patients),</li> <li>▪ or ticagrelor† 90 mg twice daily</li> </ul> <p>‡Patients weighing <math>&lt; 60</math> kg have an increased exposure to the active metabolite of prasugrel and an increased risk of bleeding on a 10-mg once-daily maintenance dose. Consideration should be given to lowering the maintenance dose to 5 mg in patients who weigh <math>&lt; 60</math> kg, although the effectiveness and safety of the 5-mg-dose have not been studied prospectively. For post-PCI patients, a daily maintenance dose should be given for at least 12 mo for patients receiving DES and up to 12 mo for patients receiving BMS unless the risk of bleeding outweighs the anticipated net benefit afforded by a P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor. Do not use prasugrel in patients with active pathological bleeding or a history of TIA or stroke. In patients age <math>\geq 75</math> y, prasugrel is generally not recommended because of the increased risk of fatal and intracranial bleeding and uncertain benefit except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior myocardial infarction), in which its effect appears to be greater and its use may be considered. Do not start prasugrel in patients likely to undergo urgent CABG. When possible, discontinue</p>				
		B	I	ja	891
		C	I	ja	891
		C	I	ja	891

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012 (Forts.)	<p>prasugrel at least 7 d before any surgery. Additional risk factors for bleeding include body weight &lt; 60 kg, propensity to bleed, and concomitant use of medications that increase the risk of bleeding (e. g., warfarin, heparin, fibrinolytic therapy, or chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs).</p> <p>†The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily. Ticagrelor's benefits were observed irrespective of prior therapy with clopidogrel. When possible, discontinue ticagrelor at least 5 d before any surgery. Issues of patient compliance may be especially important. Consideration should be given to the potential and as yet undetermined risk of intracranial hemorrhage in patients with prior stroke or TIA.</p>				
ACCF IHD 2012	Treatment with aspirin 75 to 162 mg daily should be continued indefinitely in the absence of contraindications in patients with SIHD.	A	I	ja	e403
	Treatment with clopidogrel is reasonable when aspirin is contraindicated in patients with SIHD	B	I	ja	e403
ACCF CABG 2011	<p><b>Preoperative antiplatelet therapy</b></p> <p>In patients referred for elective CABG, clopidogrel and ticagrelor should be discontinued for at least 5 days before surgery and prasugrel for at least 7 days to limit blood transfusions.</p> <p><b>Postoperative antiplatelet therapy</b></p> <p>If aspirin (100 mg to 325 mg daily) was not initiated preoperatively, it should be initiated within 6 hours postoperatively and then continued indefinitely to reduce the occurrence of SVG closure and adverse cardiovascular events.</p>	B C	I I	ja ja	e677 e677
		A	I	ja	e677

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF PCI 2011	<b>Oral antiplatelet therapy</b>				
	After PCI, use of aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e605
	The duration of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after stent implantation should generally be as follows:				
	▪ In patients receiving a stent (BMS or DES) during PCI for ACS, P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy should be given for at least 12 months. Options include clopidogrel 75 mg daily, prasugrel 10 mg daily, and ticagrelor 90 mg twice daily.	B	I	ja	e605
	▪ In patients receiving DES for a non-ACS indication, clopidogrel 75 mg daily should be given for at least 12 months if patients are not at high risk of bleeding.	B	I	ja	e605
	▪ In patients receiving BMS for a non-ACS indication, clopidogrel should be given for a minimum of 1 month and ideally up to 12 months (unless the patient is at increased risk of bleeding; then it should be given for a minimum of 2 weeks).	B	I	ja	e605
	Prasugrel should not be administered to patients with a prior history of stroke or transient ischemic attack.	B	III Harm	ja	e605
	<b>Postprocedural antiplatelet therapy</b>				
	After PCI, use of aspirin should be continued indefinitely.	A	I	ja	e613
	The duration of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after stent implantation should generally be as follows:				
	▪ In patients receiving a stent (BMS or DES) during PCI for ACS, P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy should be given for at least 12 months. Options include clopidogrel 75 mg daily, prasugrel 10 mg daily, and ticagrelor 90 mg twice daily.	B	I	ja	e613
	▪ In patients receiving DES for a non-ACS indication, clopidogrel 75 mg daily should be given for at least 12 months if the patient is not at high risk of bleeding.	B	I	ja	e613
	▪ In patients receiving BMS for a non-ACS indication, clopidogrel should be given for a minimum of 1 month and ideally up to 12 months (unless the patient is at increased risk of bleeding; then it should be given for a minimum of 2 weeks).	B	I	ja	e613

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF PCI 2011 (Forts.)	<b>PPIs and antiplatelet therapy</b>				
	PPIs should be used in patients with a history of prior gastrointestinal (GI) bleeding who require DAPT.	C	I	ja	e615
	<b>Restenosis</b>				
	Patients who develop clinical restenosis after balloon angioplasty should be treated with BMS or DES if anatomic factors are appropriate and if the patient is able to comply with and tolerate DAPT.	B	I	ja	e616
	Patients who develop clinical restenosis after BMS should be treated with DES if anatomic factors are appropriate and the patient is able to comply with and tolerate DAPT.	A	I	ja	e616
AHA Prev 2011	<b>Antiplatelet agents/anticoagulants</b>				
	Aspirin 75–162 mg daily is recommended in all patients with coronary artery disease unless contraindicated.	A	I	ja	2460
	Clopidogrel 75 mg daily is recommended as an alternative for patients who are intolerant of or allergic to aspirin.	B	I	ja	2460
	A P2Y <sub>12</sub> receptor antagonist in combination with aspirin is indicated in patients after ACS or PCI with stent placement.	A	I	ja	2460
	For patients receiving a bare-metal stent or drug-eluting stent during PCI for ACS, clopidogrel 75 mg daily, prasugrel 10 mg daily, or ticagrelor 90 mg twice daily should be given for at least 12 months.	A	I	ja	2460
	For patients undergoing coronary artery bypass grafting, aspirin should be started within 6 hours after surgery to reduce saphenous vein graft closure. Dosing regimens ranging from 100 to 325 mg daily for 1 year appear to be efficacious.	A	I	ja	2461
	For patients with symptomatic atherosclerotic peripheral artery disease of the lower extremity, antiplatelet therapy with aspirin (75–325 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily) should be started and continued.	A	I	ja	2461

(Fortsetzung)



Tabelle 48: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011 (Forts.)	Antiplatelet therapy is recommended in preference to anticoagulant therapy with warfarin or other vitamin K antagonists to treat patients with atherosclerosis.	A	I	ja	2461
AHA Women 2011	Aspirin therapy (75–325 mg/d) should be used in women with CHD unless contraindicated. If a high-risk woman has an indication but is intolerant of aspirin therapy, clopidogrel should be substituted	A B	I I	n. z. n. z.	28 28
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: akutes Koronarsyndrom/acute coronary syndrome; ADP: adenosine diphosphate, ASS: Acetylsalicylsäure; BMS: bare metal stent; CABG: coronary artery bypass graft; CHD: coronary heart disease; d: Tag; DAPT: dual antiplatelet therapy; DES: drug-eluting stent; EKG: Elektrokardiogramm; GI: gastrointestinal;  GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: percutaneous coronary intervention; PPI: proton pump inhibitor; SIHD: stable ischemic heart disease; SVG: saphenous vein graft; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung;  TIA: transient ischemic attack; UA: unstable angina; Zsf : Zusammenfassung</p>					

**Schadensmeldungen**

Tabelle 49: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Drug Safety Mails <sup>a</sup>
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>		
AkdÄ, Mitteilung an medizinische Fachkräfte bzgl. der zugelassenen Dosierung von Angiox (Bivalirudin) für die perkutane Koronarintervention (PCI) anlässlich der Berichte über die unsachgemäße Verwendung, 2013. [54]	Bivalirudin	<b>Zusammenfassung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medizinische Fachkräfte sollten gewährleisten, dass die zugelassene Dosierung für Angiox eingehalten wird: Bei Patienten, die einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen werden, sollte einer intravenösen (i. v.) Bolusinjektion von 0,75 mg/kg Körpergewicht unmittelbar anschließend eine i. v.-Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde für mindestens die Dauer der PCI folgen.</li> <li>▪ Eine Nichteinleitung einer i. v.-Infusion nach der i. v.-Bolusgabe führt zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Bivalirudin.</li> <li>▪ Niereninsuffizienz: Die i. v.-Infusionsdosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 30–59 ml/Min.) auf 1,4 mg/kg/Stunde reduziert und die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) überwacht werden.</li> <li>▪ Bivalirudin ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und dialyseabhängigen Patienten kontraindiziert. Diese Mitteilung wurde mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.</li> </ul>
AkdÄ, Rote-Hand-Brief zu neuen Informationen in Bezug auf die Sicherheit von Pletal® (Cilostazol), 2013. [55]	Cilostazol	<b>Zusammenfassung</b> Als Ergebnis einer Überprüfung von Nutzen und Risiken von Cilostazol und in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur wurde die Indikation für Arzneimittel, die Cilostazol enthalten, eingeschränkt. Ebenso wurden Änderungen hinsichtlich der Dosierung, Gegenanzeigen und der besonderen Warnhinweise gemacht. Die Fachinformation wird entsprechend aktualisiert.
a: Dargestellt wird die Zusammenfassung der Drug Safety Mails. AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft		

**Arzneimittel-Richtlinie**

Tabelle 50: Informationen aus der Arzneimittel-Richtlinie zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Arzneimittel-Richtlinie
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie –Thrombozytenaggregationshemmer</b>		
Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I: Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 5. Juni 2013 zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen, Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). [151]	Acetylsalicylsäure	Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind: Acetylsalicylsäure (bis 300 mg / Doseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen.
OTC: over the counter; SGB: Sozialgesetzbuch		

**Nutzenbewertungen des IQWiG**

Tabelle 51: Nutzenbewertungen des IQWiG zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen

Titel, Jahr	Medikament	Fragestellung / Ergebnis der Nutzenbewertung
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer</b>		
Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A09-02, 2011 [56]	Prasugrel	<p>Prasugrel ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll. Wie auch bei Clopidogrel ist die Behandlung mit Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom nur in Kombination mit ASS zugelassen.</p> <p><b>Fragestellung</b> Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Prasugrel und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention. Die Bewertung sollte bei Patienten mit einer instabilen Angina / NSTEMI im Vergleich zu einer Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder einer Monotherapie mit ASS mit oder ohne vorangegangene duale Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Für Patienten mit STEMI war die Bewertung aufgrund des Zulassungsstatus von Clopidogrel nur gegenüber einer Monotherapie mit ASS vorgesehen. Die Ergebnisse sollten getrennt für Patienten mit instabiler Angina / NSTEMI bzw. für Patienten mit einem STEMI bewertet werden.</p> <p><b>Ergebnisse</b> <i>Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris und NSTEMI)</i> Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Prasugrel + ASS gegenüber einer Behandlung mit Clopidogrel + ASS, insgesamt jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Prasugrel + ASS für nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle (nur bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen) und dringliche Revaskularisierungen initial behandelter Koronargefäße. Den Hinweisen auf einen Zusatznutzen stehen ein Hinweis auf einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien gegenüber. Für bestimmte Patientengruppen (Patienten über 75 Jahre, Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) ist Prasugrel nur in niedriger Erhaltungsdosis (5 mg täglich) zugelassen. Zu dieser niedrigen Erhaltungsdosis lagen keine Studien vor.</p> <p><i>Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)</i> Für das akute Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung musste die Bewertung auf den Vergleich von Prasugrel + ASS mit einer ASS-Monotherapie beschränkt werden, da für Clopidogrel keine Zulassung für Patienten mit Koronarintervention nach STEMI vorliegt. Studien zum Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie lagen nicht vor.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Nutzenbewertungen des IQWiG zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen  
(Fortsetzung)

Titel, Jahr	Medikament	Fragestellung / Ergebnis der Nutzenbewertung
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer</b>		
Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02, 2011 [57]	Ticagrelor	<p>Die Nutzenbewertung von Ticagrelor + Acetylsalicylsäure (ASS) erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI),</li> <li>▪ Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung,</li> <li>▪ Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde,</li> <li>▪ ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde.</li> </ul> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor wie folgt bewertet:</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI (Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung). Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.</p> <p>Ein Zusatznutzen in den Indikationen STEMI (medikamentös), STEMI (PCI) oder STEMI (CABG) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS, Prasugrel + ASS bzw. ASS-Monotherapie ist nicht belegt (Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung,</p> <p>Prasugrel + ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde, ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypassoperation (CABG) durchgeführt wurde).</p>
ASS: Acetylsalicylsäure; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung		

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>	
<b>Studien</b>	
1 Berent 2011 [152] Platelet response to aspirin 50 and 100 mg in patients with coronary heart disease over a five-year period	In this study we assessed platelet aggregation in response to several agonists in patients treated with aspirin 50 or 100 mg for 60 months in a prospective randomized clinical trial to clarify whether this response is caused by chance or whether prolonged treatment may decrease sensitivity to aspirin. In addition, we measured inflammatory markers and documented fatal and nonfatal cardiovascular (CV) events.
2 Bhatt 2010 [112] Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease	We initiated the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial (COGENT) to assess the efficacy and safety of concomitant administration of clopidogrel and PPIs in patients with coronary artery disease who are receiving clopidogrel plus aspirin.
3 Cornel 2012 [153] Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes: insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial	Habitual smoking has been associated with increased platelet reactivity, increased risk of thrombotic complications and greater efficacy of clopidogrel therapy over placebo. In the PLATO trial, ticagrelor compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (ACS) reduced the primary composite end point of vascular death, myocardial infarction and stroke, without increasing overall rates of major bleeding. We evaluated the results in relation to smoking habits.
4 Goodman 2012 [154] Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial	Several pharmacodynamic studies have shown that some PPIs reduce the inhibition of platelet aggregation achieved with clopidogrel treatment. This phenomenon seems mediated by PPIs with potential to inhibit the cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) isoenzyme, which plays an important role in the conversion of clopidogrel into its active metabolite, as shown in pharmacokinetic assessments. In contrast, ticagrelor is a directly acting P2Y <sub>12</sub> inhibitor not requiring biotransformation and with no known interaction with PPIs. <sup>14</sup> In view of the ongoing debate regarding the clinical significance of the interaction between clopidogrel and PPIs, we examined the relationship between PPI use and cardiovascular outcomes in patients with ACS randomized to clopidogrel or ticagrelor in a prespecified, nonrandomized subgroup analysis of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial.

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>	
<b>Studien</b>	
5 Gurbel 2012 [155] Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy	The objectives of our study were to characterize differences in platelet reactivity between treatment groups over time, to delineate the relationship of platelet reactivity with ischemic end point occurrence, and to determine a threshold for high platelet reactivity that optimizes the ability to discriminate between patients with and without ischemic event occurrence.
6 Gwon 2012 [156] Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study	To date, no randomized trials have been performed to compare a shorter duration of DAPT with 12-month DAPT. In the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) trial, we compared 6-month DAPT with 12-month DAPT in patients receiving drug-eluting stents.
7 Kim 2012 [157] A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation)	On the basis of the safety nature of E-ZES and theoretical backgrounds from the imaging and clinical studies, we hypothesized that 3-month DAPT after E-ZES implantation (E-ZES+3-month DAPT) may be noninferior to 12-month DAPT after implantation with other drug-eluting stent (DES) (standard therapy). In the RESET (REal Safety and Efficacy of a 3-month dual antiplatelet Therapy following E-ZES implantation) trial, we compared the safety and efficacy between patients treated with E-ZES+3-month DAPT and patients treated with the Standard therapy.
8 Kohli 2013 [158] Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study	We sought to evaluate the effect of potent platelet inhibition following acute coronary syndrome on total (i.e. first and recurrent) occurrences of any of the primary outcome events (e.g. cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) as well as on other ischemic events, such as urgent revascularization, (severe) recurrent ischemia (SRI/RI), transient ischemic attacks (TIA) and arterial thrombotic events (ATE). In this analysis, we hypothesized that treatment with ticagrelor would reduce (1) the total number of primary events, including the first and subsequent occurrences of such events; and (2) the total number of ischemic events, tabulated by the first and subsequent occurrences of two additional pre-specified composite ischemic endpoints. We also investigated the effect of ticagrelor on recurrent bleeding events.

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>	
<b>Studien</b>	
9 Kulik 2010 [159] Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial	In the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) study, we conducted a double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial to evaluate whether the addition of clopidogrel to aspirin inhibits the development of SVG disease. Using intravascular ultrasound (IVUS), we assessed the process of SVG intimal hyperplasia 1 year after CABG. Secondary end points were angiographic graft patency, major adverse cardiovascular events, and safety outcomes.
10 Mega 2012 [160] Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome	Rivaroxaban was tested at total daily doses ranging from 5 to 20 mg and, as compared with placebo, reduced the composite end point of death, myocardial infarction, or stroke with the lowest hazard ratios seen at the lowest twice-daily doses, whereas there was a dose-dependent increase in bleeding events. On the basis of these observations, we designed a phase 3 trial, called ATLAS ACS 2–TIMI 51, to evaluate twice-daily rivaroxaban at doses of 2.5 mg and 5 mg as adjunctive therapy in patients with a recent acute coronary syndrome, with the aim of determining a clinically effective low-dose regimen.
11 Price 2011 [161] Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y <sub>12</sub> assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial	The use of platelet function testing and individualized, adjusted dosing of clopidogrel according to an achieved level of platelet inhibition has shown promise in pilot studies. Therefore, we sought to explore the relationship between platelet reactivity while patients were receiving clopidogrel and the risk of subsequent cardiovascular events in the GRAVITAS trial.
12 Price 2011 [162] Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial	We conducted the Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay—Impact on Thrombosis And Safety (GRAVITAS) trial to determine whether high-dose clopidogrel is superior to standard-dose therapy for the prevention of cardiovascular events after PCI in patients with high on-treatment reactivity according to a point-of-care platelet function assay.

(Fortsetzung)



Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>	
<b>Studien</b>	
13 Steg 2010 [163] Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis	The objective of the present predefined subgroup analysis of the PLATO trial was to examine the efficacy and safety of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with STE-ACS intended for reperfusion with primary PCI.
14 Suh 2011 [164] Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) trial	We aimed to test whether cilostazol has beneficial effects in the real-world patients treated with intracoronary drug-eluting stents (DES). The aim of the present clinical trial (CILON-T [The Efficacy of CILostazol ON Ischemic Complications After DES Implantation]) was to assess the safety and the efficacy of TAT versus DAT in reducing adverse cardiovascular outcomes including thrombosis and restenosis in the realworld all-comer patients with DES implantation. Another aim is to verify the superiority of TAT to DAT in the inhibition of platelet reactivity.
15 Trenk 2012 [165] A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study	This study sought to investigate the efficacy, safety, and antiplatelet effect of prasugrel as compared with clopidogrel in patients with high on-treatment platelet reactivity (HTPR) after elective percutaneous coronary intervention (PCI).
16 Valgimigli 2012 [166] Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial	The purpose of the present trial was to assess the effect of using dual-antiplatelet therapy for 6 versus 24 months on long-term clinical outcomes after coronary intervention in a broad all-comers patient population receiving a balanced proportion of Food and Drug Administration-approved DES or bare-metal stents (BMS).
17 Veeger 2010 [167] Fourteen-year follow-up from CABADAS: vitamin K antagonists or dipyridamole not superior to aspirin	Therefore, in the present study, we evaluated the clinical outcome of patients included in the CABADAS study after an extended follow-up for as long as 14 years. These patients were originally treated with aspirin, aspirin with dipyridamole, or VKA.

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Berger 2012 [168] Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature	The objective of this systematic review and meta-analysis was to examine the literature on clinical trials and observational studies to better understand the evidence supporting the efficacy and safety of ASA dosing (with or without ADP inhibitors) in patients with ACS who underwent stent insertion (SI), coronary artery bypass grafting (CABG), or medical treatment (MT).
2 Focks 2013 [169] Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review	Systematic review of the impact of the addition of PPIs to clopidogrel on platelet function and cardiovascular outcome. Clopidogrel is most commonly prescribed in the case of coronary heart disease-that is, in the clinical setting of an ACS or after a percutaneous coronary intervention for stable angina. For these indications, this review describes the presently available laboratory and clinical data on this controversial issue.
3 Friedland 2012 [170] Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention	We therefore conducted an updated systematic review and meta-analysis of RCTs to evaluate the effect on clinical outcomes and safety of adding cilostazol to DAT after PCI.
4 Gerson 2012 [171] Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature	Published data regarding the effect of concomitant clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) therapy on cardiovascular outcomes have been conflicting. Aim: To perform an updated meta-analysis in order to determine changes in risk differences (RD) between primary and secondary outcome analyses.
5 Komocsi 2012 [172] Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Therefore, we aimed to perform a systematic review and meta-analysis to gain more statistical power to study the clinical efficacy and safety of new-generation oral anticoagulant agents (anti-Xa or direct thrombin inhibitors [DTIs]) compared with placebo in patients receiving antiplatelet therapy after an ACS.
6 Squizzato 2011 [173] Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease	To quantify the benefit and harm of adding clopidogrel to standard long-term aspirin therapy for preventing cardiovascular events in people at high risk of cardiovascular disease and those with established cardiovascular disease.

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen (Fortsetzung)

ACS: acute coronary syndrome; ADP: adenosine diphosphat; ASA: acetylsalicyl acid; ATE: arterial thrombotic events; ATLAS ACS 2–TIMI 51: Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51; BMS: bare-metal stents; CILON-T: the efficacy of cilostazol on ischemic complications after DES implantation; CV: cardiovascular; CABG: coronary artery bypass graft; CABADAS: Prevention of Coronary Artery Bypass Graft Occlusion by Aspirin, Dipyridamole and Acenocoumarol/Phenprocoumon Study; CASCADE: clopidogrel after surgery for coronary artery disease; COGENT: clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events; DES: drug-eluting stent; DAPT/ DAT: dual antiplatelet therapy; DTI: direct thrombin inhibitors; EXCELLENT: Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting; E-ZES: Endeavor zotarolimus-eluting stent; GRAVITAS: Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay-Impact on Thrombosis And Safety; HTPR: high on-treatment platelet reactivity; IVUS: intravascular ultrasound; MT: medical treatment; PCI: percutaneous coronary intervention; PLATO: prospective randomized platelet inhibition and patient outcomes; PPI: proton pump inhibitor; RCT: randomized controlled trial; RESET: real safety and efficacy of a 3-month dual antiplatelet therapy; RD: risk difference; SI: stent insertion; STE-ACS: ST-elevation myocardial infarction; SVG: saphenous vein graft; SRI/RI: (severe) recurrent ischemia; TAT: triple antiplatelet therapy; TIA : transient ischemic attacks; VKA: vitamin K antagonists

### 7.3.2.9 Informationen zur medikamentösen Therapie mit weiteren Medikamenten

#### Leitlinien

Tabelle 53: Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / weitere Medikamente</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
NVL 2011	<b>Weitere medikamentöse Maßnahmen (Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis)</b>				
	Eine Hormontherapie soll zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht angewendet werden.	n. a.	↓↓	ja	52
	Chelat-Therapie, Phytotherapie und Vitaminsupplementierung sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.	n. a.	↓↓	ja	53
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann.  b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann.  AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; KHK: koronare Herzkrankheit</p>					

**Schadensmeldungen**

Tabelle 54: Schadensmeldung zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente

Autor, Titel, Jahr	Medikament	Information der Drug Safety Mails <sup>a</sup>
<b>1.5.2 Medikamentöse Therapie / Thrombozytenaggregationshemmer / Antikoagulanzen</b>		
AkdÄ, Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod im Zusammenhang mit Domperidon (UAW-News International), 2012. [58]	Domperidon	<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Neuere Studien zeigen, dass die Einnahme des Prokinetikums Domperidon mit einem gering (etwa 1,5-fach) erhöhten Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod assoziiert ist. Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis (möglichst nicht über 30 mg täglich) und nicht gleichzeitig mit Medikamenten verordnet werden, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen. Besondere Indikationsstellung ist erforderlich bei Patienten mit vorbestehender Verlängerung der QT-Zeit, bei Elektrolytstörungen, bei vorbestehenden Herzerkrankungen oder Einnahme von kardialen Medikamenten, bei Patienten älter als 60 Jahre und bei der Notwendigkeit der Verordnung von mehr als 30 mg Domperidon pro Tag.</p>

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 55: Studien und systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie – weitere Medikamente

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.2 Medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen / weitere</b>	
<b>Studien</b>	
<b>Analgetika</b>	
1 Sudano 2010 [174] Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. Circulation	To date, no study has assessed the effect of acetaminophen on blood pressure (BP) in patients with coronary artery disease (CAD). Thus, we prospectively evaluated the potential impact of acetaminophen on ambulatory BP (ABP) and vascular function in patients with established CAD in whom traditional NSAIDs and COX-2 inhibitors are contraindicated and acetaminophen currently represents the treatment of choice.
<b>Chelate</b>	
2 Lamas 2013 [175] Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial	To determine if an EDTA-based chelation regimen reduces cardiovascular events.
<b>Colchicin</b>	
3 Nidorf 2013 [176] Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease	We therefore conducted a prospective, randomized, observer-blinded endpoint (PROBE) trial to determine whether adding colchicine 0.5 mg/day to standard secondary prevention therapies including aspirin and high-dose statins reduces the risk of cardiovascular events in patients with objectively diagnosed and clinically stable coronary disease.
ABP: ambulatory blood pressure; BP: blood pressure; CAD: coronary artery disease; COX-2 inhibitor: cyclooxygenase-2 inhibitor; EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; PROBE: prospective, randomized, observer-blinded endpoint	

### 7.3.3 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3 Koronarangiografie, Interventionelle Therapie, Koronarrevaskularisation

#### 7.3.3.1 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3.1 Koronarangiografie

##### Leitlinien

Tabelle 56: Leitlinienempfehlungen zur Koronarangiografie

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.1 Koronarangiografie</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011	Empfehlen Sie dem Patienten eine Koronarangiografie nur, wenn damit ein definierter diagnostischer und / oder therapeutischer Nutzen zu erwarten ist.	Ia	A	nein	33
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC ACS 2011	<b>Recommendations for diagnosis and risk stratification</b> Coronary angiography is indicated in patients in whom the extent of CAD or the culprit lesion has to be determined (see Section 5.4 [der Leitlinie]).	C	I	n. z.	3011
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF Angina 2012	An early invasive strategy (ie, diagnostic angiography with intent to perform revascularization) is indicated in UA / NSTEMI patients who have refractory angina or hemodynamic or electrical instability (without serious comorbidities or contraindications to such procedures).	B	I	ja	890
	An early invasive strategy (i. e., diagnostic angiography with intent to perform revascularization) is indicated in initially stabilized UA / NSTEMI patients (without serious comorbidities or contraindications to such procedures) who have an elevated risk for clinical events.	A	I	ja	890
ACCF IHD 2012	<b>Coronary angiography</b> <i>Coronary angiography as an initial testing strategy to assess risk</i>				
	Patients with SIHD who have survived sudden cardiac death or potentially life-threatening ventricular arrhythmia should undergo coronary angiography to assess cardiac risk.	B	I	ja	e387
	Patients with SIHD who develop symptoms and signs of heart failure should be evaluated to determine whether coronary angiography should be performed for risk assessment	B	I	ja	e387

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Leitlinienempfehlungen zur Koronarangiografie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.1 Koronarangiografie</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<i>Coronary angiography to assess risk after initial workup with noninvasive testing</i> Coronary arteriography is recommended for patients with SIHD whose clinical characteristics and results of noninvasive testing indicate a high likelihood of severe IHD and when the benefits are deemed to exceed risk	C	I	ja	e387
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  CAD: coronary artery disease; GoR: Grade of Recommendation; IHD: ischenic heart disease, KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence;  NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, SIHD: stable ischemic heart disease, UA: unstable angina</p>					



**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 57: Studien und systematische Übersichten zur Koronarangiografie

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.1 Koronarangiografie</b>	
<b>Studien</b>	
1 Lansky 2012 [177] Impact of routine angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in the SPIRIT III randomized trial at three years	Routine angiographic follow-up after bare-metal stent implantation has been associated with an increase in coronary revascularization. The impact of angiographic follow-up after drug-eluting stent placement remains poorly characterized. This study aimed to assess the impact of protocol-mandated angiographic follow-up in patients enrolled in A clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) in the Treatment of Subjects With de Novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT III) trial.

### 7.3.3.2 Informationen zum Gliederungspunkt 1.5.3.1 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation

#### Leitlinien

Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013	BMS† should be used in patients with high bleeding risk, inability to comply with 1 year of dual antiplatelet therapy (DAPT), or anticipated invasive or surgical procedures in the next 1 year. (†Balloon angioplasty without stent placement may be used in selected patients.)	C	I	ja	e375
	DES should not be used in primary PCI for patients with STEMI who are unable to tolerate or comply with a prolonged course of DAPT because of the increased risk of stent thrombosis with premature discontinuation of one or both agents.	B	III Harm	ja	e375
	<b>Heart team approach to revascularization decisions</b>				
	A Heart Team approach to revascularization is recommended in patients with unprotected left main or complex CAD.	C	I	ja	e413
	<b>Revascularization to improve survival</b>				
	<b>Left main CAD revascularization</b>				
	CABG to improve survival is recommended for patients with significant (> 50 % diameter stenosis) left main coronary artery stenosis.	B	I	ja	e416
<b>Non-left main CAD revascularization</b>					
CABG to improve survival is beneficial in patients with significant (> 70 % diameter) stenosis in 3 major coronary arteries (with or without involvement of the proximal LAD artery) or in the proximal LAD artery plus 1 other major coronary artery.	B	I	ja	e416	
CABG or		B	I	ja	e416
PCI to improve survival is beneficial in survivors of sudden cardiac death with presumed ischemia-mediated ventricular tachycardia caused by significant (> 70 % diameter) stenosis in a major coronary artery.	C	I	ja	e416	

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012 (Forts.)	<b>Revascularization to improve symptoms</b> CABG or PCI to improve symptoms is beneficial in patients with 1 or more significant (> 70 % diameter) coronary artery stenosis amenable to revascularization and unacceptable angina despite GDMT.	A	I	ja	e417
	<b>DAPT compliance and stent thrombosis</b> PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted.	B	III Harm	ja	e421
ACCF CABG 2011	<b>Heart team approach to revascularization decisions</b> <b>Revascularization to improve survival</b> <i>Left main CAD revascularization</i> CABG to improve survival is recommended for patients with significant (> 50 % diameter stenosis) left main coronary artery stenosis	B	I	ja	e668
	PCI to improve survival should not be performed in stable patients with significant (> 50 % diameter stenosis) unprotected left main CAD who have unfavorable anatomy for PCI and who are good candidates for CABG.	B	III Harm	ja	e668
	<i>Non-left main CAD revascularization</i> CABG to improve survival is beneficial in patients with significant (> 70 % diameter) stenosis in 3 major coronary arteries (with or without involvement of the proximal LAD artery) or in the proximal LAD plus 1 other major coronary artery.	B	I	ja	e670
	CABG or	B	I	ja	e670
	PCI to improve survival is beneficial in survivors of sudden cardiac death with presumed ischemia-mediated ventricular tachycardia caused by significant (> 70 % diameter) stenosis in a major coronary artery.	C	I	ja	e670

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF CABG 2011 (Forts.)	CABG or PCI should not be performed with the primary or sole intent to improve survival in patients with SIHD with 1 or more coronary stenosis that are not anatomically or functionally significant (e. g., < 70 % diameter non-left main coronary artery stenosis, fractional flow reserve > 0.80, no or only mild ischemia on noninvasive testing), involve only the left circumflex or right coronary artery, or subtend only a small area of viable myocardium.	B	III Harm	ja	e670
	<b>Revascularization to improve symptoms</b>				
	CABG or PCI to improve symptoms is beneficial in patients with 1 or more significant (> 70 % diameter) coronary artery stenosis amenable to revascularization and unacceptable angina despite GDMT.	A	I	ja	e671
	CABG or PCI to improve symptoms should not be performed in patients who do not meet anatomic (≥ 50 % left main or ≥ 70 % non-left main stenosis) or physiological (eg, abnormal fractional flow reserve) criteria for revascularization.	C	III Harm	nein	e671
	<b>Clinical factors that may influence the choice of revascularization</b>				
	<b><i>DAPT compliance and stent thrombosis</i></b>				
	PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted.	B	III Harm	ja	e676
	<b>Anomalous coronary arteries</b>				
	Coronary revascularization should be performed in patients with:				
	A left main coronary artery that arises anomalously and then courses between the aorta and pulmonary artery.	B	I	ja	e696
	A right coronary artery that arises anomalously and then courses between the aorta and pulmonary artery with evidence of myocardial ischemia.	B	I	ja	e696

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF PCI 2011	<b>Heart team approach to revascularization decisions</b>				
	A Heart Team approach to revascularization is recommended in patients with unprotected left main or complex CAD.	C	I	ja	e560
	<b>Revascularization to improve survival</b>				
	<b>Left main CAD revascularization</b>				
	CABG to improve survival is recommended for patients with significant ( $\geq 50$ % diameter stenosis) left main coronary artery stenosis	B	I	ja	e582
	PCI to improve survival should not be performed in stable patients with significant ( $\geq 50$ % diameter stenosis) unprotected left main CAD who have unfavorable anatomy for PCI and who are good candidates for CABG.	B	III Harm	ja	e582
	<b>Non-left main CAD revascularization</b>				
	CABG to improve survival is beneficial in patients with significant ( $\geq 70$ % diameter) stenosis in 3 major coronary arteries (with or without involvement of the proximal left anterior descending [LAD] artery) or in the proximal LAD plus 1 other major coronary artery.	B	I	ja	e582
	CABG or	B	I	ja	e582
	PCI to improve survival is beneficial in survivors of sudden cardiac death with presumed ischemia-mediated ventricular tachycardia caused by significant ( $\geq 70$ % diameter) stenosis in a major coronary artery.	C	I	ja	e582
	CABG or PCI should not be performed with the primary or sole intent to improve survival in patients with SIHD with 1 or more coronary stenosis that are not anatomically or functionally significant (eg, $< 70$ % diameter non-left main coronary artery stenosis, FFR $> 0.80$ , no or only mild ischemia on noninvasive testing), involve only the left circumflex or right coronary artery, or subtend only a small area of viable myocardium	B	III Harm	ja	e583

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Leitlinienempfehlungen zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation / 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF PCI 2011 (Forts.)	<b>Revascularization to improve symptoms</b>				
	CABG or PCI to improve symptoms is beneficial in patients with 1 or more significant ( $\geq 70\%$ diameter) coronary artery stenosis amenable to revascularization and unacceptable angina despite GDMT.	A	I	ja	e583
	CABG or PCI to improve symptoms should not be performed in patients who do not meet anatomic ( $\geq 50\%$ diameter left main or $\geq 70\%$ non-left main stenosis diameter) or physiological (eg, abnormal FFR) criteria for revascularization.	C	III Harm	nein	e583
	<b>Clinical factors that may influence the choice of revascularization</b> <b><i>DAPT compliance and stent thrombosis</i></b>				
	PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted.	B	III Harm	ja	e588
	PCI with coronary stenting should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT.	B	III Harm	ja	e601
	DES should not be implanted if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT or this cannot be determined before stent implantation	B	III Harm	ja	e601
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.</p> <p>b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist.</p> <p>AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  BMS: bare metal stent; CABG: coronary artery bypass graft; CAD: coronary artery disease; DAPT: dual antiplatelet therapy; DES: drug-eluting stent;  FFR: fractional flow reserve, GDMT: guideline-directed medical therapy; GoR: Grade of Recommendation; LAD: left anterior descending; LoE: Level of Evidence;  PCI: percutaneous coronary intervention; SIHD: stable ischemic heart disease; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p>					

**Nutzenbewertungen des IQWiG**

Tabelle 59: Nutzenbewertungen des IQWiG zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – Antikörperbeschichtete Stents

Titel, Jahr	Medikament	Fragestellung / Ergebnis der Nutzenbewertung
<b>1.5.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – antikörperbeschichtete Stents</b>		
Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko: Rapid Report; Auftrag N12-01; Version 1.1, 2012 [59]	Antikörperbeschichtete Stents	<p>Um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen, möglichst ohne dass aber eine Neointimahyperplasie auftritt, wurde ein Stent entwickelt, dessen Oberfläche mit Anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper (AK) binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren. AK binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Kombinieren lässt sich die AK-Schicht auch mit einer Medikamentenbeschichtung, um eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie zu erzielen.</p> <p><b>Ziel der Untersuchung</b></p> <p>Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Implantation eines AK-beschichteten Stents bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert war und die mit einem hohen Risiko einer Restenose behaftet waren, im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. Die Untersuchung betrachtete patientenrelevante Endpunkte.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Im Vergleich zum DES zeigte sich bei den Endpunkten Myokardinfarkt und erneute, klinisch indizierte Revaskularisation jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents. Bei dem kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt konnte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents anstelle eines DES festgestellt werden. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor.</p> <p>Für den Vergleich AK-Stents vs. BMS ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents für den Endpunkt Angina Pectoris. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor. Die Bedeutung dieses Vergleichs für den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.</p>
AK: Antikörper; BMS: bare metal stent; DES: drug-eluting stent		

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 60: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG</b>	
<b>PCI und CABG</b>	
<b>Studien</b>	
1 Chang 2012 [60] Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary bifurcation disease in the drug-eluting stent era	There are limited data on long-term outcomes (ie, beyond 4 years) for patients with unprotected left main bifurcation disease who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) in the drug-eluting stent (DES) era. This study therefore compared the treatment effects of PCI and CABG in unprotected left main bifurcation disease.
2 Cohen 2011 [61] Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery	In the SYNTAX trial, the rate of the composite primary end point (death, myocardial infarction, stroke, or repeat revascularization) was lower with CABG than with PCI at 1 year. This result was driven largely by a significant reduction in the need for repeat revascularization. However, there were no significant differences between the two strategies in the composite end point of irreversible outcomes (death, myocardial infarction, or stroke). Therefore, from a patient's perspective, other considerations, including relief from angina and quality of life, may play a critical role in selecting a revascularization strategy. To evaluate these outcomes, we performed a prospective quality-of-life substudy as part of the SYNTAX trial.
3 Farooq 2013 [62] The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial	The study sought to evaluate the clinical Impact of angiographic complete (CR) and incomplete (ICR) revascularization and its association with the presence of total occlusions (TO), after percutaneous coronary Intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) surgery in the "all-comers" SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial.
4 Hueb 2010 [63] Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease	This study compared the 10-year follow-up of percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery surgery (CABG), and medical treatment (MT) in patients with multivessel coronary artery disease, stable angina, and preserved ventricular function.

(Fortsetzung)



Tabelle 60: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG

(Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG</b>	
<b>PCI und CABG</b>	
<b>Studien</b>	
5 Mohr 2013 [64] Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial	We report the 5-year results of the SYNTAX trial, which compared coronary artery bypass graft surgery (CABG) with percutaneous coronary intervention (PCI) for the treatment of patients with left main coronary disease or three-vessel disease, to confirm findings at 1 and 3 years.
6 Park 2011 [65] Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease	In the Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) trial, we compared PCI using sirolimus-eluting stents with CABG for revascularization in patients with unprotected left main coronary artery stenosis.
7 Shaw 2012 [66] Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention	The COURAGE trial reported similar clinical outcomes for patients with stable ischemic heart disease (SIHD) receiving optimal medical therapy (OMT) with or without percutaneous coronary intervention (PCI). The current post hoc substudy analysis examined the relationship between baseline stress myocardial ischemia end clinical outcomes based on randomized treatment assignment.
8 Vieira 2012 [67] Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial	The importance of complete revascularization remains unclear and contradictory. This current investigation compares the effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease (CAD) who were randomly assigned to percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG).
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Cao 2013 [71] Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies	The aim of the present meta-analysis is to assess the shortterm outcomes after DES or CABG for patients with LMCAD by using data from randomized and nonrandomized comparative studies in the current literature. Specific end points include components of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), including mortality, stroke, myocardial infarction, and repeat revascularization.

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG  
(Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG</b>	
<b>PCI und CABG</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
2 Capodanno 2011 [68] Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data	The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of percutaneous coronary intervention (PCI) compared with coronary artery bypass graft (CABG) in patients with left main coronary artery (LMCA) disease.
3 Flather 2012 [69] The effect of age on outcomes of coronary artery bypass surgery compared with balloon angioplasty or bare-metal stent implantation among patients with multivessel coronary disease. A collaborative analysis of individual patient data from 10 randomized trials	This study sought to assess whether patient age modifies the comparative effectiveness of coronary artery bypass graft (CABG) surgery and percutaneous coronary intervention (PCI). BACKGROUND: Increasingly, CABG and PCI are performed in older patients to treat multivessel disease, but their comparative effectiveness is uncertain.
4 Jang 2012 [72] Meta-analysis of three randomized trials and nine observational studies comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease	Therefore, we performed an updated meta-analysis of randomized trials and observational studies to assess the safety of efficacy of PCI with DESs and CABG in patients with ULMCA disease. (ULMCA: unprotected left main coronary artery)
5 Jiang 2012 [73] Meta-analysis of effectiveness of first-generation drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary disease	The objective of the present study was to systematically compare the effects of DESs and CABG on cardiovascular outcomes including major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCEs), target vessel revascularization (TVR), and all-cause mortality based on observational studies in patients with unprotected left main coronary artery disease.
6 Johnman 2013 [70] Quality of life following percutaneous coronary interventions in octogenarians: a systematic review	Overall, percutaneous coronary intervention (PCI) can improve the symptoms and quality of life (QoI) of patients with coronary artery disease. Older patients account for an increasing number and proportion of PCIs, however they are more prone to adverse events. This study systematically reviews the QoI benefits in this subgroup.

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG  
(Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – PCI und CABG</b>	
<b>PCI und CABG</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
7 Yan 2011 [74] Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies	We performed the present systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized comparative studies in an attempt to compare the safety and efficacy of drug-eluting stents with coronary artery bypass grafting for patients with coronary artery disease.
CABG: coronary artery bypass graft; CR: complete revascularization; COURAGE: Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation; DES: drug-eluting stent; ICR: incomplete revascularization; LMCA: left main coronary artery; LMCAD: left main coronary artery disease; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events; OMT: optimal medical therapy; PCI: percutaneous coronary intervention; PRECOMBAT: patients with left main coronary artery disease; QoL: quality of life; SIHD: stable ischemic heart disease; SYNTAX: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery; TO: total occlusion; TVR: target vessel revascularization; ULMCA: unprotected left main coronary artery	

Tabelle 61: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – beschichtete Ballonkatheter

<b>Studie / Systematische Übersicht</b>		<b>Studienfrage</b>
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – Beschichtete Ballonkatheter</b>		
<b>Beschichtete Ballonkatheter</b>		
<b>Studien</b>		
1	Byrne 2013 [79] Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial	The objectives of the study were to assess the non-inferiority of PEB compared with PES and the superiority of both PEB and PES compared with balloon angioplasty alone.
2	Cortese 2010 [75] Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study	The purpose of this study was to evaluate the impact of a PCB during PCI of small native coronary vessels compared to Standard treatment with DES.
3	Latib 2012 [76] A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study	Because limited and inconsistent data are available for DEB in small-vessel disease, we performed a randomized study to evaluate the efficacy and safety of DEB as compared with paclitaxel-eluting stent (PES) implantation for the reduction of restenosis in patients with coronary artery disease in small vessels.
4	Rittger 2012 [77] A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study	This study sought to define the impact of paclitaxel-coated balloon angioplasty for treatment of drug-eluting stent restenosis compared with uncoated balloon angioplasty alone.
5	Wohrle 2011 [78] Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease	To define the impact of paclitaxel-coated balloon angioplasty plus endothelial progenitor cell capturing (EPC) stent implantation in de novo coronary artery disease. This combination may reduce neointimal proliferation within the EPC stent and address the risk of stent thrombosis by facilitating rapid endothelialisation.
<b>Systematische Übersichten</b>		
1	Indermuehle 2013 [80] Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Systematic review and meta-analysis of the effect of drug-eluting balloons (DEB) to treat in-stent restenosis.

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – beschichtete Ballonkatheter (Fortsetzung)

DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; EPC: endothelial progenitor cell capturing; PCB: paclitaxel-coated balloon; PCI: percutaneous coronary intervention; PEB: paclitaxel-eluting balloon; PES: paclitaxel-eluting stent

Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Studien</b>	
1 Alli 2012 [81] Five-year follow-up of the Sirolimus-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for Bare Metal In-Stent Restenosis (SISR) trial	The aim of this study was to evaluate the 5-year clinical safety and efficacy outcomes of patients treated for in-stent restenosis of bare-metal stents (BMSs).
2 Applegate 2011 [82] Long-term (three-year) safety and efficacy of everolimus-eluting stents compared to paclitaxel-eluting stents (from the SPIRIT III Trial)	We therefore report a 3-year follow-up from the SPIRIT III trial using landmark analysis to investigate the possibility of late clinical catchup.
3 Byrne 2011 [83] Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial	The aim of this study was to compare the 3-year efficacy and safety of biodegradable polymer with permanent polymer stents and of everolimus-eluting stents (EES) with sirolimus-eluting stents (SES).
4 Carrié 2012 [84] A multicenter randomized trial comparing amphilius- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions	This study sought to demonstrate the noninferiority of polymer-free amphilius-eluting stents (Cre8, CID, Saluggia, Italy) versus permanent-polymer paclitaxel-eluting stents (Taxus Liberté, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) in de novo percutaneous coronary intervention.
5 De Bruyne 2012 [85] Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease	The aim of this trial was to determine whether FFR-guided PCI with drug-eluting stents plus the best available medical therapy is superior to the best available medical therapy alone in reducing the rate of death, myocardial infarction, or unplanned hospitalization leading to urgent revascularization among patients with stable coronary artery disease.

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht		Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents</b>		
<b>Medikamentenbeschichtete Stents</b>		
<b>Studien</b>		
6	Jensen 2012 [86] 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV) Trial	There are limited head-to-head randomized data on patient-related versus stent-related outcomes for everolimus-eluting stents (EES) and sirolimus-eluting-stents (SES). The SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) trial aimed to compare the safety and efficacy outcomes at 2 years with specific focus on patient-related composite and stent-related composite outcomes of the first-generation SES Cypher Select+ (Cordis, Bridgewater, New Jersey) and the second-generation EES Xience V/Promus stent (Abbott Vascular, Santa Clara, California; Abbott's privately-labeled XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System distributed by Boston Scientific Corporation) in a population-based setting, using registry detection of clinically driven events.
7	Jensen 2012 [87] Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV)	The Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV) trial aimed to compare the safety and efficacy of the first-generation sirolimus-eluting Cypher Select+ stent and the second generation everolimus-eluting Xience V/Promus stent in a population-based setting using registry detection of clinically driven events.
8	Kimura 2012 [88] Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET)	Therefore, we designed a large-scale randomized trial comparing EES with SES, which was powered to evaluate noninferiority followed by superiority in terms of the efficacy outcome (TLR).
9	Lee 2011 [89] Comparison of dual drug-eluting Cilotax stent and paclitaxel-eluting Taxus Liberte stent in native coronary artery lesions	The Cilotax stent was designed to increase the antirestenotic performance of paclitaxel and decrease the risk of stent thrombosis by incorporating cilostazol. We have compared the safety and efficacy of the dual DES Cilotax with a commercially available standard paclitaxel-eluting stent in native coronary artery lesions.

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Studien</b>	
10 Mehilli 2011 [90] Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial	Thus, the favourable results with drug-eluting stents compared with bare-metal stents achieved for native coronary vessel lesions might not be automatically extrapolated to lesions in saphenous vein grafts. In this randomised trial powered for clinical endpoints, we compared drug-eluting stents with baremetal stents in patients with de-novo saphenous vein graft lesions.
11 Raber 2011 [91] Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial	We therefore extended the clinical and angiographic follow-up of patients included in the all-comers Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) trial to 5 years.
12 Sabate 2012 [92] Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial	The purpose of the EXAMINATION trial was to compare the second generation everolimus-eluting stent with the cobalt chromium balloon expandable Multilink Vision BMS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) having the same metallic platform but not containing any drug or polymer, in a multicentre, randomised, controlled, superiority trial in patients undergoing percutaneous coronary intervention for STEMI.
13 Stone 2011 [93] Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial	We sought to determine whether the differences in outcomes present between everolimus-eluting stents (EES) and paclitaxel-eluting stents (PES) in the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial at 1 year were sustained with longer-term follow-up. We therefore describe the 2-year clinical outcomes from the large-scale SPIRIT IV trial.

(Fortsetzung)



Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Studien</b>	
14 Tada 2013 [94] Comparative efficacy of 2 zotarolimus-eluting stent generations: resolute versus endeavor stents in patients with coronary artery disease	The Resolute zotarolimus-eluting stent (R-ZES) utilizes the same metallic platform and anti-restenotic drug as the Endeavor zotarolimus-eluting stent (E-ZES) but is coated with a more biocompatible polymer with enhanced drug-release kinetics. The aim of this study was to compare the long-term clinical outcomes of 2 zotarolimus-eluting stent generations.
15 Zellweger 2012 [95] Coronary artery disease progression late after successful stent implantation	This study sought to define the importance of 5-year coronary artery disease (CAD) progression after successful stenting. Thus, the aim of the present prospective investigation was to define the importance of CAD progression over a 5-year period after successful complete revascularization by angioplasty and stenting in a comprehensive manner capturing clinically symptomatic and silent disease and comparing it between patients randomized to DES versus BMS. We hypothesized that during late follow-up, clinical CAD progression could become as relevant as symptomatic late stent problems occurring irrespective of stent type implanted.
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Baber 2011 [96] Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials	The primary aim of this meta-analysis was to compare the frequency of ST between EES and non-EE-DES in randomized controlled trials. The main outcome of interest included Academic Research Consortium (ARC) definite or probable ST (9). Additional endpoints included myocardial infarction (MI), target vessel revascularization (TVR), and cardiac mortality.
2 Bangalore 2012 [97] Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials	The objective of the present analysis was to evaluate the relative efficacy and safety of the currently available DES versus BMS and against each other for both short- and long-term outcomes using mixed-treatment comparison (MTC) analyses.

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents (Fortsetzung)

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.5 Therapeutische Maßnahmen 1.5.3 Koronarangiografie – interventionelle Therapie – Koronarrevaskularisation 1.5.3.2 Interventionelle Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Medikamentenbeschichtete Stents</b>	
<b>Systematische Übersichten</b>	
3 Cassese 2012 [98] Two zotarolimus-eluting stent generations: a meta-analysis of 12 randomised trials versus other limus-eluting stents and an adjusted indirect comparison	To evaluate efficacy and safety of two zotarolimus-eluting stent generations versus other limus-eluting stents (LES) and to compare Resolute zotarolimus-eluting stents (R-ZES) with Endeavor zotarolimus-eluting stents (E-ZES).
4 Farooq 2013 [99] Impact of overlapping newer generation drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes: pooled analysis of five trials from the international Global RESOLUTE Program	The purpose of this study is to examine the efficacy and safety of overlapping next generation DES, to establish whether the findings from preclinical models of the potential safety of overlapping newer generation DES are applicable to clinical practice.
5 Palmerini 2012 [100] Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis	Accordingly, we undertook an updated contemporary, comprehensive network meta-analysis to investigate whether there are major differences in the risk of stent thrombosis between first and second generation drug-eluting stents, or between drug-eluting and bare-metal stents.
6 Park 2013 [101] Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials	In this study, we performed a systematic overview of randomized trials to compare the efficacy and safety of EES versus SES in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).
7 Stergiopoulos 2012 [102] Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials	We therefore performed a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials that compared initial stent implantation and medical therapy with a strategy of initial medical therapy alone to determine the effect of contemporary interventional and medical therapy on outcomes of patients with stable CAD.
8 Wallace 2012 [103] Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction	The paucity of events (particularly ST) in each report did not allow robust statistical analysis to clearly discern the impact of DES use in PPCI. To overcome this limitation, we performed a systematic review and meta-analysis of published reports of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies comparing DES to BMS use in PPCI and providing clinical follow-up for $\geq 3$ years.

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Studien und systematische Übersichten zur interventionellen Therapie und Koronarrevaskularisation – medikamentenbeschichtete Stents (Fortsetzung)

ARC: Academic Research Consortium; BMS: bare metal stent; CAD: coronary artery disease; DES: drug-eluting stent; EES: everolimus-eluting stent; E-ZES: Endeavor zotarolimus-eluting stents; FFR: fractional flow reserve; LES: Endeavor zotarolimus-eluting stents; MI: myocardial infarction; MTC: mixed-treatment comparison; non-EE-DES: non-everolimus-eluting drug-eluting stent; PCI: percutaneous coronary intervention; PPCI: primary percutaneous coronary intervention; RCT: randomized controlled trial; R-ZES: resolute zotarolimus-eluting stents; SES: sirolimus-eluting stent; SIRTAX: Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization; ST: stent thrombosis; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; TLR: target-lesion revascularization; TVR: target vessel revascularization

## 7.4 Informationen zum Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation

Tabelle 63: Leitlinienempfehlungen zur Rehabilitation

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.6 Rehabilitation</b>					
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b>Long-term therapies for ST-segment elevation myocardial infarction</b>  Exercise-based rehabilitation is recommended.	B	I	ja	2599
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF 2013	Posthospital systems of care designed to prevent hospital readmissions should be used to facilitate the transition to effective, coordinated outpatient care for all patients with STEMI.  Exercise-based cardiac rehabilitation / secondary prevention programs are recommended for patients with STEMI.  A clear, detailed, and evidence-based plan of care that promotes medication adherence, timely follow-up with the healthcare team, appropriate dietary and physical activities, and compliance with interventions for secondary prevention should be provided to patients with STEMI.	B  B  C	I  I  I	ja  ja  nein	e399  e399  e399
ACCF IHD 2012	Medically supervised programs (cardiac rehabilitation) and physician-directed, home-based programs are recommended for at-risk patients at first diagnosis.	A	I	ja	e399
ACCF CABG 2011	Cardiac rehabilitation is recommended for all eligible patients after CABG.	A	I	ja	e683
ACCF PCI 2011	<b>Cardiac rehabilitation</b> Medically supervised exercise programs (cardiac rehabilitation) should be recommended to patients after PCI, particularly for moderate- to high-risk patients for whom supervised exercise training is warranted.	A	I	ja	e618

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Leitlinienempfehlungen zur Rehabilitation (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.6 Rehabilitation</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
AHA Prev 2011	<b>Cardiac rehabilitation</b> All eligible patients with ACS or whose status is immediately post coronary artery bypass surgery or post-PCI should be referred to a comprehensive outpatient cardiovascular rehabilitation program either prior to hospital discharge or during the first follow-up office visit.	A	I	ja	2462
	All eligible outpatients with the diagnosis of ACS, coronary artery bypass surgery or PCI, chronic angina,	A	I	ja	2462
	and/or peripheral artery disease	B	I	ja	2462
	within the past year should be referred to a comprehensive outpatient cardiovascular rehabilitation program.	A	I	ja	2462
	A home-based cardiac rehabilitation program can be substituted for a supervised, center-based program for low-risk patients.	A	I	ja	2462
AHA Women 2011	A comprehensive CVD risk-reduction regimen such as cardiovascular or stroke rehabilitation or a physician-guided home- or community-based exercise training program should be recommended to women with a recent acute coronary syndrome or coronary revascularization, new-onset or chronic angina, recent cerebrovascular event, peripheral arterial disease	A	I	ja	27
	or current/prior symptoms of heart failure and an LVEF ≤ 35 %.	B	I	ja	27
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.  b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist.  AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: acute coronary syndrome; CABG: coronary artery bypass graft; CVD: cardiovascular disease; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence;  LVEF: left ventricular ejection fraction; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p>					

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 64: Studien und systematische Übersichten zur Rehabilitation

Studie / Systematische Übersicht	Studienfrage
<b>Gliederungspunkt 1.6 Rehabilitation</b>	
<b>Studien</b>	
1 Cossette 2012 [45] Randomized controlled trial of tailored nursing interventions to improve cardiac rehabilitation enrollment	The aim of this study was to determine whether a nursing intervention focused on individual ACS patients' perceptions of their disease and treatment would increase rehabilitation enrollment after discharge.
2 Rinfret 2013 [46] Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation	We therefore designed the EARly discharge after transradial Stenting of coronary artery-IMProving Adherence to Clopidogrel Trial (EASY-IMPACT) to test the hypothesis that a simple case management approach involving close follow-up by telephone would help identify barriers to optimal antiplatelet therapy and result in better aspirin and clopidogrel adherence after DES implantation, compared with the usual approach without telephone follow-up.
<b>Systematische Übersichten</b>	
1 Brown 2011 [48] Patient education in the management of coronary heart disease	Cardiac rehabilitation (CR) is a complex multifaceted intervention consisting of three core modalities: education, exercise training and psychological support. Whilst exercise and psychological interventions for patients with coronary heart disease (CHD) have been the subject of Cochrane systematic reviews, the specific impact of the educational component of CR has not previously been investigated.  Objectives 1. Assess effects of patient education on mortality, morbidity, health-related quality of life (HRQoL) and healthcare costs in patients with CHD. 2. Explore study level predictors of the effects of patient education (e.g. individual versus group intervention, timing with respect to index cardiac event).
2 Heran 2011 [49] Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease	To determine the effectiveness of exercise-based cardiac rehabilitation (exercise training alone or in combination with psychosocial or educational interventions) on mortality, morbidity and health-related quality of life of patients with CHD.
ACS: acute coronary syndrome; CHD: coronary heart disease; CR: cardiac rehabilitation; CVD: cardiovascular disease; DES: drug-eluting stent; HRQoL: health related quality of life; MI: myocardial infarction; RCT: randomized controlled trial; RT: resistance training	

## 7.5 Informationen zum Gliederungspunkt 1.7 Kooperation der Versorgungsebenen

Tabelle 65: Leitlinienempfehlungen zur Kooperation der Versorgungsebenen

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>1.7 Kooperation der Versorgungsebenen</b>					
<b>Deutsche Leitlinien</b>					
DEGAM Brust 2011	<b>Unmittelbar bedrohliche Situationen bei Patienten mit Brustschmerz</b> Leiten Sie im Fall einer unmittelbar bedrohlichen oder instabilen Situation folgende Schritte ein: [...]				
	▪ Alarmierung des Rettungsdienstes / Organisation der stationären Einweisung	IV	A	nein	27
	Bei einer hohen Wahrscheinlichkeit eines ACS und / oder einer ischämischen EKG-Veränderung führen Sie folgende Maßnahmen durch:				
	▪ stationäre Einweisung in ärztlicher Begleitung, wenn möglich, in eine Klinik mit 24-h-Katheterbereitschaft	IIb	A	nein	32
<b>Europäische Leitlinien</b>					
ESC MI 2012	<b><i>Pre-hospital logistics of care</i></b> The prehospital management of STEMI patients must be based on regional networks designed to deliver reperfusion therapy expeditiously and effectively, with efforts made to make primary PCI available to as many patients as possible.	B	I	ja	2579
	Primary PCI-capable centres must deliver a 24/7 service and be able to start primary PCI as soon as possible but always within 60 min from the initial call.	B	I	ja	2579
	Patients presenting to a non-PCI-capable hospital and awaiting transportation for primary or rescue PCI must be attended in an appropriately monitored area.	C	I	nein	2579
ESC ACS 2011	ACS patients should be admitted preferably to dedicated chest pain units or coronary care units.	C	I	ja	3011
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.  b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung mit der jeweiligen Empfehlung möglich ist.  AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;  ACS: akutes Koronarsyndrom; EKG: Elektrokardiogramm; GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence;  PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p>					

## 7.6 Informationen zum Gliederungspunkt 4.2 Schulungen der Versicherten

Tabelle 66: Leitlinienempfehlungen zu Schulungen der Versicherten

Leitlinie	Empfehlung	LoE <sup>a</sup>	GoR <sup>a</sup>	Literatur- verknüpfung <sup>b</sup>	Seite
<b>4.2 Schulungen der Versicherten</b>					
<b>Außereuropäische Leitlinien</b>					
ACCF IHD 2012	<b>Patient education</b>				
	Patients with SIHD should have an individualized education plan to optimize care and promote wellness, including:	C	I	ja	e393
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ education on the importance of medication adherence for managing symptoms and retarding disease progression;</li> <li>▪ an explanation of medication management and cardiovascular risk reduction strategies in a manner that respects the patient's level of understanding, reading comprehension, and ethnicity;</li> <li>▪ a comprehensive review of all therapeutic options;</li> <li>▪ a description of appropriate levels of exercise, with encouragement to maintain recommended levels of daily physical activity;</li> <li>▪ introduction to self-monitoring skills; and</li> <li>▪ information on how to recognize worsening cardiovascular symptoms and take appropriate action.</li> </ul>	B	I	ja	e393
		B	I	ja	e393
		C	I	ja	e393
		C	I	ja	e393
	Patients with SIHD should be educated about the following lifestyle elements that could influence prognosis: weight control, maintenance of a BMI of 18.5 to 24.9 kg/m <sup>2</sup> , and maintenance of a waist circumference less than 102 cm (40 inches) in men and less than 88 cm (35 inches) in women (less for certain racial groups); lipid management; BP control; smoking cessation and avoidance of exposure to second-hand smoke; and individualized medical, nutrition, and lifestyle changes for patients with diabetes mellitus to supplement diabetes treatment goals and education.	C	I	ja	e393

(Fortsetzung)



## Tabelle 66: Leitlinienempfehlungen zu Schulungen der Versicherten (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Anhang C.

b: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden kann.

AB V09-05: Abschlussbericht – Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP KHK;

BP: blood pressure; BMI: body mass index; GoR: Grade of Recommendation; KHK: koronare Herzkrankheit; LoE: Level of Evidence; SIHD: stable ischemic heart disease

**Studien und systematische Übersichten**

Tabelle 67: Studien und systematische Übersichten zu Schulungen der Versicherungen

<b>Studie / Systematische Übersicht</b>	<b>Studienfrage</b>
<b>Gliederungspunkt 4.2 Schulungen der Versicherten</b>	
<b>Studien</b>	
1 DeVon 2010 [178] The Know & Go! program improves knowledge for patients with coronary heart disease in pilot testing	To determine if patients hospitalized for angioplasty could learn about symptoms, risk factors, and care-seeking behaviors before and after discharge and to assess patient acceptability of the intervention.

## 8 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 20.11.2013]. URL: [http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
2. Bundesversicherungsamt. Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [online]. 01.2013 [Zugriff: 20.11.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/druckversion/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 19.11.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO\\_2012-06-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf).
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz – GKV-VStG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2011; (70): 2983-3022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) [online]. 24.02.2012 [Zugriff: 14.06.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3242/DMP-RL\\_2012-02-16.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3242/DMP-RL_2012-02-16.pdf).
6. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2009; (35): 1542-1569.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-126.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105(9): 1135-1143.
9. Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. Br Med Bull 2001; 59(1): 17-27.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: chronische KHK; Langfassung; Version 1.8 [online]. 04.2008 [Zugriff: 20.11.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-lang-1.8.pdf>.
11. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Ed). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001.

12. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the justification for use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol* 2010; 106(2): 204-209.
13. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 16.04.2013 [Zugriff: 16.04.2013]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO\\_2013-02-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf).
15. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Genf: WHO; 2003. URL: [http://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf).
16. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research and evaluation II: AGREE II Instrument [online]. 05.2009 [Zugriff: 10.05.2013]. URL: <http://www.agreetrust.org/index.aspx?o=1397>.
17. Ketola E, Kaila M, Honkanen M. Guidelines in context of evidence. *Qual Saf Health Care* 2007; 16(4): 308-312.
18. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem* 2006; 52(1): 65-72.
19. Field MJ, Lohr KN (Ed). *Clinical practice guidelines: direction for a new program*. Washington: National Academic Press; 1990.
20. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington: National Academies Press; 2011.
21. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis: Empfehlung Rec(2001)13 des Europarats und erläuterndes Memorandum. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(Suppl 3): 1-60.
22. Council of Europe. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices: recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Straßburg: Council of Europe Publishing; 2002.
23. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines [online]. 06.2010 [Zugriff: 10.05.2013]. URL: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm\\_319826.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319826.pdf).

24. Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco Gimeno JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. *Implement Sci* 2011; 6: 107.
25. U.S. National Library of Medicine. Abridged Index Medicus (AIM or "Core Clinical") journal titles [online]. 21.11.2013 [Zugriff: 20.03.2014]. URL: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/aim.html>.
26. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
27. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
28. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012; 39(Sonderheft 1): 1-51.
29. Bergert FW, Braun M, Clarius H, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J et al. Hausärztliche Leitlinie kardiovaskuläre Prävention [online]. 02.08.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: [http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LLHessen-DEGAM-kardio\\_Praev\\_v1-00-2011-08-04\\_fin-2011-09-13.pdf](http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LLHessen-DEGAM-kardio_Praev_v1-00-2011-08-04_fin-2011-09-13.pdf)
30. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. *Brustschmerz*. Düsseldorf: Omikron Publishing; 2011. (DEGAM-Leitlinien; Band 15). URL: [http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung\\_Brustschmerz.pdf](http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung_Brustschmerz.pdf).
31. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: chronische KHK; Modul medikamentöse Therapie; Langfassung; Version 1.1; aktualisiertes Kapitel 11 der 1. Auflage der Langfassung der NVL Chronische KHK von Juni 2006 [online]. 12.2011 [Zugriff: 11.12.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-2auflage-kapitel11-1.1.pdf>.
32. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569-2619.
33. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-1701.
34. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.
35. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.

36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN Publications; Band 93). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
37. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4): e362-e425.
38. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 126(7): 875-910.
39. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471.
40. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(23): 2610-2642.
41. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124(23): 2574-2609.
42. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease (2011 update): a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124(23): 2458-2473.
43. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update; a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12): 1404-1423

44. Berent R, Von Duvillard SP, Crouse SF, Sinzinger H, Green JS, Schmid P. Resistance training dose response in combined endurance-resistance training in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(10): 1527-1533.
45. Cossette S, Frasure-Smith N, Dupuis J, Juneau M, Guertin MC. Randomized controlled trial of tailored nursing interventions to improve cardiac rehabilitation enrollment. *Nurs Res* 2012; 61(2): 111-120.
46. Rinfret S, Rodes-Cabau J, Bagur R, Dery JP, Dorais M, Larose E et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; 99(8): 562-569.
47. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98(8): 637-644.
48. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD008895.
49. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD001800.
50. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162(4): 571-584.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel) [online]. 12.02.2011 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-237/AM-RL-II-Life%20style-2011-02-12.pdf>.
52. MSD Sharp & Dohme. Tredaptive (Nikotinsäure/Laropiprant): Rote-Hand-Brief [online]. 21.01.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130121.pdf>.
53. Novartis. Aliskiren-haltige Arzneimittel: Rote-Hand-Brief [online]. 27.02.2012 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120227.pdf>.
54. Medicines Company. Mitteilung an medizinische Fachkräfte bzgl. der zugelassenen Dosierung Angiox (Bivalirudin) für die perkutane Koronarintervention (PCI) anlässlich der Berichte über die unsachgemäße Verwendung [online]. 07.01.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130108.pdf>.

55. Otsuka Pharmaceutical Europe. Pletaf (Cilostazol): Rote Hand-Brief [online]. 01.05.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130501.pdf>.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A09-02 [online]. 11.07.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 89). URL: [https://www.iqwig.de/download/A09-02\\_Abschlussbericht\\_Prasugrel\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf).
58. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. UAW-News International: ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod im Zusammenhang mit Domperidon. Dtsch Arztebl 2012; 109(35-36): A1779, A2.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko: Rapid Report; Auftrag N12-01; Version 1.1 [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 138). URL: [https://www.iqwig.de/download/N12-01\\_Rapid-Report\\_Version\\_1-1\\_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf](https://www.iqwig.de/download/N12-01_Rapid-Report_Version_1-1_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf).
60. Chang K, Koh YS, Jeong SH, Lee JM, Her SH, Park HJ et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary bifurcation disease in the drug-eluting stent era. Heart 2012; 98(10): 799-805.
61. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, Den Heijer P et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2011; 364(11): 1016-1026.
62. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. J Am Coll Cardiol 2013; 61(3): 282-294.
63. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation 2010; 122(10): 949-957.
64. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013; 381(9867): 629-638.



65. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1718-1727.
66. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164(2): 243-250.
67. Vieira RD, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Pereira AC, Rezende PC et al. Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Circulation* 2012; 126(11 Suppl 1): S158-S163.
68. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1426-1432.
69. Flather M, Rhee JW, Boothroyd DB, Boersma E, Brooks MM, Carrie D et al. The effect of age on outcomes of coronary artery bypass surgery compared with balloon angioplasty or bare-metal stent implantation among patients with multivessel coronary disease: a collaborative analysis of individual patient data from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2150-2157.
70. Johnman C, Mackay DF, Oldroyd KG, Pell JP. Quality of life following percutaneous coronary interventions in octogenarians: a systematic review. *Heart* 2013; 99(11): 779-784.
71. Cao C, Manganas C, Bannon P, Vallely M, Yan TD. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(3): 738-747.
72. Jang JS, Choi KN, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK et al. Meta-analysis of three randomized trials and nine observational studies comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(10): 1411-1418.
73. Jiang WB, Zhao W, Huang H, Li CL, Zhang JH, Wang Y et al. Meta-analysis of effectiveness of first-generation drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1764-1772.
74. Yan TD, Padang R, Poh C, Cao C, Wilson MK, Bannon PG et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(5): 1134-1144.
75. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels: a prospective randomised clinical trial; the PICCOLETO study. *Heart* 2010; 96(16): 1291-1296.

76. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): 2473-2480.
77. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1377-1382.
78. Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(16): 1338-1342.
79. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 461-467.
80. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013; 99(5): 327-333.
81. Alli OO, Teirstein PS, Satler L, Sketch MH Jr, Popma JJ, Mauri L et al. Five-year follow-up of the Sirolimus-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for Bare Metal In-Stent Restenosis (SISR) trial. *Am Heart J* 2012; 163(3): 438-445.
82. Applegate RJ, Yaqub M, Hermiller JB, Sood P, Yu S, Doostzadeh J et al. Long-term (three-year) safety and efficacy of everolimus-eluting stents compared to paclitaxel-eluting stents (from the SPIRIT III Trial). *Am J Cardiol* 2011; 107(6): 833-840.
83. Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, Wieczorek A, Laugwitz KL, Hadamitzky M et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(13): 1325-1331.
84. Carrié D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1371-1376.
85. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.

86. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN et al. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials with clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(13): 1140-1147.
87. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012; 125(10): 1246-1255.
88. Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K et al. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). *Circulation* 2012; 126(10): 1225-1236.
89. Lee CW, Park DW, Seung KB, Kim PJ, Park HJ, Kim WJ et al. Comparison of dual drug-eluting Cilotax stent and paclitaxel-eluting Taxus Liberte stent in native coronary artery lesions. *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 990-994.
90. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2011; 378(9796): 1071-1078.
91. Raber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation* 2011; 123(24): 2819-2828.
92. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852): 1482-1490.
93. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(1): 19-25.
94. Tada T, Byrne RA, Cassese S, King L, Schulz S, Mehilli J et al. Comparative efficacy of 2 zotarolimus-eluting stent generations: resolute versus endeavor stents in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(1): 80-86.
95. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(9): 793-799.

96. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(15): 1569-1577.
97. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125(23): 2873-2891.
98. Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Fusaro M, Kastrati A. Two zotarolimus-eluting stent generations: a meta-analysis of 12 randomised trials versus other limus-eluting stents and an adjusted indirect comparison. *Heart* 2012; 98(22): 1632-1640.
99. Farooq V, Vranckx P, Mauri L, Cutlip DE, Belardi J, Silber S et al. Impact of overlapping newer generation drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes: pooled analysis of five trials from the international Global RESOLUTE Program. *Heart* 2013; 99(9): 626-633.
100. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9824): 1393-1402.
101. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013; 165(2): 241-250.
102. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 312-319.
103. Wallace EL, Abdel-Latif A, Charnigo R, Moliterno DJ, Brodie B, Matnani R et al. Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109(7): 932-940.
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 05.09.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
105. Thiele RH, Poiri NC, Scalzo DC, Nemergut EC. Speed, accuracy, and confidence in Google, Ovid, PubMed, and UpToDate: results of a randomised trial. *Postgrad Med J* 2010; 86(1018): 459-465.
106. Prorok JC, Iserman EC, Wilczynski NL, Haynes RB. The quality, breadth, and timeliness of content updating vary substantially for 10 online medical texts: an analytic survey. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(12): 1289-1295.
107. Banzi R, Cinquini M, Liberati A, Moschetti I, Pecoraro V, Tagliabue L et al. Speed of updating online evidence based point of care summaries: prospective cohort analysis. *BMJ* 2011; 343: d5856.

108. Addison J, Whitcombe J, William Glover S. How doctors make use of online, point-of-care clinical decision support systems: a case study of UpToDate. *Health Info Libr J* 2013; 30(1): 13-22.
109. Gorenai V, Schönermark MP, Hagen A. Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen [online]. 2009 [Zugriff: 18.03.2014]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 90). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta251\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta251_bericht_de.pdf).
110. Glaeske G, Schicktanz C. BARMER GEK Arzneimittelreport 2013: Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2011 bis 2012. Siegburg: Asgard Verlagsservice; 2013. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 20). URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2013/130611-Arzneimittelreport/teaserlink-PDF-Arzneimittelreport-2013.property=Data.pdf>.
111. Berendes A, Münscher C, Potthoff F. Disease Management Programm Koronare Herzkrankheit (KHK) der IKK Classic in der Region Thüringen: Evaluationsbericht zum 31.03.2013; Berichtszeitraum 2. Halbjahr 2004 - 2. Halbjahr 2011 [online]. 31.03.2013 [Zugriff: 15.11.2013]. URL: [http://www.ikk-classic.de/uploads/tx\\_movelevatorikkbooklet/IKK\\_classic\\_Thuringen\\_KHK\\_Evaluationskurzbericht\\_31.03.2013.pdf](http://www.ikk-classic.de/uploads/tx_movelevatorikkbooklet/IKK_classic_Thuringen_KHK_Evaluationskurzbericht_31.03.2013.pdf).
112. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1909-1917.
113. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, Charnigo RJ, Berger PB, Topol EJ. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(1): e004564.
114. Tarnawski AS. Clopidogrel and proton pump inhibitors: where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18(18): 2161-2171.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011; 124(11): 1239-1249.
116. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2011; 40(6): 477-491.
117. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK et al. Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups. *Radiology* 2013; 267(2): 387-395.

118. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, De Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12): 1240-1249.
119. Røysland R, Bonaca MP, Omland T, Sabatine M, Murphy SA, Scirica BM et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2012; 98(10): 786-791.
120. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaki T et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160(3): 543-551.
121. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1877-1886.
122. D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, Moretti C, Omede P, Sciuto F et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart* 2012; 98(12): 914-919.
123. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012; 98(8): 615-622.
124. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* 2012; 126(23): 2705-2712.
125. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c6273.
126. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015-2026.
127. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthae-pin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: e8707.
128. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(9): 686-694.

129. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(10): 1024-1033.
130. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 524-532.
131. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(12): 1359-1366.
132. Guiraud T, Granger R, Gremeaux V, Bousquet M, Richard L, Soukarié L et al. Telephone support oriented by accelerometric measurements enhances adherence to physical activity recommendations in noncompliant patients after a cardiac rehabilitation program. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(12): 2141-2147.
133. Smith KM, McKelvie RS, Thorpe KE, Arthur HM. Six-year follow-up of a randomised controlled trial examining hospital versus home-based exercise training after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2011; 97(14): 1169-1174.
134. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(12): 1225-1233.
135. Lau HL, Kwong JS, Yeung F, Chau PH, Woo J. Yoga for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD009506.
136. Andreeva VA, Galan P, Torres M, Julia C, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Supplementation with B vitamins or n-3 fatty acids and depressive symptoms in cardiovascular disease survivors: ancillary findings from the SUPPLEMENTATION WITH FOLATE, VITAMINS B-6 AND B-12 AND/OR OMEGA-3 FATTY ACIDS (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(1): 208-214.
137. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(12): 1053-1063.
138. Davidson KW, Bigger JT, Burg MM, Carney RM, Chaplin WF, Czajkowski S et al. Centralized, stepped, patient preference-based treatment for patients with post-acute coronary syndrome depression: CODIACS vanguard randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(11): 997-1004.
139. Giltay EJ, Geleijnse JM, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1442-1450.

140. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011; 171(2): 134-140.
141. Kronish IM, Rieckmann N, Burg MM, Edmondson D, Schwartz JE, Davidson KW. The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: findings from the COPES trial. *Am Heart J* 2012; 164(4): 524-529.
142. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD008012.
143. Gellis ZD, Kang-Yi C. Meta-analysis of the effect of cardiac rehabilitation interventions on depression outcomes in adults 64 years of age and older. *Am J Cardiol* 2012; 110(9): 1219-1224.
144. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 972-979.
145. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD002902.
146. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376(9756): 1916-1922.
147. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, Masters RG, Mesana TG, Le May MR et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(4): 1284-1290.
148. Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2012; 125(16): 1979-1987.
149. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
150. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172(12): 909-919.



151. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.
152. Berent R, Auer J, Franklin B, Schmid P, Von Duvillard SP. Platelet response to aspirin 50 and 100 mg in patients with coronary heart disease over a five-year period. *Am J Cardiol* 2011; 108(5): 644-650.
153. Cornel JH, Becker RC, Goodman SG, Husted S, Katus H, Santoso A et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes: insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012; 164(3): 334-342.
154. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125(8): 978-986.
155. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012; 308(17): 1785-1794.
156. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012; 125(3): 505-513.
157. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15): 1340-1348.
158. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study. *Circulation* 2013; 127(6): 673-680.
159. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. *Circulation* 2010; 122(25): 2680-2687.
160. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9-19.

161. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124(10): 1132-1137.
162. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305(11): 1097-1105.
163. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122(21): 2131-2141.
164. Suh JW, Lee SP, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK et al. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(3): 280-289.
165. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24): 2159-2164.
166. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125(16): 2015-2026.
167. Veeger NJ, Zijlstra F, Hillege HL, Van der Meer J. Fourteen-year follow-up from CABADAS: vitamin K antagonists or dipyridamole not superior to aspirin. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(5): 1515-1521.
168. Berger JS, Sallum RH, Katona B, Maya J, Ranganathan G, Xu Y et al. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am Heart J* 2012; 164(2): 153-162.
169. Focks JJ, Brouwer MA, Van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome; a systematic review. *Heart* 2013; 99(8): 520-527.
170. Friedland SN, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109(10): 1397-1404.

171. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012; 57(5): 1304-1313.
172. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(20): 1537-1545.
173. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD005158.
174. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122(18): 1789-1796.
175. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL et al. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA* 2013; 309(12): 1241-1250.
176. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 404-410.
177. Lansky AJ, Brar SS, Yaqub M, Sood P, Applegate RJ, Lazar D et al. Impact of routine angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in the SPIRIT III randomized trial at three years. *Am J Cardiol* 2012; 110(1): 21-29.
178. DeVon HA, Rankin SH, Paul SM, Ochs AL. The Know & Go! program improves knowledge for patients with coronary heart disease in pilot testing. *Heart Lung* 2010; 39(6 Suppl): S23-S33.
179. Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330(7501): 1179.
180. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
181. Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W. Kritische Bewertung von Leitlinien. In: Kunz R (Ed). *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2000. S. 156-176.

## **Anhang A – Suchstrategien**

### **Recherche in Leitliniendatenbanken**

Folgende Suchbegriffe wurden für die Freitextsuche in der Leitliniendatenbank der AWMF verwendet:

- Angina pectoris
- Koronare Herzkrankheit
- KHK

Die Internetseiten aller übrigen Leitlinienanbieter (siehe Anhang B) wurden hinsichtlich des Krankheitsbilds durchgesehen:

- coronary heart disease
- CHD
- coronary artery disease
- CAD
- ischemic heart disease
- ischaemic heart disease
- coronary ischemia
- coronary ischaemia

Recherche in der bibliografischen Datenbanken **PubMed**

**Suchoberfläche: NLM**

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Haynes [179] – Strategy „maximise specificity“
- Systematic Review: Wong [180] – High specificity strategy (es wurden leichte Adaptionen zur Anwendung auf die PubMed Oberfläche vorgenommen)

Search	Query
#3	Search "Cardiovascular Diseases"[Mesh:NoExp]
#4	Search "Angina Pectoris"[MeSH]
#5	Search "Myocardial Infarction"[MeSH]
#6	Search "Coronary Disease"[Mesh]
#7	Search (cardiovascular disease*[tiab] OR "acute coronary syndrome"[tiab] OR "coronary heart disease"[tiab] OR "coronary artery disease"[tiab] OR unstable angina[tiab] OR stable angina[tiab] OR acute angina[tiab] OR angina pectoris[tiab] OR myocardial infarction*[tiab])
#8	Search #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	Search (Therapy/Narrow[filter]) AND (#8)
#10	Search "cochrane database syst rev"[Journal]
#11	Search "meta analysis"[Publication Type]
#12	Search search[tiab] or medline[tiab] or systematic review[tiab]
#13	Search #10 or #11 or #12
#14	Search #8 and #13
#15	Search (#9 or #14) AND ("2010/08/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])
#16	Search #15 AND Core clinical journals[sb]
#17	Search "cochrane database syst rev"[Journal] AND #15
#18	Search #16 or #17

## **Anhang B – Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken**

Bei ausgewählten Leitliniendatenbanken und fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern wurde nach aktuellen Leitlinien für KHK recherchiert.

### **Ausgewählte Leitliniendatenbanken**

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), DE

### **Ausgewählte fachübergreifende Leitlinienanbieter**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), DE

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK

Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL), DE

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), UK

### **Ausgewählte fachspezifische Leitlinienanbieter**

American College of Cardiology (ACC), US

American Heart Association (AHA), US

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), DE

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK), DE

European Society of Cardiology (ESC), EU

## Anhang C – Klassifikationssysteme der eingeschlossenen Leitlinien

### Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [28]

Kategorien zur Evidenz	
Stufe	Erläuterung
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Meta-Analysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Meta-Analysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

### Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [30]

#### Einteilung der Evidenzstärke (level of evidence, Übersetzung in Anlehnung an ÄZQ [181])

Grad	Evidenztyp
Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht experimentellen deskriptiven Studie (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

#### Stufen der Empfehlung

Stufe	Erläuterung
A	Beruhend auf den Graden Ia und Ib des Evidenztyps, d. h. die Empfehlung stützt sich auf Veröffentlichungen guter Qualität, die mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie enthalten.
B	Beruhend auf den Graden IIa, IIb und III des Evidenztyps; d. h. die Empfehlung stützt sich auf gut angelegte, nicht randomisierte, klinische Studien.
C	Beruhend auf Evidenzgrad IV, d. h. die Empfehlung leitet sich ab aus Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Die Stufe C weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

**Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [30]**

**Codierung der Fragestellung**

<b>Code</b>	<b>Fragestellung</b>
T	Therapie – Prävention
K	Kausalität / Ätiologie – Risikofaktoren – Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation – Differentialdiagnose

**Codierung der Empfehlungsstärke**

<b>Code</b>	<b>Empfehlungsstärke</b>
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
C	niedrige Empfehlungsstärke



## Nationale VersorgungsLeitlinien [31]

### Evidenzklassifizierung der NVL KHK

Evidenzgrad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1+	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
2++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

### Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll  soll nicht	positiv ↑↑ negativ ↓↓
B	Empfehlung	sollte  sollte nicht	positiv ↑ negativ ↓
C	offen	kann	↔

### European Society of Cardiology [32-35]

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and / or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended / is indicated
Class II	Conflicting evidence and / or a divergence of opinion about the usefulness / efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence / opinion is in favour of usefulness / efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness / efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful / effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

### Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and / or small studies, retrospective studies, registries.

### Scottish Intercollegiate Guidelines Network [36]

#### Key to evidence statements and grades of recommendations

Levels of evidence	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

### Grades of recommendation

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
Good Practice Point	
√	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**American College of Cardiology Foundation / American Heart Association [37-42]**

**Classification of Recommendation and Level of Evidence**

	<b>Class I</b> Benefit >>> Risk Procedure / Treatment <b>SHOULD</b> be performed / administered	<b>Class IIa</b> Benefit >> Risk Additional studies with focused objectives needed It IS REASONABLE to perform procedure / administer treatment	<b>Class IIb</b> Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives are needed; additional registry data would be helpful Procedure / treatment <b>MAY BE</b> <b>CONSIDERED</b>	<b>Class III</b> No Benefit Or Class III Harm  Procedure / Treatment Test  COR III No Benefit Not Helpful No proven Benefit  COR III Harm Excess Cost w / o Benefit or Harmful Harmful to Patients
<b>Level A</b> Multiple populations evaluated Data derived from multiple randomized clinical trials or meta- analyses	Recommendation that procedure or treatment is useful / effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful / effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	Recommendation's useful / efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta- analyses	Recommendation that procedure or treatment is not useful / effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
<b>Level B</b> Limited populations evaluated Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies	Recommendation that procedure or treatment is useful / effective evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful / effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	Recommendation's useful / efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	Recommendation that procedure or treatment is not useful / effective and may be harmful Sufficient evidence from single randomized trial or nonrandomized studies

(Fortsetzung)

**Classification of Recommendation and Level of Evidence (Forts.)**

	<b>Class I</b>	<b>Class IIa</b>	<b>Class IIb</b>	<b>Class III</b>	
<b>Level C</b> Very limited populations evaluated Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	Recommendation that procedure or treatment is useful / effective Only expert opinion, case studies, or standard of care	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful / effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	Recommendation's useful / efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	Recommendation that procedure or treatment is not useful / effective and may be harmful Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	
Suggested phrases for writing recommendations	Should Is recommended Is useful / effective / beneficial	Is reasonable Can be useful / effective / beneficial Is probably recommended or indicated	May / might be considered May / might be reasonable Usefulness / effectiveness is unknown / unclear / uncertain or not established	COR III no Benefit Is not recommended Is not indicated	COR III Harm Potentially harmful causes harm associated with excess morbidity / mortality should not be performed / administered other
Comparative effectiveness phrases	Treatment / strategy A is recommended / indicated in preference to treatment B Treatment A should be chosen over treatment B	Treatment / strategy A is probably recommended / indicated in preference to treatment B  It is reasonable to choose treatment A over treatment B		Should not be performed / administered other Is not useful / beneficial / effective	

**American Heart Association [43]****Classification and Level of Evidence**

<b>Classification and Level of Evidence</b>	<b>Strength of Evidence</b>
<b>Classification</b>	
Class I	Intervention is useful and effective
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class III	Procedure/test not helpful or treatment has no proven benefit Procedure/test excess cost without benefit or harmful or treatment harmful to patients
<b>Level of Evidence</b>	
A	Sufficient evidence from multiple randomized trials
B	Limited evidence from single randomized trial or other nonrandomized studies
C	Based on expert opinion, case studies, or standard of care

## **Anhang D – Nach Sichtung eingeschlossene Informationen**

### **Anhang D.1 Eingeschlossene Leitlinien**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Arzneiverordnung in der Praxis 2012; 39(Sonderheft 1): 1-51.

Bergert FW, Braun M, Clarius H, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J et al. Hausärztliche Leitlinie kardiovaskuläre Prävention [online]. 02.08.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: [http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LLHessen-DEGAM-kardio\\_Praev\\_v1-00-2011-08-04\\_fin-2011-09-13.pdf](http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LLHessen-DEGAM-kardio_Praev_v1-00-2011-08-04_fin-2011-09-13.pdf).

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: chronische KHK; Modul medikamentöse Therapie; Langfassung; Version 1.1; aktualisiertes Kapitel 11 der 1. Auflage der Langfassung der NVL Chronische KHK von Juni 2006 [online]. 12.2011 [Zugriff: 11.12.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-2auflage-kapitel11-1.1.pdf>.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Brustschmerz. Düsseldorf: Omikron Publishing; 2011. (DEGAM-Leitlinien; Band 15). URL: [http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung\\_Brustschmerz.pdf](http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung_Brustschmerz.pdf).

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.

Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(23): 2610-2642.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 126(7): 875-910.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124(23): 2574-2609.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update; a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12): 1404-1423

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4): e362-e425.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-1701.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN Publications; Band 93). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.

Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease (2011 update): a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124(23): 2458-2473.

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569-2619.

## **Anhang D.2 Eingeschlossene Schadensmeldungen**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. UAW-News International: ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod im Zusammenhang mit Domperidon. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(35-36): A1779, A2.

Medicines Company. Mitteilung an medizinische Fachkräfte bzgl. der zugelassenen Dosierung Angiox (Bivalirudin) für die perkutane Koronarintervention (PCI) anlässlich der Berichte über die unsachgemäße Verwendung [online]. 07.01.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130108.pdf>.



MSD Sharp & Dohme. Tredaptive (Nikotinsäure/Laropiprant): Rote-Hand-Brief [online]. 21.01.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130121.pdf>.

Novartis. Aliskiren-haltige Arzneimittel: Rote-Hand-Brief [online]. 27.02.2012 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120227.pdf>.

Otsuka Pharmaceutical Europe. Pletaf (Cilostazol): Rote Hand-Brief [online]. 01.05.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130501.pdf>.

### **Anhang D.3 Eingeschlossene Informationen der Arzneimittelrichtlinie**

Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel) [online]. 12.02.2011 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-237/AM-RL-II-Life%20style-2011-02-12.pdf>.

### **Anhang D.4 Eingeschlossene Nutzenbewertungen des IQWiG**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A09-02 (Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom): Auftrag A11-21 [online]. 07.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 101). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-21\\_Addendum\\_zum\\_Auftrag\\_A09-02\\_Prasugrel\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-21_Addendum_zum_Auftrag_A09-02_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko: Rapid Report; Auftrag N12-01; Version 1.1 [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 138). URL: [https://www.iqwig.de/download/N12-01\\_Rapid-Report\\_Version\\_1-1\\_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf](https://www.iqwig.de/download/N12-01_Rapid-Report_Version_1-1_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A09-02 [online]. 11.07.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 89). URL: [https://www.iqwig.de/download/A09-02\\_Abschlussbericht\\_Prasugrel\\_bei\\_akutem\\_Koronarsyndrom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf).

## **Anhang D.5 Eingeschlossene Studien**

### **RCT zur Diagnostik**

Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011; 124(11): 1239-1249.

### **RCT zur Therapieplanung**

Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, De Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12): 1240-1249.

Røysland R, Bonaca MP, Omland T, Sabatine M, Murphy SA, Scirica BM et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2012; 98(10): 786-791.

### **RCT zur Ernährungsberatung**

Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* 2012; 126(23): 2705-2712.

Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Herberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c6273.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015-2026.

Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: e8707.

### **RCT zur Raucherberatung**

Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 524-532.

### **RCT zu körperlichen Aktivitäten**

Guiraud T, Granger R, Gremaux V, Bousquet M, Richard L, Soukarié L et al. Telephone support oriented by accelerometric measurements enhances adherence to physical activity recommendations in noncompliant patients after a cardiac rehabilitation program. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(12): 2141-2147.

Smith KM, McKelvie RS, Thorpe KE, Arthur HM. Six-year follow-up of a randomised controlled trial examining hospital versus home-based exercise training after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2011; 97(14): 1169-1174.

### **RCT zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung**

Andreeva VA, Galan P, Torres M, Julia C, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Supplementation with B vitamins or n-3 fatty acids and depressive symptoms in cardiovascular disease survivors: ancillary findings from the SUPplementation with FOLate, vitamins B-6 and B-12 and/or OMega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(1): 208-214.

Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(12): 1053-1063.

Davidson KW, Bigger JT, Burg MM, Carney RM, Chaplin WF, Czajkowski S et al. Centralized, stepped, patient preference-based treatment for patients with post-acute coronary syndrome depression: CODIACS vanguard randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(11): 997-1004.

Giltay EJ, Geleijnse JM, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1442-1450.

Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011; 171(2): 134-140.

Kronish IM, Rieckmann N, Burg MM, Edmondson D, Schwartz JE, Davidson KW. The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: findings from the COPES trial. *Am Heart J* 2012; 164(4): 524-529.

### **RCT zu HMG-CoA-Reduktase Hemmern (Statinen) und weiteren Lipidsenkern**

Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376(9756): 1916-1922.

Kulik A, Voisine P, Mathieu P, Masters RG, Mesana TG, Le May MR et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(4): 1284-1290.

Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2012; 125(16): 1979-1987.

### **RCT zu Thrombozytenaggregationshemmern / Antikoagulanzen**

Berent R, Auer J, Franklin B, Schmid P, Von Duvillard SP. Platelet response to aspirin 50 and 100 mg in patients with coronary heart disease over a five-year period. *Am J Cardiol* 2011; 108(5): 644-650.

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1909-1917.

Cornel JH, Becker RC, Goodman SG, Husted S, Katus H, Santoso A et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes: insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012; 164(3): 334-342.

Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125(8): 978-986.

Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012; 308(17): 1785-1794.

Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012; 125(3): 505-513.

Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15): 1340-1348.

Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study. *Circulation* 2013; 127(6): 673-680.

Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. *Circulation* 2010; 122(25): 2680-2687.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9-19.

Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124(10): 1132-1137.

Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305(11): 1097-1105.

Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122(21): 2131-2141.

Suh JW, Lee SP, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK et al. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(3): 280-289.

Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24): 2159-2164.

Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125(16): 2015-2026.

Veeger NJ, Zijlstra F, Hillege HL, Van der Meer J. Fourteen-year follow-up from CABADAS: vitamin K antagonists or dipyridamole not superior to aspirin. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(5): 1515-1521.

### **RCT zu weiteren Medikamenten**

Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL et al. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA* 2013; 309(12): 1241-1250.

Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 404-410.

Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122(18): 1789-1796.

### **RCT zur Koronarangiografie**

Lansky AJ, Brar SS, Yaqub M, Sood P, Applegate RJ, Lazar D et al. Impact of routine angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in the SPIRIT III randomized trial at three years. *Am J Cardiol* 2012; 110(1): 21-29.

### **RCT zu PCI und CABG**

Chang K, Koh YS, Jeong SH, Lee JM, Her SH, Park HJ et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary bifurcation disease in the drug-eluting stent era. *Heart* 2012; 98(10): 799-805.

Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, Den Heijer P et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2011; 364(11): 1016-1026.

Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(3): 282-294.

Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122(10): 949-957.

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867): 629-638.

Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1718-1727.

Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164(2): 243-250.

Vieira RD, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Pereira AC, Rezende PC et al. Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Circulation* 2012; 126(11 Suppl 1): S158-S163.

### **RCT zu beschichteten Ballonkathetern**

Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 461-467.

Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels: a prospective randomised clinical trial; the PICCOLETO study. *Heart* 2010; 96(16): 1291-1296.

Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): 2473-2480.

Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1377-1382.

Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(16): 1338-1342.

### **RCT zu Stents**

Alli OO, Teirstein PS, Satler L, Sketch MH Jr, Popma JJ, Mauri L et al. Five-year follow-up of the Sirolimus-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for Bare Metal In-Stent Restenosis (SISR) trial. *Am Heart J* 2012; 163(3): 438-445.

Applegate RJ, Yaqub M, Hermiller JB, Sood P, Yu S, Doostzadeh J et al. Long-term (three-year) safety and efficacy of everolimus-eluting stents compared to paclitaxel-eluting stents (from the SPIRIT III Trial). *Am J Cardiol* 2011; 107(6): 833-840.

Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, Wiczorek A, Laugwitz KL, Hadamitzky M et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(13): 1325-1331.

Carrié D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R et al. A multicenter randomized trial comparing amphillimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1371-1376.

De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.

Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN et al. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials with clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(13): 1140-1147.

Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012; 125(10): 1246-1255.

Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K et al. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). *Circulation* 2012; 126(10): 1225-1236.

Lee CW, Park DW, Seung KB, Kim PJ, Park HJ, Kim WJ et al. Comparison of dual drug-eluting Cilotax stent and paclitaxel-eluting Taxus Liberte stent in native coronary artery lesions. *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 990-994.

Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2011; 378(9796): 1071-1078.

Raber L, Wohlgend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation* 2011; 123(24): 2819-2828.

Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852): 1482-1490.

Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(1): 19-25.

Tada T, Byrne RA, Cassese S, King L, Schulz S, Mehilli J et al. Comparative efficacy of 2 zotarolimus-eluting stent generations: resolute versus endeavor stents in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(1): 80-86.

Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(9): 793-799.

### **RCT zur Rehabilitation**

Cossette S, Frasure-Smith N, Dupuis J, Juneau M, Guertin MC. Randomized controlled trial of tailored nursing interventions to improve cardiac rehabilitation enrollment. *Nurs Res* 2012; 61(2): 111-120.



Rinfret S, Rodes-Cabau J, Bagur R, Dery JP, Dorais M, Larose E et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; 99(8): 562-569.

### **RCT zu Schulungen**

DeVon HA, Rankin SH, Paul SM, Ochs AL. The Know & Go! program improves knowledge for patients with coronary heart disease in pilot testing. *Heart Lung* 2010; 39(6 Suppl): S23-S33.

## **Anhang D.6 Eingeschlossene systematische Übersichten**

### **Systematische Übersichten zur Diagnostik**

Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2011; 40(6): 477-491.

Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK et al. Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups. *Radiology* 2013; 267(2): 387-395.

### **Systematische Übersichten zur Therapieplanung**

Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaki T et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160(3): 543-551.

Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1877-1886.

D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, Moretti C, Omede P, Sciuto F et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart* 2012; 98(12): 914-919.

Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012; 98(8): 615-622.

### **Systematische Übersichten zur Ernährungsberatung**

Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(9): 686-694.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(10): 1024-1033.

### **Systematische Übersichten zur Raucherberatung**

Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(12): 1359-1366.

### **Systematische Übersichten zu körperlichen Aktivitäten**

Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(12): 1225-1233.

Lau HL, Kwong JS, Yeung F, Chau PH, Woo J. Yoga for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD009506.

### **Systematische Übersichten zur psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Betreuung**

Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD008012.

Gellis ZD, Kang-Yi C. Meta-analysis of the effect of cardiac rehabilitation interventions on depression outcomes in adults 64 years of age and older. *Am J Cardiol* 2012; 110(9): 1219-1224.

Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 972-979.

Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD002902.

### **Systematische Übersichten zu HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statinen) und weiteren Lipidsenkern**

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.

Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172(12): 909-919.

### **Systematische Übersichten zu Thrombozytenaggregationshemmern / Antikoagulantien**

Berger JS, Sallum RH, Katona B, Maya J, Ranganathan G, Xu Y et al. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am Heart J* 2012; 164(2): 153-162.

Focks JJ, Brouwer MA, Van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome; a systematic review. *Heart* 2013; 99(8): 520-527.

Friedland SN, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109(10): 1397-1404.

Gerson LB, McMahan D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012; 57(5): 1304-1313.

Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(20): 1537-1545.

Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD005158.

### **Systematische Übersichten zu PCI und CABG**

Cao C, Manganas C, Bannon P, Valley M, Yan TD. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(3): 738-747.

Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1426-1432.

Flather M, Rhee JW, Boothroyd DB, Boersma E, Brooks MM, Carrie D et al. The effect of age on outcomes of coronary artery bypass surgery compared with balloon angioplasty or bare-metal stent implantation among patients with multivessel coronary disease: a collaborative analysis of individual patient data from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2150-2157.

Jang JS, Choi KN, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK et al. Meta-analysis of three randomized trials and nine observational studies comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(10): 1411-1418.

Jiang WB, Zhao W, Huang H, Li CL, Zhang JH, Wang Y et al. Meta-analysis of effectiveness of first-generation drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1764-1772.

Johnman C, Mackay DF, Oldroyd KG, Pell JP. Quality of life following percutaneous coronary interventions in octogenarians: a systematic review. *Heart* 2013; 99(11): 779-784.

Yan TD, Padang R, Poh C, Cao C, Wilson MK, Bannon PG et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(5): 1134-1144.

### **Systematische Übersichten zu beschichteten Ballonkathetern**

Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013; 99(5): 327-333.

### **Systematische Übersichten zu Stents**

Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(15): 1569-1577.

Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125(23): 2873-2891.

Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Fusaro M, Kastrati A. Two zotarolimus-eluting stent generations: a meta-analysis of 12 randomised trials versus other limus-eluting stents and an adjusted indirect comparison. *Heart* 2012; 98(22): 1632-1640.

Farooq V, Vranckx P, Mauri L, Cutlip DE, Belardi J, Silber S et al. Impact of overlapping newer generation drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes: pooled analysis of five trials from the international Global RESOLUTE Program. *Heart* 2013; 99(9): 626-633.

Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9824): 1393-1402.

Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013; 165(2): 241-250.

Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 312-319.

Wallace EL, Abdel-Latif A, Charnigo R, Moliterno DJ, Brodie B, Matnani R et al. Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109(7): 932-940.

### **Systematische Übersichten zur Rehabilitation**

Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD008895.

Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; (7): CD001800.

## **Anhang E – Nach Sichtung ausgeschlossene Informationen**

### **Anhang E.1 Ausgeschlossene Leitlinien**

#### ***Nicht E1***

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit („Raucherentwöhnung“). Arzneiverordnung in der Praxis 2010; 37(Sonderheft 2): 1-27.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2010; 122(25): e584-e636.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotics: indication and management; a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN Publications; Band 129). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf>.

#### ***Nicht E2***

1. Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I et al. Deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock: Diagnose, Monitoring und Therapie“. Kardiologie 2011; 5(3): 166-224.

#### ***Nicht E4***

1. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 122(4): 406-441.
2. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "Boxed Warning"; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Circulation 2010; 122(5): 537-557.
3. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 2010; 121(22): 2462-2508.
4. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 2010; 121(22): 2509-2543.

### **Nicht E8**

1. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010 122(24): 2619-2633.
2. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J et al. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologie* 2012; 6(2): 105-125.
3. National Clinical Guidelines Centre. Stable angina: full guideline [online]. 07.2011 [Zugriff: 16.06.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf>.

### **Nicht E9**

1. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DR, Cross JT Jr, Drozda JP Jr et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation* 2013; 127(9): 1052-1089.
2. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen KU. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Kardiologie* 2010; 4(5): 353-364.
3. Gawaz M, Geisler T. Update orale Plättchenhemmer: Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2012; 6(3): 195-209.
4. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen: Positionspapier. *Kardiologie* 2010; 4(5): 365-374.
5. Klein HH, Krämer A, Pieske BM, Trappe HJ, De Vries H. Fahreignung bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Kardiologie* 2010; 4(6): 441-473.
6. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D et al. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie: Update 2013. *Kardiologie* 2013; 7(1): 7-27.
7. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20): 2292-2333.

8. Perings S, Smetak N, Block M, Erdmann E, Haan F, Heusch G et al. Konsensuspapier der Task Force „Brustschmerz-Ambulanz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz-und Kreislaufforschung. *Kardiologie* 2010; 4(3): 208-213.
9. Schächinger V, Naber CK, Kreuzer J, Levenson B, Mudra H, Voelker W. Curriculum Interventionelle Kardiologie. *Kardiologie* 2012; 6(4): 315-323.
10. Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klaus V, Naber C et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der DGK 2011. *Kardiologie* 2011; 5(6): 411-435.
11. Schulte KL, Amendt K, Hoffmann U, Tiefenbacher C, Weiss T, Mudra H et al. Curriculum Interventionelle Therapie der arteriellen Gefäßerkrankungen. *Kardiologie* 2012; 6(5): 375-389.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2551-2567.
13. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CAM, Antman EM, Campbell N et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 2012; 126(24): 2880-2889.

## **Anhang E.2 Ausgeschlossene Schadensmeldungen**

### ***Nicht E2***

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Empfehlungen zum Umgang mit Patienten mit ICD-Elektroden Riata und Riata ST der Firma St. Jude Medical; Referenz-Nr.: 4270/11 und 5563/11 [online]. 22.08.2012 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/Riata\\_Elektroden.html?nn=3495464](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/Riata_Elektroden.html?nn=3495464).
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. FlowMedical PTA-CATH 5,0 x 100 Angioplastiekatheter des Herstellers itm FlowMedical GmbH; Referenz-Nr.: 5873/11 [online]. 28.09.2012 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/Flow\\_Medical\\_PTA.html?nn=3495464](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/Flow_Medical_PTA.html?nn=3495464).



## **Anhang E.3 Ausgeschlossene Nutzenbewertungen des IQWiG**

### ***Nicht E1***

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib bei Hypercholesterinämie: Abschlussbericht; Auftrag A10-02 [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 90). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf).

### ***Nicht E15***

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom: Berichtsplan; Auftrag G09-02; Version 1.0 [online]. 21.02.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G09-02\\_Berichtsplan\\_Kosten-Nutzen-Bewertung\\_von\\_Clopidogrel.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-02_Berichtsplan_Kosten-Nutzen-Bewertung_von_Clopidogrel.pdf).

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler und globaler linksventrikulärer Funktion: Berichtsplan; Auftrag D06-01L [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 18.03.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/D06-01L\\_Berichtsplan\\_PET-PET-CT\\_zu\\_Myokardvitalitaet\\_bei\\_KHK\\_und\\_eingeschraenkter\\_LV\\_Funktion.pdf](https://www.iqwig.de/download/D06-01L_Berichtsplan_PET-PET-CT_zu_Myokardvitalitaet_bei_KHK_und_eingeschraenkter_LV_Funktion.pdf).

## **Anhang E.4 Ausgeschlossene Studien und systematische Übersichten**

### ***Nicht E1***

1. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1326.
2. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013; 127(19): 1948-1956.
3. Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Hercberg S. B vitamin and/or omega-3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Arch Intern Med* 2012; 172(7): 540-547.
4. Arena R, Guazzi M, Briggs PD, Cahalin LP, Myers J, Kaminsky LA et al. Promoting health and wellness in the workplace: a unique opportunity to establish primary and extended secondary cardiovascular risk reduction programs. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(6): 605-617.
5. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012; 110(7): 984-992.

6. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.
7. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255-2267.
8. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(12): 1302-1309.
9. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9808): 2013-2020.
10. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM Jr et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2406-2415.
11. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, Gray A. Very early diagnosis of chest pain by point-of-care testing: comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart* 2012; 98(4): 312-318.
12. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. TheCONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(10): 1181-1189.
13. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(10): 1210-1219.
14. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, Roberts RS, Kuck KH, Gent M et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010; 122(25): 2645-2652.
15. Emberson J, Bennett D, Link E, Parish S, Danesh J, Armitage J et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377(9764): 469-476.
16. Freak-Poli RL, Cumpston M, Peeters A, Clemes SA. Workplace pedometer interventions for increasing physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD009209.

17. Grossi EA, Woo YJ, Patel N, Goldberg JD, Schwartz CF, Subramanian VA et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting and reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation: a prospective multicenter study (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(1): 91-97.
18. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f1325.
19. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD004937.
20. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD002137.
21. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153(12): 800-808.
22. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126(8): 934-941.
23. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Minami K et al. Effects of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling after reperfusion therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2011; 97(10): 817-822.
24. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(6): 572-582.
25. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 440-446.
26. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD006612.
27. Mc Ardle BA, Dowsley TF, DeKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(18): 1828-1837.

28. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1404-1413.
29. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 306(19): 2099-2109.
30. Powers BJ, Danus S, Grubber JM, Olsen MK, Oddone EZ, Bosworth HB. The effectiveness of personalized coronary heart disease and stroke risk communication. *Am Heart J* 2011; 161(4): 673-680.
31. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e2856.
32. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T et al. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD009518.
33. Raatz SK, Rosenberger TA, Johnson LK, Wolters WW, Burr GS, Picklo MJ Sr. Dose-dependent consumption of farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) increases plasma phospholipid n-3 fatty acids differentially. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(2): 282-287.
34. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol* 2012; 110(8): 1092-1099.
35. Rejeski WJ, Brubaker PH, Goff DC Jr, Bearon LB, McClelland JW, Perri MG et al. Translating weight loss and physical activity programs into the community to preserve mobility in older, obese adults in poor cardiovascular health. *Arch Intern Med* 2011; 171(10): 880-886.
36. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P et al. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368(19): 1800-1808.
37. Salvo F, Fourier-Réglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 855-866.
38. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 131-142.
39. Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H. Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with coronary artery disease (from the Kyoto Heart Study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1308-1314.

40. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
41. Tunggal P, Ng FH, Lam KF, Chan FK, Lau YK. Effect of esomeprazole versus famotidine on platelet inhibition by clopidogrel: a double-blind, randomized trial. *Am Heart J* 2011; 162(5): 870-874.
42. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(5): 397-402.
43. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1607-1616.
44. Vodopivec-Jamsek V, De Jongh T, Gurol-Urganci I, Atun R, Car J. Mobile phone messaging for preventive health care. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD007457.
45. Weber M, Bhatt DL, Brennan DM, Hankey GJ, Steinhubl SR, Johnston SC et al. High-sensitivity C-reactive protein and clopidogrel treatment in patients at high risk of cardiovascular events: a substudy from the CHARISMA trial. *Heart* 2011; 97(8): 626-631.
46. Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *Am J Med* 2013; 126(6): 501-508.
47. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9866): 537-545.

### ***Nicht E2***

1. Aasa M, Dellborg M, Herlitz J, Svensson L, Grip L. Risk reduction for cardiac events after primary coronary intervention compared with thrombolysis for acute ST-elevation myocardial infarction (five-year results of the Swedish early decision reperfusion strategy [SWEDES] trial). *Am J Cardiol* 2010; 106(12): 1685-1691.
2. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M, Grip L, Herlitz J, Levin LA et al. Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial. *Am Heart J* 2010; 160(2): 322-328.
3. Ades PA, Savage PD, Lischke S, Toth MJ, Harvey-Berino J, Bunn JY et al. The effect of weight loss and exercise training on flow-mediated dilatation in coronary heart disease: a randomized trial. *Chest* 2011; 140(6): 1420-1427.
4. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 699-708.

5. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Davlouros P, Plakomyti TE, Panagiotou A, Mavronasiou E et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J* 2011; 162(4): 733-739.
6. Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med* 2010; 153(6): 387-395.
7. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9753): 1658-1669.
8. Asthana A, Piper ME, McBride PE, Ward A, Fiore MC, Baker TB et al. Long-term effects of smoking and smoking cessation on exercise stress testing: three-year outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2012; 163(1): 81-87.
9. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1792-1802.
10. Azar M, Valentin E, Badaoui G, Kassab R, Sarkis A, Azar RR. Comparison of the effects of combination atorvastatin (40 mg) + ezetimibe (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) alone on secretory phospholipase A2 activity in patients with stable coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. *Am J Cardiol* 2011; 107(11): 1571-1574.
11. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(24): 2426-2436.
12. Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SW, Faxon DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(9): 1300-1310.
13. Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2013; 99(9): 601-613.
14. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122(21): 2142-2151.
15. Bastos Gonçalves F, Voûte MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart* 2012; 98(13): 988-994.

16. Battipaglia I, Scalone G, Milo M, Di Franco A, Lanza GA, Crea F. Upper arm intermittent ischaemia reduces exercise-related increase of platelet reactivity in patients with obstructive coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(16): 1298-1303.
17. Bauer T, Bouman HJ, Van Werkum JW, Ford NF, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343: d4588.
18. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(25): 2327-2337.
19. Bell KJ, Kirby A, Hayen A, Irwig L, Glasziou P. Monitoring adherence to drug treatment by using change in cholesterol concentration: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2011; 342: d12.
20. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G et al. New P2Y<sub>12</sub> inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1542-1551.
21. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthélémy O et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(23): 2507-2516.
22. Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J* 2012; 163(4): 632-648.
23. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1303-1313.
24. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Sheiban I. Management of multivessel coronary disease after ST-elevation myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Am Heart J* 2010; 160(6 Suppl): S28-S35.
25. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1617-1625.
26. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(5): 538-545.

27. Brar SS, Ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19): 1945-1954.
28. Caixeta A, Dangas GD, Mehran R, Feit F, Nikolsky E, Lansky AJ et al. Incidence and clinical consequences of acquired thrombocytopenia after antithrombotic therapies in patients with acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2011; 161(2): 298-306.
29. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9851): 1396-1405.
30. Casey DP, Beck DT, Nichols WW, Conti CR, Choi CY, Khuddus MA et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2011; 107(10): 1466-1472.
31. Chaitman BR, Ho AP, Behm MO, Rowe JF, Palcza JS, Laethem T et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of telcagepant on exercise time in patients with stable angina. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(3): 459-466.
32. Chieffo A, Latib A, Caussin C, Presbitero P, Galli S, Menozzi A et al. A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography guided stent implantation in complex coronary lesions: the AVIO trial. *Am Heart J* 2013; 165(1): 65-72.
33. Choi SY, Maehara A, Cristea E, Witzenbichler B, Guagliumi G, Brodie B et al. Usefulness of minimum stent cross sectional area as a predictor of angiographic restenosis after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the HORIZONS-AMI Trial IVUS substudy). *Am J Cardiol* 2012; 109(4): 455-460.
34. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365(22): 2088-2097.
35. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367(22): 2100-2109.
36. Daneault B, Généreux P, Kirtane AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Paradis JM et al. Comparison of three-year outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fraction <40% versus ≥40% (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 2013; 111(1): 12-20.
37. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 123(16): 1745-1756.



38. Dangas GD, Claessen BE, Mehran R, Brener S, Brodie BR, Dudek D et al. Clinical outcomes following stent thrombosis occurring in-hospital versus out-of-hospital: results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(20): 1752-1759.
39. Drew BJ, Sommargren CE, Schindler DM, Benedict K, Zegre-Hemsey J, Glancy JP. A simple strategy improves prehospital electrocardiogram utilization and hospital treatment for patients with acute coronary syndrome (from the ST SMART Study). *Am J Cardiol* 2011; 107(3): 347-352.
40. Ferket BS, Genders TS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Steyerberg EW et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(15): 1591-1600.
41. Fertin M, Dubois E, Belliard A, Amouyel P, Pinet F, Bauters C. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110(2): 277-283.
42. Fihn SD, Bucher JB, McDonnell M, Diehr P, Rumsfeld JS, Doak M et al. Collaborative care intervention for stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171(16): 1471-1479.
43. Freixa X, Džavík V, Forman SA, Rankin JM, Buller CE, Cantor WJ et al. Long-term outcomes after a strategy of percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery with drug-eluting stents or bare metal stents vs medical therapy alone in the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J* 2012; 163(6): 1011-1018.
44. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(20): 1639-1643.
45. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010; 122(13): 1265-1271.
46. Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA* 2011; 305(2): 167-174.
47. Gomez-Lara J, Heo JH, Brugaletta S, Garg S, Garcia-Garcia HM, Van Geuns RJ et al. Risk of target lesion failure in relationship to vessel angiographic geometry and stent conformability using the second generation of drug-eluting stents. *Am Heart J* 2011; 162(6): 1069-1079.
48. Goto K, Nikolsky E, Lansky AJ, Dangas G, Witzenbichler B, Parise H et al. Impact of smoking on outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2011; 108(10): 1387-1394.

49. Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V, Musumeci G, Bezerra HG, Suzuki N et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation* 2011; 123(3): 274-281.
50. Guo N, Maehara A, Mintz GS, He Y, Xu K, Wu X et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation* 2010; 122(11): 1077-1084.
51. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, De Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg* 2013; 257(5): 824-833.
52. Heestermans T, Van 't Hof AW, Ten Berg JM, Van Werkum JW, Boersma E, Mosterd A et al. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis from the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2010; 160(6): 1079-1084.
53. Hermanides RS, Heestermans AA, Ten Berg JM, Gosselink AT, Ottervanger JP, Van Houwelingen KG et al. High-dose tirofiban pretreatment reduces the need for bail-out study medication in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of a subgroup analysis of the On-TIME 2 trial. *Heart* 2011; 97(2): 106-111.
54. Hochman JS, Reynolds HR, Dzavík V, Buller CE, Ruzyllo W, Sadowski ZP et al. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(21): 2320-2328.
55. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 299-308.
56. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(10): 1237-1247.
57. Hutchinson-Jaffe AB, Goodman SG, Yan RT, Wald R, Elbarouni B, Rose B et al. Comparison of baseline characteristics, management and outcome of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in versus not in clinical trials. *Am J Cardiol* 2010; 106(10): 1389-1396.
58. Izawa KP, Watanabe S, Hiraki K, Morio Y, Kasahara Y, Takeichi N et al. Determination of the effectiveness of accelerometer use in the promotion of physical activity in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(11): 1896-1902.

59. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijs HJ, Wildberger JE, Nagel E et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(19): 1719-1728.
60. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; 123(15): 1587-1593.
61. Jamula E, Lloyd NS, Schwalm JD, Airaksinen KE, Douketis JD. Safety of uninterrupted anticoagulation in patients requiring elective coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 138(4): 840-847.
62. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA* 2013; 309(20): 2139-2149.
63. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, Shimony A, Eisenberg MJ. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109(6): 813-818.
64. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363(24): 2310-2319.
65. Kaul P, Fu Y, Westerhout CM, Granger CB, Armstrong PW. Relative prognostic value of baseline Q wave and time from symptom onset among men and women with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 110(11): 1555-1560.
66. Kourliouros A, Valencia O, Hosseini MT, Mayr M, Sarsam M, Camm J et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(1): 244-248.
67. Krasuski RA, Devendra GP, Cater G, Whitney EJ. The effect of gemfibrozil, niacin and cholestyramine combination therapy on metabolic syndrome in the Armed Forces Regression Study. *Am J Med Sci* 2011; 341(5): 378-382.
68. Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111(5): 643-648.
69. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP Trial). *Am J Cardiol* 2012; 109(12): 1700-1704.

70. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1264-1270.
71. Leipsic J, LaBounty TM, Mancini GB, Heilbron B, Taylor C, Johnson MA et al. A prospective randomized controlled trial to assess the diagnostic performance of reduced tube voltage for coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(4): 801-806.
72. Leonardi S, Mahaffey KW, White HD, Gibson CM, Stone GW, Steg GW et al. Rationale and design of the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal Management of Platelet Inhibition PHOENIX trial. *Am Heart J* 2012; 163(5): 768-776.
73. Leonardi S, Thomas L, Neely ML, Tricoci P, Lopes RD, White HD et al. Comparison of the prognosis of spontaneous and percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(22): 2296-2304.
74. Levine DA, Funkhouser EM, Houston TK, Gerald JK, Johnson-Roe N, Allison JJ et al. Improving care after myocardial infarction using a 2-year internet-delivered intervention: the Department of Veterans Affairs myocardial infarction-plus cluster-randomized trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1910-1917.
75. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013; 165(5): 665-678.
76. Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010; 160(2): 224-229.
77. Lønborg J, Holmvang L, Kelbæk H, Vejstrup N, Jørgensen E, Helqvist S et al. ST-segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance. *Am Heart J* 2010; 160(6): 1085-1091.
78. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Cordero A, Agudo P, Mashlab S et al. Comparison of effectiveness of high-dose intracoronary adenosine versus intravenous administration on the assessment of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2013; 111(9): 1277-1283.
79. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart* 2010; 96(19): 1525-1530.
80. Mathiasen AB, Jørgensen E, Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Ekblond A, Kastrup J. Rationale and design of the first randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intramyocardial injection of autologous bone-marrow derived Mesenchymal Stromal Cells in chronic ischemic Heart Failure (MSC-HF Trial). *Am Heart J* 2012; 164(3): 285-291.

81. Mauri L, Normand SL, Pencina M, Cutlip DE, Jeon C, Dreyer P et al. Rationale and design of the MASS COMM trial: a randomized trial to compare percutaneous coronary intervention between MASSachusetts hospitals with cardiac surgery on-site and COMMunity hospitals without cardiac surgery on-site. *Am Heart J* 2011; 162(5): 826-831.
82. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011; 306(20): 2221-2228.
83. Menke J, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Sohns JM, Seif Amir Hosseini A, Schwarz A. Head-to-head comparison of prospectively triggered vs retrospectively gated coronary computed tomography angiography: meta-analysis of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose. *Am Heart J* 2013; 165(2): 154-163.
84. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1362-1370.
85. Michaelides AP, Soulis D, Antoniadis C, Antonopoulos AS, Miliou A, Ioakeimidis N et al. Exercise duration as a determinant of vascular function and antioxidant balance in patients with coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(10): 832-837.
86. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Bolliger D, Schumann R, Bernet F et al. A randomized comparison of right ventricular function after on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(2): 361-367.
87. Mustafić H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(7): 713-721.
88. Nadir MA, Witham MD, Szwejkowski BR, Struthers AD. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2011; 107(5): 662-667.
89. Nieuwkerk PT, Nierman MC, Vissers MN, Locadia M, Greggers-Peusch P, Knape LP et al. Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2012; 110(5): 666-672.
90. Ocampo NV, Tafreshi J, Hauschild CL, Pai RG. Cardiovascular medications and risk of cancer. *Am J Cardiol* 2011; 108(7): 1045-1051.
91. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Reggiani LB, Sangiorgi D, Alessi L, De Servi S et al. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(9): 798-805.
92. Palmerini T, Généreux P, Mehran R, Dangas G, Caixeta A, Riva DD et al. Association among leukocyte count, mortality, and bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY [ACUITY] Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111(9): 1237-1245.

93. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2011; 107(3): 374-382.
94. Park DW, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(15): 1187-1195.
95. Park KW, Chae IH, Lim DS, Han KR, Yang HM, Lee HY et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(18): 1844-1854.
96. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M, Mendel H, Sochor H, Dock W et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109(2): 169-173.
97. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556-2564.
98. Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(25): 2338-2343.
99. Prvu Bettger J, Alexander KP, Dolor RJ, Olson DM, Kendrick AS, Wing L et al. Transitional care after hospitalization for acute stroke or myocardial infarction: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157(6): 407-416.
100. Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, Saukko P, Middlemass J, Evans PH et al. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care: a matched-pair, cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(4): 253-262.
101. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(8): 820-828.
102. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122(21): 2152-2159.
103. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejkowski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(9): 926-932.

104. Reriani M, Raichlin E, Prasad A, Mathew V, Pumper GM, Nelson RE et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 2010; 122(10): 958-966.
105. Reynolds HR, Forman SA, Tamis-Holland JE, Steg PG, Mark DB, Pearle CA et al. Relationship of female sex to outcomes after myocardial infarction with persistent total occlusion of the infarct artery: analysis of the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J* 2012; 163(3): 462-469.
106. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.
107. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011; 171(16): 1441-1453.
108. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367(22): 2089-2099.
109. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012; 380(9850): 1317-1324.
110. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Spinar J, Wang W et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 122(5): 455-462.
111. Seo JB, Kang SH, Hur SH, Park KW, Youn TJ, Park JS et al. Randomized trial comparing the efficacy between different types of paclitaxel-eluting stents: the comparison of efficacy between COroflex PLEASE AND Taxus stent (ECO-PLEASANT) randomized controlled trial. *Am Heart J* 2013; 165(5): 733-743.
112. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(3): 209-216.
113. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet* 2011; 377(9773): 1241-1247.

114. Singh M, Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Lennon RJ, Wharton TP, Kutcher MA et al. Percutaneous coronary intervention at centers with and without on-site surgery: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 306(22): 2487-2494.
115. Skolnick AH, Reynolds HR, White HD, Menon V, Carvalho AC, Maggioni AP et al. Comparison of late results of percutaneous coronary intervention among stable patients  $\leq 65$  versus  $>65$  years of age with an occluded infarct related artery (from the Occluded Artery Trial). *Am J Cardiol* 2012; 109(5): 614-619.
116. Smit JJ, Van Werkum JW, Ten Berg J, Slingerland R, Ottervanger JP, Heestermaas T et al. Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy. *Heart* 2010; 96(22): 1815-1820.
117. Smits PC, Kedhi E, Roybaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(1): 11-18.
118. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1940-1948.
119. Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, Khattab AA, Van Geuns RJ, Richardt G et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(22): 2221-2232.
120. Stone GW, Parise H, Witzencbichler B, Kirtane A, Guagliumi G, Peruga JZ et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19): 1597-1604.
121. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(16): 1700-1708.
122. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, Gebski V et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012; 308(23): 2497-2506.



123. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J* 2012; 163(4): 666-676.
124. Tandjung K, Basalus MW, Sen H, Jessurun GA, Danse PW, Stoel M et al. Durable polymer-based sTent CHallenge of Promus EleMEnt versus ReSolute integrity (DUTCH PEERS): rationale and study design of a randomized multicenter trial in a Dutch all-comers population. *Am Heart J* 2012; 163(4): 557-562.
125. Udelson JE, Pearte CA, Kimmelstiel CD, Kruk M, Kufera JA, Forman SA et al. The Occluded Artery Trial (OAT) Viability Ancillary Study (OAT-NUC): influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone. *Am Heart J* 2011; 161(3): 611-621.
126. Urban P, Abizaid A, Chevalier B, Greene S, Meredith I, Morice MC et al. Rationale and design of the LEADERS FREE trial: a randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2013; 165(5): 704-709.
127. Von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, Van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1350-1361.
128. Wang W, Chair SY, Thompson DR, Twinn SF. Effects of home-based rehabilitation on health-related quality of life and psychological status in Chinese patients recovering from acute myocardial infarction. *Heart Lung* 2012; 41(1): 15-25.
129. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011; 342: d548.
130. Westenbrink BD, Kleijn L, De Boer RA, Tijssen JG, Warnica WJ, Baillot R et al. Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Heart* 2011; 97(19): 1590-1596.
131. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011; 161(2): 283-290.
132. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, Pearte CA, Liu L, Martin CE et al. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort. *Am Heart J* 2012; 163(4): 563-571.

133. Williams JB, DeLong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation* 2011; 123(1): 39-45.

134. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, Goto S, Fitzgerald DJ, Cura F et al. Randomized trial of atropaxar in the treatment of patients with coronary artery disease: the lessons from antagonizing the cellular effect of Thrombin-Coronary Artery Disease Trial. *Circulation* 2011; 123(17): 1854-1863.

135. Wong CK, De la Barra SL, Herbison P. Does ST resolution achieved via different reperfusion strategies (fibrinolysis vs percutaneous coronary intervention) have different prognostic meaning in ST-elevation myocardial infarction? A systematic review. *Am Heart J* 2010; 160(5): 842-848.

136. Wyler von Ballmoos M, Haring B, Juillerat P, Alkadhi H. Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011; 154(6): 413-420.

137. Zheng GH, Liu JP, Chu JF, Mei L, Chen HY. Xiongshao for restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD009581.

### ***Nicht E3***

1. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: rationale and study design; the Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides; Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). *Am Heart J* 2011; 161(3): 471-477.

2. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Bansilal S, Pozza J et al. Rationale and design of dal-PLAQUE: a study assessing efficacy and safety of dalcetrapib on progression or regression of atherosclerosis using magnetic resonance imaging and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Am Heart J* 2011; 162(2): 214-221.

3. Feres F, Costa RA, Bhatt DL, Leon MB, Botelho RV, King SB 3rd et al. Optimized duration of clopidogrel therapy following treatment with the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice (OPTIMIZE) trial: rationale and design of a large-scale, randomized, multicenter study. *Am Heart J* 2012; 164(6): 810-816.

4. Jiang W, Velazquez EJ, Samad Z, Kuchibhatla M, Martsberger C, Rogers J et al. Responses of mental stress-induced myocardial ischemia to escitalopram treatment: background, design, and method for the Responses of Mental Stress Induced Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment trial. *Am Heart J* 2012; 163(1): 20-26.

5. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL et al. Design of the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Am Heart J* 2012; 163(1): 7-12.

6. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; 160(6): 1035-1041.
7. Shand JA, McEneaney DJ, Menown IB. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97(7): 605.
8. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010; 160(5): 804-811.

***Nicht E12***

1. Ardati AK, Pitt B, Smith DE, Aronow HD, Share D, Moscucci M et al. Current medical management of stable coronary artery disease before and after elective percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2013; 165(5): 778-784.

## Anhang F – Qualitätsbeurteilung der systematischen Übersichten nach den Kriterien von Oxman und Guyatt

Item	Frage			
1	Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?	yes	partially	no
2	Was the search for evidence reasonably comprehensive?	yes	can't tell	no
3	Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?	yes	partially	no
4	Was bias in the selection of studies avoided?	yes	can't tell	no
5	Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?	yes	partially	no
6	Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analysing the studies that are cited)?	yes	can't tell	no
7	Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	yes	partially	no
8	Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?	yes	can't tell	no
9	Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?	yes	partially	no
Gesamtbewertung (1–7)		1–4 (keine adäquate Evidenzsynthese) 5–7 (adäquate Evidenzsynthese)		