



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Leitlinienreport zur Konsultationsfassung

5. Auflage, 2018

AWMF-Register-Nr.: nvl-004

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.khk.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf.org

AUTOREN – LEITLINIENREPORT NVL CHRONISCHE KHK, 5. AUFLAGE

Dr. Natascha Einhart, Dr. Christina Brockamp, Corinna Schaefer, Dr. Susanne Schorr
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabelle (das vorliegende Dokument);
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.khk.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport zur Konsultationsfassung, 5. Auflage. 2018 [cited: YYYY-MM-DD]. www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

1	Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien.....	7
2	Zielsetzung.....	8
3	Adressaten.....	8
4	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	8
5	Patientenbeteiligung.....	12
6	Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	12
6.1	Kapitel 2 Epidemiologie.....	12
6.2	Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK.....	12
6.3	Kapitel 5 Therapieplanung.....	13
6.4	Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie.....	13
6.5	Kapitel 7 Medikamentöse Therapie.....	13
6.6	Kapitel 8 Revaskularisationstherapie.....	14
6.7	Kapitel 9 Rehabilitation.....	14
6.8	Kapitel 10 Versorgungskoordination.....	14
7	Formulierung von Empfehlungen.....	14
8	Entwicklung und Konsentierung.....	15
9	Externe Begutachtung.....	17
10	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	17
11	Gültigkeit und Aktualisierung.....	18
12	Anwendung und Verbreitung.....	18
12.1	Materialien und Formate.....	18
12.2	Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit.....	21
13	Evaluation.....	21
	Tabellenverzeichnis.....	22
Anhang 1	Darstellung von Interessenkonflikten.....	23
Anhang 1.1	Formular zur Darlegung von Interessen.....	23
Anhang 1.2	Übersicht Interessenkonflikte.....	26
Anhang 1.3	Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten.....	39
Anhang 2	Kapitel 4 Diagnostik – Recherchestrategie.....	40
Anhang 2.1	Bildgebende Verfahren.....	40
Anhang 2.2	Koronarangiographie: Leitlinienrecherche.....	43
Anhang 3	Kapitel 4 Diagnostik – Evidenztabelle.....	46
Anhang 3.1	Bewertung der Quell- und Referenzleitlinien.....	46
Anhang 3.2	Bildgebende Verfahren: Diagnostic Accuracy.....	48
Anhang 3.3	Bildgebende Verfahren: Prognose.....	59
Anhang 3.4	Koronarangiographie.....	67
Anhang 4	Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung – Recherchestrategie.....	73
Anhang 4.1	Self-Management.....	73

Anhang 5	Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung – Evidenztabelle	77
Anhang 5.1	Self-Management	77
Anhang 5.2	Multimorbidität	78
Anhang 6	Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie – Recherchestrategien	81
Anhang 6.1	Systematische Leitlinienrecherche	81
Anhang 6.2	Gewichtsmanagement	88
Anhang 6.3	Alkoholkonsum	92
Anhang 7	Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie – Leitliniensynopsen und Evidenztabelle	96
Anhang 7.1	Eingeschlossene Leitlinien und DELBI Bewertung	96
Anhang 7.2	Bewegung	97
Anhang 7.3	Ernährung	102
Anhang 7.4	Gewichtsmanagement	111
Anhang 7.5	Alkoholkonsum	115
Anhang 7.6	Nikotinkonsum	116
Anhang 7.7	Psychosozialer Stress und Depression	121
Anhang 8	Kapitel 7 Medikamentöse Therapie – Recherchestrategien	124
Anhang 8.1	Thrombozytenaggregationshemmer	124
Anhang 8.1.1	Stabile KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-1 und Empfehlung 7-3)	124
Anhang 8.1.2	Stabile KHK: Gastrointestinale Blutung unter ASS (Empfehlung 7-2)	124
Anhang 8.1.3	Stabile KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-4)	125
Anhang 8.1.4	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Clopidogrel plus ASS (Empfehlung 7-5)	125
Anhang 8.1.5	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Ticagrelor plus ASS nach elektiver PCI (Empfehlung 7-5) bzw. nach akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)	125
Anhang 8.1.6	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Prasugrel plus ASS nach elektiver PCI (Empfehlung 7-5) bzw. nach akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)	128
Anhang 8.1.7	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Elektive PCI und Indikation zur OAK (Empfehlung 7-6 und Empfehlung 7-7)	131
Anhang 8.1.8	Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-8)	135
Anhang 8.1.9	Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-9)	137
Anhang 8.2	Lipidsenker	139
Anhang 8.2.1	Einleitender Text (7.2)	139
Anhang 8.2.2	Statine: Allgemeine Empfehlung für Patienten mit KHK (Empfehlung 7-10)	140
Anhang 8.2.3	Statine: Statin-Unverträglichkeit (Empfehlung 7-11)	140
Anhang 8.2.4	Statine: Herzinsuffizienz und KHK (Empfehlung 7-12)	140
Anhang 8.2.5	Strategien der Lipidsenkung: Strategie der festen Dosis (Empfehlung 7-13)	143
Anhang 8.2.6	Strategien der Lipidsenkung: Zielwertstrategie (Empfehlung 7-14)	143
Anhang 8.2.7	Strategien der Lipidsenkung: Ezetimib (Empfehlung 7-15)	144
Anhang 8.2.8	PCSK-9-Inhibitoren (Empfehlung 7-16)	147
Anhang 8.2.9	Lipidapherese (Kapitel 7.2.5)	152
Anhang 8.3	Betarezeptorenblocker (Empfehlung 7-17)	156
Anhang 8.4	Hemmer des RAA-Systems	157
Anhang 8.4.1	ACE-Hemmer (Kapitel 7.4.1)	157

Anhang 8.4.2	AT1-Rezeptorantagonisten (Kapitel 7.4.2)	157
Anhang 8.4.3	Aldosteronantagonisten (Kapitel 7.4.3).....	157
Anhang 8.5	Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Empfehlung 7-19).....	158
Anhang 8.6	Weitere Maßnahmen	158
Anhang 8.6.1	Gripeschutzimpfung (Empfehlung 7-20).....	158
Anhang 8.6.1	Alternative Therapien (Empfehlung 7-21).....	158
Anhang 9	Kapitel 7 Medikamentöse Therapie – Evidenztabelle.....	159
Anhang 9.1	Thrombozytenaggregationshemmer.....	159
Anhang 9.1.1	Stabile KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-1).....	159
Anhang 9.1.2	Stabile KHK: Gastrointestinale Blutung unter ASS (Empfehlung 7-2).....	164
Anhang 9.1.3	Stabile KHK: Kontraindikationen gegen ASS oder Unverträglichkeit von ASS (Empfehlung 7-3).....	164
Anhang 9.1.4	Stabile KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-4)	166
Anhang 9.1.5	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK (Empfehlung 7-5)	168
Anhang 9.1.6	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Elektive PCI und Indikation zur OAK (Empfehlung 7-6 und Empfehlung 7-7)	174
Anhang 9.1.7	Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-8)	178
Anhang 9.1.8	Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4): Ticagrelor plus ASS.....	179
Anhang 9.1.9	Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4): Prasugrel plus ASS	186
Anhang 9.1.10	Evidenzberichte: DAPT bei Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)	192
Anhang 9.2	Lipidsenker.....	195
Anhang 9.2.1	Statine: Allgemeine Empfehlung für Patienten mit KHK (Empfehlung 7-10).....	195
Anhang 9.2.2	Statine: Herzinsuffizienz und KHK (Empfehlung 7-12).....	202
Anhang 9.2.3	Strategien der Lipidsenkung: Zielwertstrategie (Empfehlung 7-14)	205
Anhang 9.2.4	Ezetimib (Empfehlung 7-15)	209
Anhang 9.2.5	PCSK-9-Inhibitoren (Empfehlung 7-16).....	215
Anhang 9.2.6	Lipidapherese (Kapitel 7.2.5).....	227
Anhang 9.3	Betarezeptorenblocker (Empfehlung 7-17).....	231
Anhang 9.4	Hemmer des RAA-Systems.....	234
Anhang 9.4.1	ACE-Hemmer (Kapitel 7.4.1)	234
Anhang 9.4.2	AT1-Rezeptorantagonisten (Kapitel 7.4.2)	238
Anhang 9.4.3	Aldosteronantagonisten (Kapitel 7.4.2).....	239
Anhang 9.5	Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Empfehlung 7-19).....	240
Anhang 9.6	Weitere Maßnahmen	253
Anhang 9.6.1	Gripeschutzimpfung (Empfehlung 7-20)	253
Anhang 9.6.2	Alternative Therapien (Empfehlung 7-21).....	254
Anhang 10	Kapitel 8 Revaskularisationstherapie – Recherche-strategien.....	255
Anhang 11	Kapitel 8 Revaskularisationstherapie – Evidenztabelle.....	258
Anhang 11.1	Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation (PCI + MT oder Bypass-OP + MT vs. MT)	258
Anhang 11.2	Koronare Eingefäßerkrankung - Isolierte Stenose des RIVA (PCI vs. Bypass-OP) ..	262
Anhang 11.3	Mehrgefäßerkrankung (PCI vs. Bypass-OP)	263
Anhang 11.4	Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus (PCI vs. Bypass-OP) ...	266
Anhang 11.5	Hauptstammstenose (PCI vs. Bypass-OP)	268

Anhang 12	Kapitel 9 Rehabilitationstherapie – Evidenztabellen	275
Anhang 13	Kommentare aus der öffentlichen Konsultation	283
Anhang 13.1	Kommentare zu Kapitel xx.....	283
Anhang 13.2	Kommentare zu Kapitel xx.....	283
Literaturverzeichnis		284

1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 5. Auflage der NVL Chronische KHK konsentiert. Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit einer chronischen KHK orientierten sich die Experten an den Ausführungen der 4. Auflage der NVL Chronische KHK [1].

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [2].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [3], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [4], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [6,7] sowie des AWMF-Regelwerk Leitlinien [8]. Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [9] beschrieben.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [5].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [4].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelnen Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [8].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [5].

2 Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [4].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie Chronische KHK dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Förderung der Kommunikation zwischen den beteiligten Professionen und Sektoren zur Minimierung von Diskrepanzen zwischen den Versorgungsebenen;
- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung (verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, gemeinsame Vereinbarung von Therapiezielen, Förderung der Adhärenz einer an den individuellen Zielen ausgerichteten Therapie);
- Vermeidung sowohl von Unterdiagnostik als auch von Risiken diagnostischer Verfahren durch eine geeignete Abfolge nicht-invasiver und invasiver Diagnostik entsprechend der individuellen Vortestwahrscheinlichkeit;
- Bessere Implementierung der konservativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie als Basis der Langzeitversorgung;
- Förderung der körperlichen Aktivität durch individualisiertes, an die Leistungsdiagnostik angepasstes Training.

3 Adressaten

Die Empfehlungen der NVL Chronische KHK richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL Chronische KHK angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z.B. Allgemeinmedizin, Kardiologie, Innere Medizin, Herzchirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin, Physikalische Medizin und Rehabilitation Psychosomatik, Ernährungsmedizin, Schlafmedizin);
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, Psychotherapeuten, Pflegekräfte);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner, Kinder) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen;

Die NVL Chronische KHK richtet sich weiterhin an

- die Herausgeber von Strukturierten Behandlungsprogrammen, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen Strukturierten Behandlungsprogrammen dienen;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitswesen;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweisen.

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Chronischer KHK maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Bei der Erstellung der 5. Auflage der NVL Chronische KHK neu aufgenommene Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)

- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD)

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Aktualisierungsprozesses der NVL Chronische KHK diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter entsandt.

In Tabelle 1 werden alle Vertreter der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der 5. Auflage der NVL Chronische KHK und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Autoren, die an vorherigen Auflagen beteiligt waren, sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert. [10–13]

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/ Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Rüdiger Dißmann	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Therapieplanung, Medikamentöse Therapie, Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	Prof. Dr. Norbert Donner-Banzhoff	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Revascularisationstherapie
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum	Stellvertreter des Erstbenannten	Therapieplanung, Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	Dr. Jörg Haasenritter	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK, Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, Medikamentöse Therapie, Rehabilitation, Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)	Univ.-Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Karl Werdan	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Claudius Jacobshagen	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	PD Dr. Stefan Perings	Stellvertreter des Erstbenannten	Therapieplanung, Versorgungssituation
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	Prof. Dr. Gert Richardt	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitlini- engruppe	Arbeitsgruppen zur Aktuali- sierung
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. Frank Bengel	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. Oliver Lindner	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK, Therapieplanung, Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)	Prof. Dr. Bernhard Schwaab	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitations- wissenschaften e. V. (DGRW)	Prof. Dr. Eike Hoberg	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Therapieplanung, Rehabilitation, Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	Prof. Dr. Bernd Sanner	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Therapieplanung, Versorgungssituation
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)	Prof. Dr. Andreas Nieß	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Konservative, nicht- medikamentöse Therapie,
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)	Prof. Dr. Klaus- Michael Braumann	Stellvertreter des Erstbenannten	-
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Prof. Dr. Volkmar Falk	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Revaskularisationstherapie
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Prof. Dr. Jochen Cremer	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	PD Dr. Hilmar Dörge	Stellvertreter des Erstbenannten	-
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	PD Dr. Stephan Jacobs	Stellvertreter des Erstbenannten	-
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Prof. Dr. Matthias Thielmann	Stellvertreter des Erstbenannten	-
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Prof. Dr. Armin Welz	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	-
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.	Prof. Dr. Hans- Reinhard Zerkowski	Stellvertreter des Erstbenannten	-

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitlini- engruppe	Arbeitsgruppen zur Aktuali- sierung
(DGTHG)			
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)	Prof. Dr. Carolina Ganß	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	-
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)	Prof. Dr. Nadine Schlüter	Stellvertreter des Erstbenannten	Therapieplanung, Versorgungssituation
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK , Therapieplanung, Konservative, nicht- medikamentöse Therapie, Rehabilitation, Versorgungskoordination
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Prof. Dr. Christian Albus	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK , Therapieplanung, Konservative, nicht- medikamentöse Therapie, Rehabilitation, Versorgungskoordination
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Prof. Dr. Jörg Barkhausen	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK, Therapieplanung, Versorgungskoordination
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Prof. Dr. Matthias Gutberlet	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Therapieplanung, Versorgungskoordination
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Dr. Petra Klose	Stellvertreter des Erstbenannten	Therapieplanung, Versorgungskoordination
Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD)	Hans Brink	Erstbenannter Vertreter	Therapieplanung, Konservative, nicht- medikamentöse Therapie, Rehabilitation, Versorgungskoordination

Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation

Redaktion und Moderation		
Dr. Natascha Einhart	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Schorr	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion

Redaktion und Moderation

Dr. Christina Brockamp (bis 10/2016)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Isabell Vader	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation
Prof. Dr. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung
Dr. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation

5 Patientenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patienten(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [14]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patienten am NVL-Programm beschlossen. Patienten sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertretern erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [15]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE);
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG);
- Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband).

Die Interessenvertretung der an einer Chronischen KHK erkrankten Patienten übernahm Herr Hans Brink von der Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD).

6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

6.1 Kapitel 2 Epidemiologie

Zur Aktualisierung des Kapitels Epidemiologie wurden epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) www.gbe-bund.de und die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) www.degs-studie.de herangezogen.

6.2 Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK

Quell- und Referenzleitlinien

Bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern wurde nach relevanten Quell- und Referenzleitlinien gesucht. Gemäß allgemeinem Methodenreport [9] wurden die gültigen Leitlinien mit der größten Relevanz und Übertragbarkeit ausgewählt und mit dem DELBI-Instrument bewertet [7]. Die Ergebnisse der DELBI-Bewertung sind im Anhang 3.1 tabellarisch dargestellt.

Die Leitlinienautoren entschieden sich, sich an den Inhalten der DEGAM-Leitlinie Brustschmerz zu orientieren, da es sich um eine aktuelle, hochwertige Evidenzaufbereitung für die deutsche Versorgungssituation handelt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, et al. Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ.; 2011.

Für einzelne Empfehlungen wurden zudem folgende ESC-Leitlinien herangezogen:

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;
- Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; Eur Heart J 2012.

Systematische Evidenzrecherche

In Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank wurde systematisch nach aggregierter Evidenz zu den bildgebenden Verfahren recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent (siehe Anhang 2.1). Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert (siehe Anhang 3.2 und Anhang 3.3)

Leitlinienrecherche zur invasiven Koronarangiographie

Bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern wurde nach Leitlinien zum Einsatz der invasiven Koronarangiographie bei der Diagnostik der chronischen KHK recherchiert (siehe Anhang 2.2). Es wurden Leitlinien eingeschlossen, die nicht älter als fünf Jahre, relevant für das Thema und auf Deutsch oder Englisch publiziert wurden. Die Leitlinien wurden mit dem DELBI-Instrument bewertet [7]. Die Ergebnisse der DELBI-Bewertung sind im Anhang 3.4 tabellarisch dargestellt.

6.3 Kapitel 5 Therapieplanung

Die Empfehlungen zu evidenzbasierten Patienteninformationen und zur Festlegung individueller Therapieziele stellen einen Expertenkonsens dar und beruhen als solche auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Bezüglich des Selbstmanagement bei Patienten mit stabiler KHK erfolgte eine systematische Recherche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und anschließend im Volltext gescreent (siehe Anhang 4.1). Die identifizierte Literatur wurde bewertet und extrahiert (siehe Anhang 5.1). Die Empfehlung zur Multimorbidität stützt sich auf eine deutsche Referenzleitlinie, die mit AGREE II bewertet wurde (siehe Anhang 5.2).

6.4 Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie

Quell- und Referenzleitlinien

Bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern wurde systematisch und strukturiert nach relevanten Quell- und Referenzleitlinien gesucht. Eingeschlossene Leitlinien wurden mit DELBI oder AGREE II bewertet (siehe Anhang 6.1). Relevante Empfehlungen und Hintergrundtexte zu den einzelnen Themen wurden synoptisch zusammengefasst. Im Anschluss an die Erstellung der Leitliniensynopse wurde zur ESC-Leitlinie von Perk et al. eine Aktualisierung veröffentlicht. Diese wurde von den Autoren der NVL als wichtigste Grundlage für das Kapitel erachtet und als Quelleleitlinie verwendet. In dieser Leitlinie verwendete Literaturstellen wurden geprüft und falls empfehlungsbegründend extrahiert und bewertet (siehe Anhang 7).

Ergänzend wurden deutschsprachige Referenzleitlinien zu den Themen Tabakkonsum, Alkoholkonsum, Bewegung und Depression herangezogen und bewertet.

Systematische Evidenzrecherche

Ergänzend wurden systematische Recherchen in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank zu Gewichtsmanagement (siehe Anhang 6.2) und Alkoholkonsum (siehe Anhang 6.3) durchgeführt. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert (siehe Anhang 7).

6.5 Kapitel 7 Medikamentöse Therapie

In einem zweistufigen Vorgehen erfolgte zunächst eine strukturierte Suche nach HTA-Berichten oder Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) oder die Cochrane Collaboration erstellt worden waren. Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und – im Falle des IQWiG und NICE – ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Inhaltlich relevante Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte dieser Institutionen wurden bewertet und extrahiert.

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte

- bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten von IQWiG, NICE und Cochrane (z.B. Lipidapherese);
- bei Fehlen wichtiger Aspekte in den primär identifizierten Übersichtsarbeiten (z.B. Effektivität der Statintherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz);

- bei nicht-etablierten Therapieverfahren mit hoher Dynamik (z.B. PCSK9-Inhibitoren), um einen möglichst aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben.

Abhängig von der Fragestellung wurden Primärstudien oder aggregierte Evidenz in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank recherchiert (siehe Anhang 8). Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert (siehe Anhang 9).

Selektiv recherchierte Arbeiten wurden ergänzend für den Hintergrundtext herangezogen, wenn sie aus Sicht der Leitliniengruppe im medizinischen Diskurs von besonderer Bedeutung waren (z.B. die Analysen der CTT-Collaboration) oder auf einzelne praxisrelevante Aspekte eingingen (z.B. Feststellung einer Statin-Unverträglichkeit). Im Einzelfall wurde auf eine systematische Recherche verzichtet, wenn nach Einschätzung der Arbeitsgruppe und aus methodischen Erwägungen kein Erkenntnisgewinn durch eine systematische Suche zu erwarten war (z.B. Clopidogrel bei elektiver PCI). Die laut Expertenkonsens relevante Literatur wurde methodisch bewertet, extrahiert und in der Leitliniengruppe diskutiert (siehe Anhang 9).

6.6 Kapitel 8 Revaskularisationstherapie

Die Empfehlungen des Kapitels Revaskularisationstherapie beruhen auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank für den Zeitraum Januar 2009 bis Februar 2014 (siehe Anhang 10). Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert (siehe Anhang 11).

6.7 Kapitel 9 Rehabilitation

Die Empfehlungen des Kapitels Rehabilitation stellen einen Expertenkonsens dar und beruhen als solche auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Zur Aktualisierung des Hintergrundtextes wurden aktuelle systematische Übersichtsarbeiten von den Autoren eingebracht. Diese wurden bewertet und extrahiert. Die Empfehlung zur Frühmobilisation stützt sich auf eine deutsche Referenzleitlinie, die mit AGREE II bewertet wurde (siehe Anhang 12).

6.8 Kapitel 10 Versorgungskoordination

Die Empfehlungen des Kapitels Versorgungskoordination stellen einen Expertenkonsens dar und beruhen als solche auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

7 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (siehe Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [8,16]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte, Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden (Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten);
- die Anwendbarkeit der Evidenz auf die Patientenzielgruppen der NVL;
- die Angemessenheit der Vergleichsintervention;
- das Risiko für Publikationsbias;
- die Präferenzen der Patienten;
- die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie ökonomische Erwägungen.

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine mittlere Evidenzstärke führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Patienten kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für ein Auf- oder Abwerten werden im Hintergrundtext dargelegt. Empfehlungen sollten möglichst klar und eindeutig, handlungsorientiert und leicht verständlich formuliert sein. Vereinfacht drücken im Ergebnis die Empfehlungsgrade folgende Gesamteinschätzung aus:

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt. [17]

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8,9]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑
O	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓↓

8 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

Die 1. Auflage der NVL Chronische KHK [18] wurde zwischen Oktober 2002 bis Juli 2005 erstellt. Details zur Erstellung der NVL Chronische KHK sind in der 1. Auflage des Leitlinienreports [19] zu finden.

Für die 2. Auflage der NVL Chronische KHK [20] wurde mit Hilfe eines sogenannten Wartungsverfahrens das Kapitel medikamentöse Therapie bearbeitet. Dieses Kapitel wurde zunächst als eigenständiges Modul veröffentlicht und später in die NVL integriert. Details zu dieser Überarbeitung sind in der 2. Auflage des Leitlinienreports [12] zu finden.

Für die 3. Auflage der NVL Chronische KHK [21] wurde zwischen Januar 2012 und März 2014 das Kapitel Revaskularisationstherapie in der Arbeitsgruppe diskutiert und komplett überarbeitet. Details zu dieser Überarbeitung sind in der 3. Auflage des Leitlinienreports [13] zu finden.

Für die 4. Auflage der NVL Chronische KHK [1] wurden zwischen Juli 2014 und Juni 2015 die vier Kapitel (Basisdiagnostik bei KHK, Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen, Differenzialdiagnose und Invasive Diagnostik: Indikationen) Revaskularisationstherapie in der Arbeitsgruppe diskutiert, komplett überarbeitet und zu einem Kapitel Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK zusammengefasst. Zusätzlich wurden die einführenden Kapitel (Hintergrund, Definition und Therapieziele, Epidemiologie und Schweregrade und Klassifizierungen) zusammengefasst und überarbeitet. Das Kapitel Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement und die Anhänge zu Arzneimittelinformationen wurden gestrichen. Details zu dieser Überarbeitung sind in der 4. Auflage des Leitlinienreports [10] zu finden.

Für die 5. Auflage der NVL Chronische KHK [22] wurde zwischen März 2016 und Juni 2018 im Zuge der Vereinheitlichung der Leitlinien im NVL-Programm das Kapitel Therapieplanung neu erstellt und das Kapitel Prognose und Risikostratifizierung gestrichen. Die Kapitel konservative, nicht-medikamentöse Therapie (vorher: Risikofaktoren-Management, Prävention), medikamentöse Therapie sowie Rehabilitation wurden komplett überarbeitet. Die Kapitel hausärztliche Langzeitbetreuung und Versorgungskoordination wurden zu einem Kapitel Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung zusammengefasst und überarbeitet.

Die Kapitel Definition, Epidemiologie, Klassifikation, Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK sowie Revaskularisationstherapie wurden von der Gruppe als weiterhin gültig bestätigt.

Tabelle 4: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Zeitraum	Telefonkonferenzen
Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK	07/2014 - 06/2015	9 Telefonkonferenzen
Nicht-medikamentöse Therapie	03/2016 - 03/2018	5 Telefonkonferenzen
Medikamentöse Therapie	12/2016 – 06/2018	9 Telefonkonferenzen
Revaskularisationstherapie	01/2012 – 03/2014	mehrere Telefonkonferenzen
Rehabilitation	06/2016 – 05/2018	4 Telefonkonferenzen
Therapieplanung, Versorgungskoordination	11/2017 – 05/2018	1 Telefonkonferenz

Empfehlungen, Algorithmen und Hintergrundtexte wurden in den Arbeitsgruppen in Telefonkonferenzen und im schriftlichen Umlaufverfahren als Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz abgestimmt.

Konsentierung

Die Empfehlungen und Abbildungen wurden in Konsensuskonferenzen (22.04.2014 und 05.07.2018) oder in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren (August 2015) unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Bei den Konsensuskonferenzen wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Prof. Dr. Kopp, Frau Dr. Schorr, Frau Dr. Nothacker und Frau Vader moderiert. Der Ablauf des Nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen;

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- Endgültige Abstimmung.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde wie folgt durchgeführt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen in einer schriftlichen Umfrage;
- schriftliche Abstimmung der Empfehlungen.

Mit den oben beschriebenen Vorgehensweisen wurde zur Formulierung aller Empfehlungen ein Konsens erreicht. Gemäß dem Methodenreport NVL [9] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei nicht Erreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z.B. das Einbringen eines Sondervotums zur Verfügung.

- Bezüglich der Strategien der Lipidsenkung besteht ein Dissens zwischen verschiedenen Fachgesellschaften (siehe Kapitel 7.2.2). Die unterschiedlichen Positionen werden nebeneinander dargestellt und begründet. Die Dissens-Darstellung wurde in der Konsensuskonferenz als Gesamtpaket abgestimmt.
- Die Empfehlung 7-16 (PCSK9-Hemmer) wurde im „Konsens“ verabschiedet. Eine Fachgesellschaft hat im Nachgang der Konsensuskonferenz ein Sondervotum eingebracht. Das Sondervotum und dessen Begründung stellt die Meinung der Fachgesellschaft dar und wird von den anderen beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen nicht mitgetragen.

Das Kapitel Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK und das Kapitel Revaskularisationstherapie wurde von der Leitliniengruppe als weiterhin gültig konsentiert (starker Konsens).

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Alle Texte, Tabellen, und Abbildungen und Patientenblätter (Details siehe 12.1 Materialien und Formate) wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt.

Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an der NVL wurde eine Konsultationsfassung auf den Internetseiten des ÄZQ (www.leitlinien.de) öffentlich zugänglich für 4 Wochen zur Kommentierung bereitgestellt (von TT.MM.JJJJ bis TT.MM.JJJJ). Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekannt gegeben.

Eingehende Kommentare wurden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. Die eingegangenen Kommentare wurden diskutiert und über daraus resultierende Änderungen beraten. Inhaltliche Änderungen an den Empfehlungen wurden erneut konsentiert. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang 13 zu finden.

10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Chronische KHK erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms. Diese finanzieren die Koordination und methodische Begleitung der Entwicklung der NVL. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautoren arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der NVL Chronische KHK kamen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss möglicher Interessenkonflikte reduzieren:

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker (ÄZQ);
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung).

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Chronische KHK zu Beginn schriftlich erklärt und vor der Konsensuskonferenz aktualisiert (Formular siehe Anhang 1.1). Diese sind im Anhang 1.2 tabellarisch zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Die Interessenkonflikte wurden offen in den Sitzungen diskutiert. Dabei fand die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung [23,24].

Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte in den Kategorien „bezahlte Gutachter-, Berater-, und Vortragstätigkeit“, „Geschäftsanteile und Aktien“ bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien wurden nahegelegt.

Folgende Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten wurden dokumentiert:

- Kapitel Diagnostik (4. Auflage): eine Enthaltung aufgrund von Autorenschaft und Verlags-Tantiemen für deutsche Fassung der HADS
- Kapitel medikamentöse Therapie (5. Auflage): Enthaltungen aufgrund einer Beteiligung im Advisory Board bzw. Vortragstätigkeit (siehe Anhang 1.3).

11 Gültigkeit und Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 5. Auflage der NVL Chronische KHK wird nach Abschluss des Konsultationsverfahrens publiziert. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (www.khk.versorgungsleitlinien.de) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-004.html).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden im Impressum der Langfassung protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen im Archiv auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: www.leitlinien.de/nvl/khk/archiv.

12 Anwendung und Verbreitung

12.1 Materialien und Formate

Langfassung

Die Langfassung wird als Druckversion (PDF-Format) herausgegeben und kann auf den Internetseiten des NVL-Programms kostenlos heruntergeladen werden. Zusätzlich steht sie dort auch im html-Format zur Verfügung. Hierdurch ist die NVL auf mobilen Endgeräten sehr gut lesbar. Die Empfehlungen werden als Übersicht dargestellt, so dass der Nutzer von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren kann.

Kurzfassung

Die Kurzfassung besteht aus den Empfehlungen, wichtigen Tabellen und den Algorithmen der Langfassung. Nach der Veröffentlichung der Langfassung wird sie redaktionell im ÄZQ erstellt und ist als Druckversion auf den Internetseiten des NVL-Programms frei verfügbar. Zudem wird angestrebt, die jeweilige NVL im wissenschaftlichen Teil des Deutschen Ärzteblatts zu veröffentlichen. Da alle Veröffentlichungen im Deutschen Ärzteblatt auch auf Englisch übersetzt werden, stehen die Inhalte der NVL so auch dem internationalen Leser zur Verfügung.

Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzten wurden DIN A5 Flyer mit den wichtigsten Änderungen und Kernbotschaften der NVL erstellt. Die Flyer können kostengünstig in großem Umfang gedruckt werden und z.B. bei den Kongressen der Fachgesellschaften oder Aktionstagen der Fachgesellschaften verteilt werden. Ergänzend wurde ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautoren auf Kongressen und/oder Veranstaltungen adaptiert und genutzt werden bzw. kann kostenlos von den Internetseiten heruntergeladen werden.

Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden Patientenmaterialien erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzte bei der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared-decision-making) beitragen.

Im Kapitel Revaskularisation wird der Gebrauch von Entscheidungshilfen zur Therapiewahl in drei Empfehlungen adressiert. Im Jahr 2014 wurden zu diesen Empfehlungen begleitende Patientenblätter in Form von Entscheidungshilfen als integrale Bestandteile der NVL Chronische KHK entwickelt. Die Erstellung der Entscheidungshilfen orientiert sich an international etabliert und evaluierten methodische Vorgaben und Kriterien (www.ipdasi.org). Das Konzept zur Entwicklung der Entscheidungshilfen wurde in der Konsensuskonferenz mit den Experten abgestimmt. Der Bereich Patienteninformationen des ÄZQ entwickelte die Entscheidungshilfen während der Konsultationsphase in enger Abstimmung mit den kapitelverantwortlichen Experten.

Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter zum Kapitel Revaskularisationstherapie

Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?	
Empfehlung/Statement der NVL	Literatur
8-1 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik sollen vor weiteren Untersuchungen mit Hilfe der Patienteninformation "Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung? beraten werden. Diese Beratung soll dokumentiert werden.	[25–27]
Änderungsprotokoll: 2014: erstellt (NVL Chronische KHK, 3.Auflage) 2016: inhaltlich überarbeitet (NVL Chronische KHK, 4.Auflage) 2018: geringfügig redaktionell bearbeitet und bestätigt (NVL Chronische KHK, 5.Auflage) 2018: übersetzt in 6 Sprachen (Englisch, Französisch, Spanisch, Türkisch, Russisch, Arabisch)	
Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit – Stents einsetzen oder erst mal abwarten?	
Empfehlung/Statement der NVL	Literatur
8-3 Patienten, die sich zu einer invasiven Abklärung der koronaren Gefäßmorphologie entschließen, sollen vor der Maßnahme über eine ad-hoc PCI beraten werden (Entscheidungshilfe "Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?"). Diese Beratung soll dokumentiert werden.	[26,27]
Änderungsprotokoll: 2014: erstellt (NVL Chronische KHK, 3.Auflage) 2016: inhaltlich überarbeitet (NVL Chronische KHK, 4.Auflage) 2018: geringfügig redaktionell bearbeitet und bestätigt (NVL Chronische KHK, 5.Auflage) 2018: übersetzt in 6 Sprachen (Englisch, Französisch, Spanisch, Türkisch, Russisch, Arabisch)	
Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?	
Empfehlung/Statement der NVL	Literatur
8-4 Bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose soll der Patient mit der Entscheidungshilfe "Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?" beraten werden. Diese Beratung soll dokumentiert werden.	[25]
Änderungsprotokoll: 2014: erstellt (NVL Chronische KHK, 3.Auflage) 2016: inhaltlich überarbeitet (NVL Chronische KHK, 4.Auflage) 2018: geringfügig redaktionell bearbeitet und bestätigt (NVL Chronische KHK, 5.Auflage) 2018: übersetzt in 6 Sprachen (Englisch, Französisch, Spanisch, Türkisch, Russisch, Arabisch)	

Für die anderen Kapitel wurden im Zuge der 5. Auflage Themen für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen während des Leitlinienprozesses gesammelt. Dabei wurden folgende Kriterien (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [28]) angewendet:

- Hinweise auf ein Versorgungsproblem;
- Möglichkeit der Beeinflussung in der Praxis;
- geringes Risiko für Fehlsteuerung;
- erhöhter Kommunikationsbedarf mit Patienten.

Im Anschluss wurden die Themen priorisiert und dazu passende Patienteninformationen gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [29] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt (formale Zustimmung von mindestens 75%) und sind integraler Bestandteil der NVL Chronische KHK. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL und ggf. ergänzende Literatur (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7: Evidenzgrundlage der Patientenblätter zu den Kapiteln Diagnostik, Nicht-medikamentöse Therapie und Medikamentöse Therapie

Koronare Herzkrankheit: Entscheidungen gemeinsam besprechen	
Grundlage aus der NVL Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz	
Koronare Herzkrankheit: Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind	
Grundlage aus der NVL Kapitel 6.2 Training und Bewegung Kapitel 6.3 Ernährung Kapitel 6.4 Gewichtsmanagement Kapitel 6.5 Alkoholkonsum	
Koronare Herzkrankheit: Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten	
Empfehlung/Statement der NVL 6-10: Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll empfohlen werden, das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden. 6-11: Aktive Raucher mit KHK sollen wiederholt motiviert werden, einen Aufhörversuch zu unternehmen. 6-12: Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.	Literatur [30]
Koronare Herzkrankheit: Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?	
Empfehlung/Statement der NVL 7-10: Allen Patienten mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.	Literatur [31]
Verdacht auf Koronare Herzkrankheit: Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?	
Grundlage aus der NVL Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK Abbildung 3 Diagnostisches Vorgehen (Algorithmus)	

Patientenleitlinie

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Patientenleitlinie Chronische Koronare Herzkrankheit:KHK aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche

Sprache und stellt umfassend alles Wesentliche zum Krankheitsbild Chronische KHK dar. Die Patientenleitlinie wird vom ÄZQ mit dem Patientenvertreter und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/erstellung-pll-nvl-ol-mr.pdf) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht (www.khk.versorgungsleitlinien.de bzw. www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/html/khk)

Kurzinformationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung werden die Kurzinformation für Patienten „Koronare Herzkrankheit: KHK“ und „Koronare Herzkrankheit – Notfall geprüft und gegebenenfalls aktualisiert. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Die Kurzinformationen werden im ÄZQ nach einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/mdb/downloads/kip/methodik/aezq-kip-patienten-methodik.pdf) erstellt und in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Russisch, Türkisch und Arabisch herausgegeben (www.khk.versorgungsleitlinien.de bzw. www.patienten-information.de/kurzinformationen/herz-und-gefaesse)

12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Zur Verbreitung und Implementierung gibt es folgende Maßnahmen:

- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen (z. B. Verteilung der Flyer bei Kongressen);
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® (www.kbv.de/qep) oder KTQ® (www.ktq.de).
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie wird durch die Patientenorganisationen (www.patienten-information.de/patientenbeteiligung-selbsthilfe).

13 Evaluation

Die Evaluation der NVL soll im Hinblick auf die Ziele des NVL-Programms erfolgen:

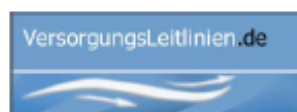
- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten ärztlichen Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinien und weiteren Materialien ;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch insbesondere strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) sowie durch Verträge zur Integrierten Versorgung (IV);
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/ Organisationen.....	9
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation.....	11
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8,9].....	15
Tabelle 4: Arbeitsgruppen	16
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke	17
Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter zum Kapitel Revaskularisationstherapie.....	19
Tabelle 7: Evidenzgrundlage der Patientenblätter zu den Kapiteln Diagnostik, Nicht-medikamentöse Therapie und Medikamentöse Therapie.....	20

Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten

Anhang 1.1 Formular zur Darlegung von Interessen



Erklärung über Interessenkonflikte

Nationale VersorgungsLeitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Vorbemerkung

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

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

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

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

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

VersorgungsLeitlinien.de



Erklärung

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

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

☐ Nein

☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein

☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein

☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein

☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein

☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:



6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens
Gesundheitswirtschaft

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

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

Bewertung

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

☐ Nein
☐ Ja

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

Name/Anschrift (Stempel)

Ort, Datum

Unterschrift

Anhang 1.2 Übersicht Interessenkonflikte

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schul- ungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsverbän- de	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Albus, Prof. Dr. med. Christian	Nein	Ja: Vortragshonorare von KelCon, Seligenstadt; LWL Universitätsklinik Essen; Sportärztebund Nordrhein; Deutsche Hypertonie Akademie; Psychotherapeuten-Forum Aachen e.V; Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH; Deutsche Diabetes Gesellschaft; Akademie der DGK. Autoren-honorare: Deutscher Ärzteverlag, Elsevier, Schattauer, WebMD Germany, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer Vital, Institut für Psychoanalyse im Rheinland	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deut. Kollegium für psychosomatische Medizin, Deut. Gesell. für Kardiologie, European Society of Cardiology, Int. Society of Behavioral Medicine	Nein	Universitätsklinikum Köln (AöR)	Nein
Barkhausen, Prof. Dr. med.	Nein	Ja: Honorare von Bayer, Phi-	Ja: Finanzielle Zuwendungen	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Röntgengesell-	Nein	Universitätsklinikum Schles-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Jörg		lips, Siemens	für For- schungsprojek- te Bayer, Phi- lips, Siemens				schaft		wig-Holstein	
Baum, Prof. Dr. med. Erika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM und Hausärzte- verband	Ja: evidenzba- sierte Medizin	Rentnerin, vor- her Selbstständ- ig und Land Hessen	Nein
Bengel, Prof. Dr. med. Frank	Nein	Ja: Vortragsho- norare von Siemens Medi- cal Solutions; Covidien Pharmaceuti- cals; GE Healthcare	Ja: Drittmittel für klinische Phase-1 und Phase-2 Stu- dien von Lan- theus Medical Imaging; Dritt- mittel für Inves- tigator-Initiierte Forschungspro- jekte von Brac- co Diagnostics und GE Healthcare	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied der Deutschen Ge- sellschaft für Nuklearmedi- zin, der Deut- schen Gesell- schaft für Kar- diologie, der European Society of Car- diology und der, European Association of Nuclear Medi- cine	Nein	Seit Jan 2011: Medizinische Hochschule Hannover; Vor- her: John Hop- kins University Baltimore, MD; USA	Nein
Braumann, Prof. Dr. med. Klaus-Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Präsident Deutsche Ge- sellschaft für Sportmedizin und Prävention	Nein	Universität Hamburg seit 1993	Nein
Brink, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine, Rentner	Nein
Brockamp, Dr. med. Christina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Schwester: Manager Pri- cing bei Jans- sen-Cilag GmbH (John- son & Johnson)	Ja: DGIM (Deutsche Ge- sellschaft für Innere Medizin) BDI (Berufs- verband Deut- scher Internis- ten)	Nein	ÄZQ seit 01/2016 05/2012- 12/2015 St. Hedwig- Krankenhaus Berlin	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Cremer, Prof. Dr. med. Jochen	Ja: Fa. Earlybrid, Fa. Aesculap	Ja: Aesculap GmbH, Kelcon GmbH, St. Jude Medical, DoctrinaMed, Lifebridge, As- tra Zeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, C.T.I. GmbH, congress & travel Willi Si- mon GmbH, Reiss Reisen & Events, micon mannheim congress GmbH, Cardio- con GmbH, As- sistenz	Nein	Nein	Ja: Bosten Sci- entific, Aktien	Nein	Ja: DGTHG, DGK, DGCH, BDC	Nein	Universitätskli- nikum Schles- wig-Holstein, Campus Kiel	Nein
Dißmann, Prof. Dr. med. Rüdiger	Nein	Ja: 6 Vorträge: Novartis (Neue Kardiologie) 2015, 2 x BMS (Lungenembo- lie) 2014 + 2015, 2 x Boeh- ringer- Ingelheim (An- tikoagulation + Vorhofflim- mern) 2013 + 2014, Astra- Zeneca (KHK) 2015	Nein	Nein	Nein	Nein	Europäische Gesellschaft Kardiologie (ESC), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Keine Mitarbeit in Gremien	Nein	Klinikum Bre- merhaven Reinkenheide	Nein
Döhner, Univ.- Prof. Dr. Dr.	Ja: Vifor, Boeh- ringer Ingel-	Ja: Vifor, Pfizer, Boehringer	Ja: Vifor	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Charité Cam- pus Virchow-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
med. Wolfram	heim, sphingo- tec, ZS Pharma	Ingelheim							Klinikum Universitäts- medizin Berlin Centrum für Schlaganfall- forschung Ber- lin (CSB) und Medizinische Klinik m.S. Kardiologie Augustenbur- gerplatz 1 13353 Berlin	
Donner- Banzhoff Prof. Dr. med. Norbert MHSc	Ja: Erstellung einer Studien- planung für den AOK- Bundesverband	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Ehefrau ist leitende Ange- stellte bei No- vartis Vaccines & Diagnostics	Ja: Leitlinie „Brustschmerz“ der DEGAM	Nein	Philips- Universität Marburg; Als Vertragsarzt in Gemein- schaftspraxis tätig	Nein
Dörge, PD Dr. med. Hilmar C. W.	Nein	Ja: Edwards, Medtronic	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGTHG	Nein	Klinikum Fulda gAG seit 7 Jah- ren	Nein
Einhart, Dr. med. Natascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGIM	Nein	Aktuell: ÄZQ, 03/16-02/17 Hausarztpraxis Binder Orani- enburg, 03/15- 02-16 St. Jo- seph Klinikum Weißensee	Nein
Falk, Prof. Dr. med. Volkmar	Ja: Valtech, Symetis	Ja: Medtronic, SJM, Edwards	Ja: Phillips, Valtech, Med- tronic	Nein	Nein	Nein	Ja: EACTS, ESC, AATS, STS, DGK, DGTHG, IS- MICS, SGK, SGH	Nein	Ja: Universität Zürich; Herz- zentrum Leipzig (Rhön AG)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Ganß, Prof. Dr. Carolina	Nein	Ja: Honorare für Fortbildungen zum Thema Zahnerosionen (CP, GABA, Colgate)	Ja: Forschungs-kooperation zum Thema Zahnerosionen (Colgate)	Nein	Nein	Nein	Ja: Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Präventiv-zahnmedizin	Nein	Land Hessen	Nein
Gutberlet, Prof. Matthias	Nein	Ja: Vortragshonorare für Bayer Philips, Siemens	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Leitlinie „Kardiale MRT/CT“ der DRG	Nein	Universität Leipzig – Herzzentrum	Nein
Haasenritter, Dr. Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied in Ständige Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM); Council of Cardiovascular Nursing/ European Society of Cardiology; Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften	Ja: Beteiligung an der Entwicklung und Validierung des in der aktuellen Version der NVL empfohlenen Marburger Herz Score.	Philipps-Universität Marburg, Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin	Nein
Hermann-Lingen, Prof. Dr. med. Christoph	Nein	Ja: wiss. Fortbildungsvorträge mit Bezahlung durch Firma Servier; Autorenhonorar von Verlag Hans Huber, Bern, für deutsche Version der Hospital	Ja: Projektfinanzierung für Studie „Frauenherz-Telefon“ durch KKH	Nein	Nein	Nein	Ja: AWMF, DGK, DGPM, DGVM, DKPM, APS	Ja: Hochgradiges wissenschaftliches und persönliches Interesse an der Psychokardiologie	Universitätsmedizin Göttingen seit 9/2007	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schul- ungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsverbän- de	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
		Anxiety and Depression Scale. Honorar für Info-Videos zu psychokardiologischen Themen für Online-Beratungsprogramm der Fa. Novego.								
Hoberg, Prof. Dr. med. Eike	Ja: für Astra-Zeneca und Novartis	Ja: Referentenhonorare: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Bayer Healthcare	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGK, DGPR, DGRW	Nein	Deutsche Rentenversicherung Nord/ Mühlenberg Klinik Bad Malente (Regiobetrieb der DRV Nord)	Nein
Jacobs, PD Dr. Stephan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsches Herzzentrum Berlin, seit 10/2014	Nein
Jacobshagen, Prof. Dr. med. Claudius	Ja: Berater im Advisory Board „Atherosklerose“ der Firma MSD Sharp & Dohme	Ja: Vorträge für folgende Firmen: Berlin-Chemie/ Menarini, Lilly/Daiichi Sankyo, Astra-Zeneca,	Ja: Drittmittel von der Firma Gilead	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsmedizin Göttingen	Nein
Kelm, Univ.-Prof. Dr. med. Malte	Ja: Miracor, 2013-2017, Koronarsinusokklusion, Honorar	Ja: Bayer, seit 2009, Antithrombotics, Honorar	Ja: Medtronic, Edwards, Philips, seit 2009, Drittmittel	Nein	Nein	Nein	Ja: DGK, ESC, versch. Leitlinienkomitees	Nein	Universitätsklinikum Düsseldorf	Nein
Klose, Dr. Petra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Phytotherapie	Nein	Kliniken Essen-Mitte Am Deimels-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
									berg 34a 45276 Essen	
Kopp, Prof. Dr. med. Ina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende); Deutsches Netzwerk Evi- denzbasierte Medizin (Spre- cherin des FB Leitlinien); Deutsche Ge- sellschaft für Chirurgie (Mit- glied)	Ja: Mitglied der erweiterten Planungsgrup- pe für das Pro- gramm für Na- tionale Versor- gungsLeitlinien von Bundesärz- tekammer, Kassenärztli- cher Bundes- vereinigung und AWMF; Mitglied des Lenkungsaus- schusses für das Leitlinien- programm On- kologie von Deutscher Krebsgesell- schaft, Deut- scher Krebshil- fe und AWMF; Mitglied des Lenkungsaus- schusses des Kooperations- verbund Quali- tätssicherung durch Klinische Krebsregister; Mitglied des Wissenschaftli- chen Beirats für den Bereich Sektorübergrei-	AWMF	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achter Tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
								fende Qualität im Gesund- heitswesen (SQG) des AUQA-Instituts; Mitglied der Querschnittsar- beitsgruppe Dokumentation im Nationalen Krebsplan; Ge- legentliche Tä- tigkeit als Be- gutachterin für die Deutsche Akkreditie- rungsstelle (DAkkS)		
Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	Nein	Ja: Falk Foun- dation, MSD, Repha, Ar- deypharm, CGC	Ja: TechLab Inc, Falk Foun- dation	Nein	Nein	Nein	Ja: Gesell- schaft für Phy- totherapie, Deutsche Ge- sellschaft für Naturheilkunde	Nein	Kliniken Essen- Mitte	Nein
Lindner, Prof. Dr. med. Oliver	Ja: Fa. Roche, Beratervertrag über einmalige Vortragstätig- keit zu Dal- cetrapib 11- 2011; Fa. Ra- piscan Vertre- tung beim GBA 2-2012	Ja: GE Healthcare, Fa. Covidien, Fa. Carinopharm, Fa. Mediso, Fa. Rotop, Haus- ärzteverband NRW, FA. Bi- oplan jeweils von Arbeitgeber genehmigte Vorträge. Ho- norar der Euro- pean School of	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Gesell- schaft f. Nukle- armedizin; Eu- ropean Associ- ation of Nuclear Medicine, Dt. Gesellschaft für Kardiologie	Nein	Herz- und Dia- beteszentrum NRW, seit 1993	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
		Nuclear Medi- cine für Lehtä- tigkeit beim 2- tägigen Car- diovascular Course, Hono- rar der Dt. Ge- sellschaft für Nuklearmedizin für Fortbil- dungsveran- staltung								
Nieß, Prof. Dr. med. Andreas	Nein	Nein	Ja: Zuwendun- gen (Drittmittel) für ein Projekt zur Trainings- therapie bei Pa- tienten mit Arth- rose durch die AOK Baden- Württemberg. Zuwendungs- empfängerin ist die Leiterin der entsprechen- den AG, Frau PD Dr. Inga Krauß, in der von mir geleite- ten Abteilung Sportmedizin am Universi- tätsklinikum Tübingen	Nein	Ja: ich bin selbst Mitge- sellschafter der SpOrt Medizin Stuttgart GmbH	Nein	Ja: Mitglied in der DGK sowie in der DGSP	Nein	Universitätskli- nikum Tübin- gen	Nein
Perings, PD Dr. med. Stefan	Ja: DaVita Deutschland AG	Nein	Ja: Bayer Vital AG	Nein	Nein	Ja: Ehepartne- rin, Medical Di- rector Janssen- Cilag	Ja: DGK, BNK, BDI	Nein	Selbstständig: Cardio Centrum Düsseldorf, VUD, BNK	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Richardt, Prof. Dr. med. Gert	Ja: Beratertätigkeiten für die Firmen: Abbott vascular, Boston Scientific	Ja: Vortragshonorare von den Firmen: Abbott vascular, Astra Zeneca, Bayer Pharma, Biotronic, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Edwards, Medtronic, Novartis	Ja: Forschungsunterstützung durch die Firma Abbott vascular, Biotronic und Medtronic (beantragt)	Nein	Ja: Aktien der Firma Bayer AG	Nein	Ja: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin	Nein	Segeberger Kliniken GmbH	Nein
Sanner, Prof. Dr. med. Bernd	Ja: Beirat einer Krankenversicherung (Barmeria KV, Wuppertal)	Nein	Ja: Drittmittel für eine Phase III Studie für die Medizinische Klinik (Fa. Novartis)	Nein	Nein	Nein	Ja: Vorstand Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM); Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie	Nein	Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal gGmbH	Nein
Schaefer, Corinna, M.A.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEBM	Nein	ÄZQ	Nein
Schlüter, Prof. Dr. Nadine	Nein	Nein	Ja: Colgate Palmolive (GABA International)	Nein	Nein	Nein	Ja: Generalsekretärin der Deutschen Gesellschaft für Präventivzahnmedizin; Treasurer der European Organisation for	Nein	Derzeit Universitätsklinikum Freiburg (Albert-Ludwig-Universität Freiburg) Bis Oktober 2015 Universitätsklinikum	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
							Caries Rese- arch		Gießen (Justus-Liebig- Universität Gießen)	
Schorr, Dr. Susanne	Nein	Ja: KBV- Querschnittse- minar	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEBM	Nein	Ärztliches Zent- rum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) seit Mai 2013	Nein
Schwaab, Prof. Dr. med. Bern- hard	Ja: Advisory Board von MSD (Honorar, 2015- 2017)	Ja: Vortrag- shonorare von AMGEN, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Kel- Con, MSD, No- vartis, Novo Nordisk, Om- niaMed, Sanofi Aventis, Servi- er, Tiasis	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGK, DGPR, EACPR	Nein	Curschmann Klinik Saunaring 6 23669 Tim- mendorfer Strand	Nein
Thielmann, Prof. Dr. med. Matthias FAHA	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätskli- nikum Essen, seit April 2001	Nein
Vader, Isabell, MPH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied Marburger Bund	Nein	- seit 11/2015: ÄZQ - 05-10/2015: TU Berlin, Fachgebiet Management im Gesund- heitswesen (drittmittelfinan- ziert durch BMBF) - 09/2013-	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
									09/2014: evang. Kran- kenhaus Köni- gin Elisabeth Herzberge Ber- lin - 05-08/2013: Wissenschaftli- ches Institut der AOK	
Welz, Prof. Dr. med. Armin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGTHG, DGK, EACTS, Berufsverband Chirurgie	Nein	Universität Bonn	Nein
Werdan, Prof. Dr. med. Karl	Ja: Mitglied des Advisory Boards „Im- munglobulin- Therapie bei Pneumonie und Sepsis“ der Firma Biotest bis 2017, Advi- sory Board „Herzinsuffizi- enz“ der Fa. Novartis seit 2016	Ja: Fa. Novar- tis, Fa. Servier	Ja: Fa. Bemer	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Ge- sellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauffor- schung, Deut- sche Gesell- schaft für Inter- nistische Inten- sivmedizin und Notfallmedizin	Ja: Mitglied des wissenschaftli- chen Beirats der Bundesärz- tekammer bis 2016, Sekretär der Deutschen Ge- sellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauffor- schung seit 2014, Medizini- scher Ge- schäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallme- dizin seit 2018	Medizinische Fakultät der Martin-Luther- Universität Hal- le-Wittenberg. Seit 1.10.2014 in Pension als C4-Professor für Innere Me- dizin und Direk- tor der Klinik und Poliklinik für Innere Me- dizin III des Universitätskli- nikums Halle (Saale); seither wissenschaftli- cher Mitarbeiter (Teilzeit) eines BMBF- Forschungspro- jek- ts der Klinik	Ja: Aufgrund meines Enga- gements für den Einsatz von Ivabradin sowie für LCZ696

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schu- lungstätigkei- ten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsan- teilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied re- levanter Fach- gesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder persönliche Interessen	9. Gegenwär- tiger Arbeit- geber, rele- vante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus die- sen Punkten bedeutsame Interessen- konflikte?
Zerkowski, Prof. Dr. med. Hans-Reinhard	Ja: Verwal- tungsratsmit- glied MED- TENTIA Int Ltd. Oy, Helsinki, Finnland (Ent- wicklung von Herzklappen)	Nein	Nein	Ja: Vorstand Lifebridge Me- dizintechnik AG, Ampfing i. OBB (Entwick- lung, Herstel- lung und Ver- trieb einer trag- baren Herz- Lungen- Maschine für Herzkatheter, Notfallaufnahme)	Ja: <0.1 % von Lifebridge Me- dizintechnik AG	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßschir- urgie (seit 1980), Deutsche ges. f. Kardio- logie (seit 1981)	Nein	Ja: Vorstand Lifebridge AG, GI-Mitglied Ge- nolier Swiss Medical Net- work, Schweiz (private Klinik- kette)	Nein

Anhang 1.3 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten

Empfehlung	Art der IK	Enthaltung	Abstimmung durch Vertreter
7-15, Ezetimib	Advisory Board	x	
	Advisory Board		x
7-19, Antianginöse Dauertherapie	Vortragstätigkeit	x	
	Vortragstätigkeit	x	

Weitere Details können auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden.

Anhang 2 Kapitel 4 Diagnostik – Recherchestrategie

Anhang 2.1 Bildgebende Verfahren

PICO-Schema

Population

- Patientin/Patient mit bekannter chronischer KHK und V.a. KHK,
- Ausschluss Patienten mit ACS
- Ausschluss asymptomatische Patienten

Intervention: Bildgebende Verfahren als Indextest

- Stress-Echokardiographie
- Stress-Myokard-Perfusionsszintigraphie (SPECT-, und PET-Perfusionsdiagnostik)
- MR-Angiographie
- Stress-MRT (Stress-Perfusion unter Adenosin)
- CT-Koronarangiographie (mit Kalkscorebestimmung)

Comparison: Vergleichsintervention

- Referenzstandard invasive Koronarangiographie
- Fractional Flow Reserve (FFR) für CT-Koronarangiographie und invasive Koronarangiographie

Outcome: Endpunkte

- kardiovaskuläre Mortalität
- kardiovaskuläre Morbidität
- Gesamtmortalität
- (gesundheitsbezogene) Lebensqualität
- Sensitivität, Spezifität
- Likelihood ratio +/-
- +/- prädiktiver Wert

Systematische Recherche

Recherchestrategie für Medline (www.pubmed.org) (27. Mai 2014)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#44	#9 OR #42	420
#43	#9 OR #41	462
#42	#41 NOT medline[sb]	27
#41	#40 Filter: English, German, Publication Date from 2007/01/01	248
#40	#39 AND #38	346
#39	systematic[sb]	214360
#38	#37 AND #21	19008
#37	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR 30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	93696
#36	cardiac imaging*[TW]	2492
#35	CMR [TW]	3867
#34	adenosine AND (magnetic resonance [TW] OR MRI[TW])	6628
#33	Stress [TW] AND (magnetic resonance [TW] OR MRI[TW])	8656

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#32	cardia*[TW] AND CT[TW]	7510
#31	CTA[TW]	5735
#30	comput*[TW] AND tomograph*[TW] AND coronary angiograph*[TW]	9904
#29	CT[TW] AND coronary angiograph*[TW]	3637
#28	MR angiograph*[TW]	5042
#27	magneti*[TW] AND resonanc*[TW] AND angiograph*[TW]	32462
#26	myocard*[TW] AND perfusion imag*[TW]	5254
#25	myocard*[TW] AND scintigraph*[TW]	6276
#24	(single photon emission computed tomograph*[TW] OR SPECT[TW]) AND perfu- sio*[TW]	7212
#23	(positron emission tomograph*[TW] OR PET[TW]) AND perfusio*[TW]	3381
#22	stress[TW] AND echocardiograph*[TW]	9608
#21	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	252739
#20	chest pain[TW]	26744
#19	(Ischemi*[TW] OR Ischaemi*[TW]) AND heart disease[TW]	32860
#18	Coronary heart diseas*[TW] OR CHD[TW]	45717
#17	Coronary artery diseas*[TW] OR CAD[TW]	90388
#16	Coronary ischemi*[TW] OR Coronary ischaemi*[TW]	566
#15	Coronary stenosis*[TW]	11709
#14	Non acute coronary disease	14075
#13	Coronary Arterioscleros*[TW] OR Coronary Atheroscleros*[TW]	6867
#12	Myocardial ischemi*[TW] OR Myocardial ischaemi*[TW]	49940
#11	Angina pectoris[TW]	38481
#10	Stable Angina[TW]	6445
#9	#8 Filter: English, German, Publication Date from 2007/01/01	393
#8	(#7 AND #6)	664
#7	systematic[sb]	214360
#6	(#5 AND #4)	58993
#5	"Diagnostic Imaging"[Mesh]	1697735
#4	(#1 OR #2 OR #3)	243334
#3	"Coronary Disease"[Mesh]	179998
#2	"Myocardial Ischemia"[Mesh:NoExp]	31768
#1	"Chest Pain"[Mesh]	52941

Anzahl der Treffer: 462

Recherchestrategie für die Datenbanken der Cochrane Library (27. Mai 2014)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#37	#7 OR 36	124
#36	(#35), from 2007 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Tech- nology Assessments and Economic Evaluations	123
#35	#34 AND #18	2043
#34	#19 OR #20 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	20982
#33	cardiac imaging*:ti,ab,kw	1188
#32	CMR:ti,ab,kw	15921
#31	adenosine AND (magnetic resonance OR MRI) :ti,ab,kw	104

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#30	Stress AND (magnetic resonance OR MRI) :ti,ab,kw	266
#29	cardia* AND CT:ti,ab,kw	1205
#28	CTA:ti,ab,kw	173
#27	comput* AND tomograph* AND coronary angiograph*:ti,ab,kw	614
#26	CT AND coronary angiograph*:ti,ab,kw	396
#25	MR angiograph*:ti,ab,kw	257
#24	magneti* AND resonanc* AND angiograph*:ti,ab,kw	682
#23	myocard* AND perfusion imag*:ti,ab,kw	640
#22	myocard* AND scintigraph*:ti,ab,kw	359
#21	(single photon emission computed tomograph* OR SPECT) AND perfusio*:ti,ab,kw	594
#20	(positron emission tomograph* OR PET) AND perfusio*:ti,ab,kw	169
#19	stress AND echocardiograph*:ti,ab,kw	653
#18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	25242
#17	(Ischemi* OR Ischaemi*) AND heart disease:ti,ab,kw	4001
#16	Coronary heart diseas* OR CHD:ti,ab,kw	9100
#15	Coronary artery diseas* OR CAD:ti,ab,kw	10249
#14	Coronary ischemi* OR Coronary ischaemi*:ti,ab,kw	5499
#13	Coronary stenosis:ti,ab,kw	2037
#12	Non acute coronary disease:ti,ab,kw	620
#11	Coronary Arterioscleros* OR Coronary Atheroscleros*:ti,ab,kw	1484
#10	Myocardial ischemi* OR Myocardial ischaemi*:ti,ab,kw	6196
#9	Angina pectoris:ti,ab,kw	5407
#8	Stable Angina:ti,ab,kw	2555
#7	(#6), from 2007 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	1
#6	(#5 AND #4)	15
#5	"Diagnostic Imaging":ti,ab,kw	648
#4	(#1 OR #2 OR #3)	10518
#3	"Coronary Disease":ti,ab,kw	6897
#2	"Myocardial Ischemia":ti,ab,kw	2849
#1	"Chest Pain":ti,ab,kw	1508

- Cochrane Database of Systematic Reviews (3)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (63)
- Health Technology Assessment Database (19)
- NHS Economic Evaluation Database (39)

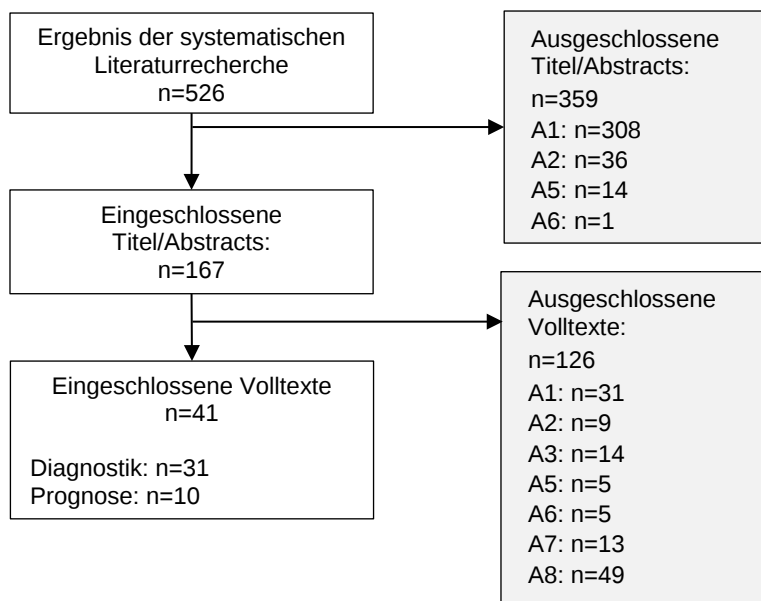
Anzahl der Treffer: 124

Davon neu: 64

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Datenbanken

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz			
Treffer	462	124	586
relevante Treffer	462	64	526

Flowchart



Ausschlussgründe:

- A1 anderes Thema
- A2 anderer Publikationstyp
- A3 unsystematischer Review
- A4 retrospektive Kohortenstudie
- A5 Doppelpublikation
- A6 Sonstiges
- A7 Leitlinien
- A8 Publikation vor 2010

Anhang 2.2 Koronarangiographie: Leitlinienrecherche

Recherchestrategie

Die Leitlinienrecherche wurde am 05. Februar 2015 durchgeführt. Es wurden Leitlinien zur Chronischen Koronaren Herzkrankheit gesucht, in denen das Thema Koronarangiographie thematisiert wurde. Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind nachfolgend dargelegt. Die Suche umfasst Dokumente in deutscher und englischer Sprache. Leitlinien, die vor 2010 publiziert wurden oder zu denen bereits eine Aktualisierung publiziert wurde, wurden ausgeschlossen.

Leitlinien-Datenbanken

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg

Clinical Guidelines; published

Suchwörter: coronary heart disease, CHD, coronary artery disease, CAD, ischemic heart disease, ischaemic heart disease, coronary ischemia, coronary ischaemia, chest pain, angina

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html#CHD

guidelines; By topic; CHD and Stroke:

NHMRC

www.nhmrc.gov.au/guidelines/search

cardiovascular health;

NHMRC Guideline Portal

Diseases and Conditions > Cardiovascular Diseases > Heart Diseases > Myocardial Ischemia

www.clinicalguidelines.gov.au

ICSI

[www.icsi.org/guidelines__more/search_results_-_browsing/?catalog_search_panel_query=1&catalog_search_panel_label_ids\[\]=87#results_header](http://www.icsi.org/guidelines__more/search_results_-_browsing/?catalog_search_panel_query=1&catalog_search_panel_label_ids[]=87#results_header)

guidelines,protocol >>cardiovascular

NGC

www.guideline.gov/search/results.aspx?113=611%2c&99=2014%2c

Advanced Search, Keyword: none; Clinical Specialty: Cardiology;

GIN

www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library

Keywords: coronary heart disease; CHD; Coronary artery disease; CAD; Ischemic heart disease; coronary ischemia; Myocardial ischemia; Angina; Chest pain

MeSH-Term: Cardiovascular Disorder/Heart Dis-ease/Myocardial Ischemic Disorders, Myocardial Ischemia;

Language: German, English

ACC

[www.acc.org/guidelines#:~:TopicSearchFacet=\[Chronic%20Angina\]](http://www.acc.org/guidelines#:~:TopicSearchFacet=[Chronic%20Angina])

home>>guidelines >>topic: chronic angina

AHA

www.my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsA-C/Statement-Guideline-Topics-A-C_UCM_322827_Article.jsp

guideline>>topic>> stable angina / angina / ACC/AHA guidelines (ab 2010)

ESC

www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing

Topic: Chronic Ischemic Heart Disease

AWMF

www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html

S3, Langfassung Leitlinie; Schlagworte: koronare Herzkrankheit, KHK, Angina pectoris, Brustschmerz

DGK

leitlinien.dgk.org/leitlinien

Suchwort: khk, koronare Herzkrankheit, angina pectoris, Brustschmerz

DEGAM

www.degam.de/leitlinien-51.html

geplante und aktuelle Leitlinien

AkdÄ

www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html

Home >> Arzneimitteltherapie >> Therapieempfehlungen >> Therapieempfehlungen A-Z (Anmerkung: ohne Archiv und aktuell in Überarbeitung)

Identifizierte Leitlinien

1. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130(19):1749-67 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070666 , DOI: 10.1161/CIR.0000000000000095
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: 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):3097-137 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166210 DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
3. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):380-406 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355759 , DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.009.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996286, DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
5. Woodard PK, White RD, Abbara S, et al. ACR Appropriateness Criteria chronic chest pain-low to intermediate probability of coronary artery disease. *J Am Coll Radiol* 2013;10(5):329-34 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542027, DOI: 10.1016/j.jacr.2013.01.018.
6. Earls JP, White RD, Woodard PK, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) chronic chest pain--high probability of coronary artery disease. *J Am Coll Radiol* 2011;8(10):679-86 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962781, DOI: 10.1016/j.jacr.2011.06.022.
7. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force Society for Cardiovascular Angiography and Interventions American Association for Thoracic Surgery American Heart Association, American Society of Echocardiography American Society of Nuclear Cardiology Heart Failure Society of America Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine Society of Cardiovascular Computed Tomography Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80(3):E50-E81 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678595, DOI: 10.1002/ccd.24467.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Stable angina: Full guideline (July 2011). London: NICE; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/cg126-stable-angina-full-guideline3.
9. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, et al. Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ.; 2011 Available from: www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-15_Langfassung_Brustschmerz.pdf.

Anhang 3 Kapitel 4 Diagnostik – Evidenztabelle

Anhang 3.1 Bewertung der Quell- und Referenzleitlinien

Bewertung nach DELBI

	DEGAM 2011	Montalescot et al 2013	Perk et al 2012
Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	3	2	3
Die in der Leitlinie behandelten Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben.	4	4	4
Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.	4	3	3
Gesamtpunkte Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck)	11	9	10
Standardisierter Domänenwert	0,89	0,67	0,78
Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	2	1	3
Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.	2	1	1
Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	3	2	2
Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	4	1	1
Gesamtpunkte Domäne 2 (Beteiligung von Interessengruppen)	11	5	7
Standardisierter Domänenwert	0,58	0,08	0,25
Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.	4	2	1
Die Kriterien für die Auswahl der Evidenzen sind klar beschrieben.	3	1	2
Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	4	4	3
Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	4	2	2
Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.	4	4	4
Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.	4	2	3
Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	2	1	1
Gesamtpunkte Domäne 3	25	16	16

	DEGAM 2011	Montalescot et al 2013	Perk et al2012
(Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung)			
Standardisierter Domänenwert	0,86	0,43	0,43
Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	4	3	4
Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	3	3	3
Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren	4	4	4
Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	3	3	3
Gesamtpunkte Domäne 4 (Klarheit und Gestaltung)	14	13	14
Standardisierter Domänenwert	0,83	0,75	0,83
Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlung werden diskutiert.	3	1	2
Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt	2	2	2
Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/oder die Überprüfungskriterien.	1	1	1
Gesamtpunkte Domäne 5 (Generelle Anwendbarkeit)	6	4	5
Standardisierter Domänenwert	0,33	0,11	0,22
Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation (en) unabhängig.	3	2	2
Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	4	3	4
Gesamtpunkte Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit)	7	5	6
Standardisierter Domänenwert	0,83	0,50	0,67
Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	3	1	2
Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	3	3	3
Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	3	3	3
Es ist eine Strategie/ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	4	4	3

	DEGAM 2011	Montalescot et al 2013	Perk et al 2012
Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.	4	1	2
Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinienreport) hinterlegt.	4	2	1
Gesamtpunkte Domäne 7 (Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem)	21	14	14
Standardisierter Domänenwert	0,83	0,44	0,44

Anhang 3.2 Bildgebende Verfahren: Diagnostic Accuracy

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
Chen L, Wang X, Bao J, Geng C, Xia Y, Wang J. Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease: a meta-analysis. PLoS One 2014;9(2):e88402 PM:24520382, DOI: 10.1371/journal.pone.0088402.	PubMed, EMBASE, Web of Science, cochrane till 06/2013 Inclusion criteria: - pts with CAD or suspected CAD - both CMR and SPECT evaluated in same population (direct comparison) or randomized for either CMR vs. SPECT - invasive coronary angiography as reference standard - reported data sufficient for calculation of true/false-positive/negative - prospective or retrospective Exclusion criteria: - less than 20 patients - multiple reports for the same population (inclusion of the most detailed/most recent)	Schwitzer J et al (2013) Eur Heart J 34: 775–781. Greenwood JP et al (2012) Lancet 379: 453–460. Schwitzer J et al (2008) Eur Heart J 29: 480–489. Sakuma H et al (2005) American Journal of Roentgenology 185: 95–102. Okuda S et al (2005) Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology 23: 230–235. Thiele H et al (2004) International Journal of Cardiovascular Imaging 20: 371–384. Ishida N et al (2003) Radiology 229: 209–216. Doyle M et al (2003) Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 5: 475–485. Panting JR et al (2001) Journal of Magnetic Resonance Imaging	10 studies (5 prospective, 5 retrospective), N=1727 patients Stress-Myokard-Perfusionsszintigraphie (SPECT): Detection of CAD based on patient (6 studies): Sensitivity: 0,70 (0,58-0,79), Specificity: 0,76 (0,66-0,83), I2: 84 Detection of CAD based on coronary territory (5 studies): Sensitivity: 0,67 (0,60-0,72), Specificity: 0,80 (0,75-0,84), I2: 0 (?); Stress (Adenosin/Dipyridamol-Perfusion)-MRT Detection of CAD (6 studies): Sensitivity: 0,79 (0,72-0,84), Specificity: 0,75 (0,65-0,83), I2: 75; Detection of CAD based on coronary territory (5 studies): Sensitivity: 0,80 (0,73-0,85), Specificity: 0,87 (0,81-0,91), I2: 21; Conclusion: a limited number of studies demonstrated that CMR is more sensitive to detect CAD than SPECT in both on a per-patient basis and per-coronary territory, but inferior in specificity on a per-patient.	- both perfusion CMR and SPECT performed in the same or randomized patients - systematic literature search (search terms described, strategy not documented, till June 2013) - flow chart describing study selection (2 reviewers) - quality of studies assessed (QUADAS-2), risk of bias and applicability concerns assessed - no publication bias detected with funnel plot - heterogeneity assessed - study characteristics described - limitations: low number of comparative studies, non-random/non-consecutive sample included in 6 of 10 studies, selection bias, % of complete reva etc discussed - sensitivity analysis conducted - CoI declared (none), no funding	2++

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
		13: 192–200. Sharples et al. (2007) Health Technol Assess 11: iii–iv, ix–115.			
Nielsen LH, Ortnor N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014	PubMed, EMBASE, Cochrane 01/2002-02/2013 inclusion criteria: - examining diagnostic accuracy of coronary CTA when compared with functional testing in patients suspected of stable CAD - the diagnostic accuracy of coronary CTA was compared SPECT (with ICA as a reference standard) and the results were reported so that a 2 × 2 table of results could be constructed - Significant coronary stenosis: at least ≥50% luminal obstruction on ICA (endpoint analysis: studies that evaluated the post-test outcomes defined as all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction (MI), DTU (ICA, coronary CTA, SPECT, or XECG), and revascularization after coronary CTA vs. SPECT in patients with stable angina were evaluated.) - randomized controlled trials and observational studies - patients with and without previously known CAD exclusion criteria: - no full report of relevant data - studies using CT systems older than 16-slice CT	Weustink AC et al Int J Cardiovasc Imaging 2012;28:675–84. Schuijff JD et al J Am Coll Cardiol 2006;48:2508–14. Ravipati G et al Am J Cardiol 2008;101:774–5. Hamirani YS et al J Comput Assist Tomogr 2010;34:645–51. Tandon V et al Eur Heart J 2012;33:776–82.	5 studies, N=2884 CT-Koronarangiographie Sensitivity: 0,99 (0,96–1,00); Specificity: 0,71 (0,60–0,80) SPECT Sensitivity: 0,73 (0,59–0,83); Specificity: 0,48 (0,31–0,64) Risk of revascularization (SPECT vs. CTA): OR: 2,49 (2,32,2,66) Risk of MI (CTA vs. SPECT): OR: 0,55 (0,33–0,72) Conclusion: The current meta-analysis demonstrated that a coronary CTA may serve as a more accurate and efficient alternative non-invasive frontline diagnostic method than SPECT in patients with a low-intermediate likelihood of CAD. The increased downstream test utilization (DTU) and subsequent revascularization following a coronary CTA strategy may allow for decreased MI and mortality.	-systematic literature search till Feb 2013 - literature selection (flow chart, 2 independent reviewer) - study characteristics described - quality assessment of studies - sensitivity analysis conducted - heterogeneity assessed, not documented - publication bias assessed (not sign.) - Funding and Col reported (Edward Lifescience, GE Healthcare, Siemens, Schering, etc.)	2+
Tsai JP, Yun CH, Wu TH, Yen CH, Hou CJ, Kuo JY, Hung CL. A meta-analysis comparing SPECT with PET for the assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease. Nucl Med Commun 2014	Medline, Cochrane Library, EMBASE, Google Scholar till 30 November 2012 Inclusion criteria: - prospective design - involved patients with coronary artery disease, left ventricular (LV) dysfunction, or a history of myocardial infarction - compared SPECT and PET for the assessment of myocardial viability - were published in English. Exclusion criteria: - retrospective	Mabuchi M et al Nucl Med Commun 2002; 23:879–885. Yoshinaga K et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:882–890. He W et al J Nucl Cardiol 2003; 10:599–606. Giorgetti A et al J Nucl Cardiol 2004; 11:142–151. Matsunari et al Eur J	8 studies, N=310 SPECT vs. PET assessment of myocardial viability Sensitivity: 0,82 (0,81–0,84), Specificity: 0,88 (0,86–0,90) Conclusion: The meta-analysis indicated that SPECT can accurately assess myocardial viability, as compared with PET, and supports the use of SPECT for the assessment of myocardial viability.	- systematic literature search till Nov 2012 - only prospective studies included - study selection by 2 independent reviewer (flow chart) - quality assessed using QUADAS: in general high quality of studies - study characteristics described - significant heterogeneity - publication bias not assessed - low number of patients included in the individual studies, high heterogeneity between studies	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	- compared assessments of myocardial viability between SPECT and PET with other techniques (e.g. echocardiography).	Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:195–202. Slart RH Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:972–979. Matsunari I et al Ann Nucl Med 2006; 20:51–56. Raja S et al J Nucl Cardiol 2012; 19:1176–1181.	ity in patients with coronary artery disease.	- Col reported (none)	
de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2012;22(9):1881-95	Medline, EMBASE between 01/2000 and 05/2011 Inclusion criteria: - assessing stress perfusion MRI, stress perfusion contrast-enhanced ECHO, stress perfusion SPECT or stress perfusion PET for CAD - prospective study design - adults with known or suspected CAD - CCA as reference standard (selective verification was not present) - obstructive CAD defined as at least 1 vessel with at least 50%, 70% or 75% diameter reduction - reported data sufficient for calculation of true/false-positive/negative Exclusion criteria: - review/meta-analysis - pts with (suspected) ACS, asymptomatic pts, healthy volunteers - less than 30 pts - (potentially) overlapping study population - very specific patient population - focus on in-stent or graft stenosis after PCI or CABG	Stress-MRT Arnold JR et al (2010) JACC Cardiovasc Imaging 3:934–943 Bernhardt P et al (2009) JACC Cardiovasc Imaging 2:1292–1300 Cheng AS et al (2007) J Am Coll Cardiol 49:2440–2449 Cury RC (2006) Radiology 240:39–45 Donati OF et al (2010) AJR Am J Roentgenol 194:920–926 Doyle M et al (2003) J Cardiovasc Magn Reson 5:475–485 Gebker R et al (2007) Radiology 245:863–871 Gebker R et al (2008) Radiology 247:57–63 Gebker R et al (2011) Int J Cardiol. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.060 Giang TH et al (2004) Eur Heart J 25:1657–1665 Kawase Y et al (2004) Osaka City Med J 50:87–94	MRI: 28 studies, N=2970; ECHO: 10 studies, N=795; SPECT: 13 studies, N=1323; PET: 0 studies Stress-MRT Sensitivity: 0,91 (0,88-0,93), Specificity: 0,80 (0,76-0,83), Positive LR: 4,43 (3,64-5,23), Negative LR: 0,12 (0,08-0,15); Stress-Echokardiographie Sensitivity: 0,87 (0,81-0,91), Specificity: 0,72 (0,56-0,83), Positive LR: 3,08 (1,65-4,50), Negative LR: 0,18 (0,13-0,24); SPECT Sensitivity: 0,83 (0,73-0,89), Specificity: 0,77 (0,64-0,86), Positive LR: 3,56 (2,07-5,04), Negative LR: 0,22 (0,14-0,31); Conclusion: MRI is superior for the diagnosis of obstructive CAD compared with ECHO and SPECT. ECHO and SPECT demonstrated similar diagnostic performance.	- only prospective studies, known or suspected CAD - studies with verification bias excluded - systematic literature review (Databases, search terms) 2000-2011 - 2 independent reviewer for the selection of the study (flow chart) - inclusion and exclusion criteria specified - quality of studies assessed (QUADAS), study characteristics described - funnel plot suggests publication bias for MRI and SPECT, no publication bias for ECHO - PET not analysed: no study met the inclusion criteria - sensitivity analysis conducted (if sample size sufficient) - substantial heterogeneity - Col, funding not reported	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
		(...) see publication			
Gorenai V, Schonemark MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. GMS Health Technol Assess 2012;8:Doc02	Several databases including Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93), DAHTA-Datenbank, , Cochrane Database - CENTRAL (CCTR93), MEDLINE (ME00), EMBASE (EM47) 01/2006-10/2010 Inclusion criteria: - comparing CT coronary angiography (64-slice) with conventional invasive coronary angiography in CHD - controlled clinical diagnostic or prognostic study or systematic review - pts with suspected CAD - Referenzstandard invasive coronary angiography or intracoronary pressure measurement - outcome: mortality, morbidity, diagnostic parameter Exclusion criteria: - pts with Bypass or in-stent-restenosis, abstracts and analysis based on segments	Ropers 2006 Leber 2007 Ropers 2007 Oncel 2007b Alkadhi 2008 Rixe 2009 Budoff 2008 Marano 2008 Dewey 2009	CT-Koronarangiographie (A) Referenzstandard: Koronarangiographie (only 9 high quality studies included,) Sensitivity: 0,96 (0,93-0,98), Specificity: 0,86 (0,83-0,89), positive LR: 6,38 (5,18-7,87), negative LR: 0,06 (0,03-0,10) (B) Intrakoronare Druckmessung (Only 1 study included: Sarno et al) CT-Koronarangiographie: Sensitivity: 0,80 (0,61-0,92), Specificity: 0,67 (0,47-0,83), positive LR: 2,3, negative LR: 0,3 invasive Koronarangiographie: Sensitivity: 0,67 (0,51-0,78), Specificity: 0,75 (0,60-0,86), positive LR: 2,6, negative LR: 0,4 Conclusion: From a medical point of view, CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices should be recommended as a test to rule out obstructive coronary stenoses in order to avoid inappropriate invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest probability of CHD. From a health economic point of view, this recommendation should be limited to patients with a pretest probability of CHD of 50 % or lower. From a medical and health economic point of view, neither CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices nor invasive coronary angiography may be recommended as a single diagnostic test for identifying or ruling out functionally relevant coronary	- systematic literature search till 2010 (newest included study from 2009) - literature selection based on aggregated evidence, quality assessment - only prospective, controlled studies with suspected CAD included - study characteristics described - quality assessment of included studies (high heterogeneity) --> only high quality studies included (n=9) - high heterogeneity in the complete body of evidence --> low heterogeneity in the included high quality studies - publication bias possible - Col declared to DIMDI, Funding: DIMDI	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
			stenoses.		
Li S, Ni Q, Wu H, Peng L, Dong R, Chen L, Liu J. Diagnostic accuracy of 320-slice computed tomography angiography for detection of coronary artery stenosis: meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2013;168(3):2699-705	Pubmed, EMBASE 01/2008-12/2012 Inclusion criteria: - pts with initially suspected CAD or previous PCI - 320-slice CTA performed in all patients - ICA was used as reference standard and performed in all pts - positive result was defined as $\geq 50\%$ stenosis - data presented as pt/vessel or segment level - true/false negative/positive or sensitivity, specificity, PPV, NPV reported exclusion criteria: - CTA performed in pts after CABG - prognostic studies, case studies, reviews - studies including overlapping study samples.	Dewey et al <i>Circulation</i> 2009; Nasis et al <i>Am J Cardiol</i> 2010; de Graaf et al <i>Eur Heart J</i> 2010; Xu et al <i>Eur Radiol</i> 2011; Gang et al <i>Br J Radiol</i> 2012; Zhang et al <i>Minerva Med</i> 2011; Pelliccia et al <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2013; Yamanaka et al <i>Am J Cardiol</i> 2012; Yang et al <i>J Comput Assist Tomogr</i> 2012; Uehara et al <i>Int J Cardiol</i> 2013	10 studies, N=1088 pts CT-Koronarangiographie Patient-level: Sensitivity: 0,93 (0,91-0,95), Specificity: 0,86 (0,82-0,89), PPV: 0,90 (0,87-0,92), NPV: 0,90 (0,87-0,93), Positive LR: 10,30 (4,88-21,73), Negative LR: 0,13 (0,09-0,19); I2: 76,3 Vessel-level: Sensitivity: 0,92 (0,89-0,94), Specificity: 0,95 (0,94-0,96), PPV: 0,87 (0,83-0,90), NPV: 0,97 (0,96-0,98), Positive LR: 19,25 (14,49-25,58), Negative LR: 0,09 (0,05-0,17); I2: 85,8% Segment-level: Sensitivity: 0,78 (0,76-0,80), Specificity: 0,98 (0,97-0,98), PPV: 0,82 (0,80-0,84), NPV: 0,97 (0,97-0,97), Positive LR: 45,01 (27,83-72,79), Negative LR: 0,14 (0,08-0,24), I2: 95,1% Conclusion: 320-slice CTA can effectively identify the majority of patients with coronary artery disease (CAD). The high NPV makes it an effective noninvasive alternative to ICA for the exclusion of stenosis.	- main focus: 320-slice CTA - systematic literature search (search terms documented, no search strategy, till Dec 2012) - flow chart describing study selection (2 independent reviewer), inclusion and exclusion criteria defined - quality of studies assessed and documented (QUADAS) - study characteristics described - publication bias: funnel plot (neg) - heterogeneity high, meta-regression conducted - Col not declared	2+
Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2012;5(6):700-7.	Pubmed, EMBASE till 01/2012 Inclusion criteria: - prospective studies evaluating SPECT, PET, or both - reference standard: CAG - clinically significant CAD defined as 50% stenosis - patient-level true /false positives/negatives Exclusion criteria: - non-English - retrospective - overlapping cohorts (largest study included) - for subanalyses "good quality studies":	SPECT: see article PET: Abramson et al, <i>J Nucl Cardiol</i> 2000;7:205-212 Chow et al, <i>Can J Cardiol</i> 2007; 23:801-807 Go et al, <i>J Nucl Med</i> 1990; 31:1899-1905 Kajander et al, <i>Circulation</i> 2010;122:603-613 Marwick et al, <i>Int J Cardiol</i> 1992;35:33-41 Sampson et al, <i>J Am</i>	SPECT (115 studies, N=11212) all studies: Sensitivity: 0,88 (0,87-0,90), Specificity: 0,76 (0,72-0,79) good quality studies (54 studies): Sensitivity: 0,88 (0,84-0,91), Specificity: 0,79 (0,75-0,83) PET (9 studies, N=650) all studies: Sensitivity: 0,93 (0,88-0,95), Specificity: 0,81 (0,67-0,90) good quality studies (7 studies): Sensitivity: 0,95 (0,92-0,91), Specificity: 0,79 (0,75-0,83)	- Col and funding by Lantheus Medical Imaging - Systematic literature search till Jan 2012 - literature selection by 2 independent reviewer, flow chart - only prospective studies included - quality assessed (QUADAS) - SPECT: moderate quality, publication bias, considerable heterogeneity - PET: limited amount of studies available, no obvious publication bias, comparing PET with coronary angiography	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	QUADAS > 8	Coll Cardiol 2007;1052-1058 Santana et al, J Nucl Med 2007;48:1122-1128 Stewart et al, Am J Cardiol 1991;67:1303-1310 Tamaki et al J Nucl Med 1988;29:1181-1188	Conclusion: PET MPI has a higher sensitivity for the diagnosis of CAD than does SPECT MPI, although there was no detectable difference in specificity when comparing the 2 modalities.		
Zhou T, Yang LF, Zhai JL, Li J, Wang QM, Zhang RJ, Wang S, Peng ZH, Li M, Sun G. SPECT myocardial perfusion versus fractional flow reserve for evaluation of functional ischemia: A meta analysis. Eur J Radiol 2014;83(6):951-6	Pubmed, Embase, Cochrane Inclusion criteria: - MPS (myocardial perfusion SPECT) and FFR were used to diagnose the ischemic of CAD and compared with each other in the progress of diagnosis - true/false positive/negative were available or could be calculated Exclusion criteria: - patients undergoing PCI, CABG, or prior heart transplantation - retrospective or repeated studies	Melikian et al JACC Cardiovascular Interv 2010; Sahiner et al Ann Nucl Med 2013; Ragosta et al Am J Cardiol 2007; Tron et al Am Heart J 1995; Caymaz et al J Invasive Cardiol 2000; De Bruyne et al Circulation 2001; Yanagisawa et al Circ J 2002; Morishima et al J Cardiol 2004; Rieber et al Int J Cardiovasc Intervent 2004; Hacker et al J Nucl Cardiol 2005; Erhard et al Z Kardiol 2005; Forster et al Int J Cardiovasc Imaging 2010; Jakljevic et al Coll An-tropol 2011	13 studies, n=1017 pts Stress-Myokard-Perfusionsszintigraphie (SPECT), Referenzstandard: FFR Patient-level: Sensitivity: 0,77 (0,70-0,83), Specificity: 0,77 (0,67-0,84), Positive LR: 3,3 (2,2-4,9), Negative LR: 0,3 (0,2-0,4) Vessel-level: Sensitivity: 0,66 (0,57-0,74), Specificity: 0,81 (0,70-0,89); The meta regression indicated that the year of publication, the prevalence of multi-vessel disease and different tracer were significantly influencing pooled accuracy. Conclusion: the accuracy between FFR and MPS SPECT to diagnose functional stenotic coronary artery disease is moderate.	- systematic literature search (search terms described, strategy not documented, timeframe not documented: studies included from 1995-2012) - retrospective studies excluded - flow chart describing study selection, inclusion and exclusion criteria defined - quality of studies assessed and documented (QADAS) - study characteristics described (mostly adenosine-stressor and sestamibi-tracer) - publication bias reported (n.s.) - heterogeneity assessed: high heterogeneity - sensitivity analysis conducted - Col declared (none)	2+
Powell H, Cosson P. Comparison of 64-slice computed tomography angiography and coronary angiography for the detection and assess-	AMED, CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, Science Direct from 01/2004-04/2012 Inclusion criteria: - known or suspected CAD - reporting diagnostic accuracy with 64-slice	Leber et al J Am Coll Cardiol 2005 Meijboom et al J Am Coll Cardiol 2007 Meijboom et al J Am Coll Cardiol 2008	10 studies, N=1188 pts CT-Koronarangiographie (no meta-analyses conducted: range of included studies): Patient level: Range sensitivity: 0,88 -1,00; Range specificity:	- systematic literature review till April 2012 - standardized selection by 2 independent reviewer (flow chart) - quality of studies assessed using SIGN50 - also case-series, non-randomized, or retrospective studies included	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
ment of coronary artery disease in patients with angina: a systematic review (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013;4	CTA and CA - sensitivity, specificity, and/or PPV/NPV presented at either patient or segment level - RCT, prospective and retrospective non-randomized comparative studies, case series Exclusion criteria: - patients needing urgent cardiac investigations - asymptomatic patients - patients at risk of contrast reactions - pregnant women	Mollet et al Circulation 2005 Ong et al Am Heart J 2006 Pache et al Eur Heart J 2006 Pugliese et al Eur Radiol 2006 Schlosser et al Acta Rad 2007 Selcoki et al Tur Soc Cardiol 2010 Sheth et al Am J Cardiol	0,64-0,92; PPV: 0,86-0,97; NPV: 0,77-1,00 Segment level: Range sensitivity: 0,73 -1,00; Range specificity: 0,83-0,98; PPV: 0,47-0,90; NPV: 0,89-1,00 Conclusion: at both pt and segment-level, 64-slice CTA is a highly sensitive and specific non-invasive alternative to CA for diagnosis of significant stenosis in pts with angina.	- suspected and known CAD included - no meta-analyses conducted - Col reported (none)	
Desai RR, Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2013;201(2):W245-W252	MEDLINE (PubMed), Cochrane Database, and EMBASE 01/2000 to 08/2012 Inclusion Criteria: - used perfusion stress MRI and FFR for diagnosis of obstructive CAD - magnet of strength of at least 1.5 T - FFR as the reference standard for obstructive CAD - provision of sensitivity and specificity and negative and positive predictive values or information enabling such calculation - stable CAD - data from at least 20 patients. Exclusion Criteria - animal studies; studies that used phantoms - studies on patients with suspected acute coronary syndrome - studies published in non-English journals.	Jogiya R et al J Am Coll Cardiol 2012; 60:756–765 Manka R et al Eur Heart J 2012; 33:2016–2024 Bernhardt P et al Int J Cardiovasc Imaging 2012; 28:2049–2056 Huber A et al Invest Radiol 2012; 47:332–338 Kirschbaum SW et al Int J Cardiol 2011; 147:184–186 Lockie T et al J Am Coll Cardiol 2011;57:70–75 Schuchlenz HW et al Eur Heart J 2010; 31(suppl 1):584 Ebersberger U et al Circulation 2011; 124:A17192 Watkins S et al Circulation 2009; 120:2207–2213 Costa MA et al J Am Coll Cardiol 2007; 50:514–522 Rieber J et al Eur	12 studies, N=761 Stress-Perfusion MRI: Referenzstandard FFR Patient level: Sensitivity : 0,89 (0,84-0,93), I2: 79, Specificity: 0,89 (0,77-0,91), I2: 79; positive LR: 5,35 (3,13-9,13); Negative LR: 0,14 (0,05-0,41) Coronary-level: Sensitivity : 0,88 (0,84-0,91), I2: 75, Specificity: 0,89 (0,87-0,90), I2: 90; positive LR: 6,80 (4,07-11,36); Negative LR: 0,14 (0,07-0,25)	- literature review till Aug 2012 - 12 prospective, 1 retrospective study - selection by 2 independent reviewer (no flow chart, no data about search results: 24 relevant article, 12 included) - study quality assessed and documented - high heterogeneity - publication bias not assessed - verification bias (in most studies FFR was measured only in vessels with stenosis on catheter coronary angiography. - Col, Funding not reported	2(+)

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
		Heart J 2006; 27:1465–1471 Kühl HP et al Am J Cardiol 2007; 99:1090– 1095			
Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int J Clin Pract 2012;66(5):477-92	MEDION, MEDLINE, EMBASE; CENTRAL, Cochrane Library till 06/2009 Inclusion criteria: - comparing exercise echocardiogram to the presence or absence of CAD by angiography - pts with suspected CAD or asymptomatic pts with risk factors for CAD - prospective studies with investigator being blinded to the results of the other test Exclusion criteria: - investigation of other cardiac pathologies - pts with known CAD or previous MI	34 studies included (see publication)	Stress-Echokardiographie (only exercise): good quality studies: LR+: 6,48 (4,39-11,13), LR-: 0,22 (0,16-0,33) all studies: LR+: 8,57 (5,94-12,40), LR-: 0,19 (0,16-0,24)	- symptomatic and asymptomatic patients with unknown KHK - systematic literature review (Databases, search terms) till July 2009 - 2 independent reviewer for the selection of the study (flow chart) - inclusion and exclusion criteria specified, excluded studies documented - quality of studies assessed (QUADAS), study characteristics described - No funnel plot to assess publication bias - sensitivity analysis conducted for high quality studies - heterogeneity not assessed - Col reported (none), NHR funded	2(+)
den Dekker MA, de SK, de Bock GH, Tio RA, Oudkerk M, Vliegenthart R. Diagnostic performance of coronary CT angiography for stenosis detection according to calcium score: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2012;22(12):2688-98	Pubmed, Embase 01/2001 till 06/2011 Inclusion criteria: - used/suggested a CS cut-off for performing CCTA or addressed diagnostic accuracy of CCTA according to CS - reported test characteristics of CCTA by CSS categories - invasive coronary angiography was used as reference standard - reported pt characteristics Exclusion criteria: - laboratory or phantom studies - reviews or case reports - included examinations of stented or bypassed coronary arteries - used <16-MDCT	27 studies included (see publication)	27 studies, 5203 pts CT - Koronarangiographie: Kalkscore Sensitivity 0,97 (0,96-0,97), Specificity 0,86 (0,85-0,88)	- systematic literature review (till jun 2011) - study selection shown in a flow chart (2 independent reviewer) - inclusion of only prognostic studies - also asymptomatic patients included - QUADAS used to assess study quality, relatively good quality of studies - no publication bias found - high heterogeneity - Col or funding not reported	2(+)
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 dis-	Different systematic searches and update searches combined till 03/2012 Inclusion criteria: - prospective studies, observational studies, retrospective studies, case series published in peer-review journals - involving humans - using either Rb-82-PET or Tc-	SPECT: Lee et al J Nucl Med 2000; Thompson et al J Nucl Cardiol 2005; Schepis et al J Nucl Med 2007; Bateman et al J Nucl Cardiol 2009; Heller et al J Nucl Car-	SPECT (8 studies, 1755 pts) Sensitivity: 0,90 (0,88- 0,92), Specificity: 0,88 (0,85-0,91), Positive LR: 5,13 (4,01-6,56) PET (15 studies, 1344 pts) Sensitivity: 0,85 (0,82- 0,87), Specificity: 0,88 (0,85-0,91), Positive LR: 5,57 (4,02-7,72)	- systematic literature review (2006-2012), different searches combined - case-series etc included, no focus on prospective studies - study selection: 2 independent reviewer - quality of studies assessed (QUADAS) - many studies affected by referral bias - substantial heterogeneity	2(+)

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
ease?: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60(18):1828-37	99mSPECTwith both ECG-gating and AC with either CT or transmission sources as an imaging modality, where ICA was reference standard for diagnosis of obstructive CAD - True/false positive/negative available, accuracy data reported on per patient basis Exclusion criteria: - pts with nonischemic heart disease	diol 2004; Links et al J Nucl Cardiol 2000; Venero et al J Nucl Cardiol 2009; Xu et al J Nucl Cardiol 2010; PET: Bateman et al. J Nucl Cardiol 2006;Dorbala et al J Nucl Med 2007; Esteves et al J Nucl Cardiol 2010; Esteves et al Nucl Med Commun 2008; Sampson et al J Am Coll Cardiol 2007; Santana et al J Nucl Med 2007; Chow et al Can J Cardiol 2007; Groves et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; Demer et al Circulation 1989; Gould et al Am Coll Cardiol 1986; Go et al J Nucl Med 1990; Grover-McKay M,et al Am Heart J 1992; Marwick et al J Am Soc Echocardiogr 1992; Stewart et al Am J Cardiol 1991; Williams et al J Nucl Med 1994; Marwick T et al Int J Cardiol 1992; Nakazato et al J Nucl Cardiol 2012;		- publication bias not assessed - Col reported (none), Funded by canadian Health Care Centre	
Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, Armstrong N, Kleijnen J. Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to im-	Medline, Medline In-Process, Embase, Cochrane databases, Clinical trial registries, (..) from 0172000-02/2011 and a pragmatic update search till 09/2012 Inclusion criteria: - accuracy of cardiac CT assessed for the detection of >50% coronary artery stenosis in difficult to imagine patients	27 publications included (see publication)	27 studies, N=? pts CT-Koronarangiographie The results of this systematic review suggest that DSC CT may provide sufficiently accurate anatomic information for the diagnosis and assessment of CAD in some or all difficult to image groups; these technologies may	- main focus: difficult to image patient groups - systematic literature search (search terms not documented, till Mar 2011) - flow chart describing study selection (2 independent reviewer), inclusion and exclusion criteria defined - quality of studies assessed and documented (QUADAS) - study characteristics not described	2(+)

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
age patient groups. Radiology 2013;267(2):387-95			be most useful in avoiding further invasive investigations.	- publication bias not assessed because of methodological considerations - heterogeneity assessed: high - Col declared	
Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S. 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):1719-28	Pubmed form 01/1990 till 02/2010 Inclusion criteria: - assessing SPECT, CMR or PET perfusion - CAD defined as $\geq 50\%$ stenosis - true/false positive/negative were reported - known or suspected CAD Exclusion criteria: - phantom-only models - animals - normal healthy volunteers - <10 pts	SPECT: 114 studies included (see publication) CMR: 37 articles included (see publication) PET: 15 studies included (see publication)	SPECT (114 studies, 17901 pts) Sensitivity: 0,88 (0,88-0,89), Specificity: 0,61 (0,59-0,62) PET (15 studies, 1319 pts) Sensitivity: 0,84 (0,81-0,87), Specificity: 0,81 (0,74-0,87) CMR (37 articles, 2841 pts) Sensitivity: 0,89 (0,88-0,91), Specificity: 0,76 (0,73-0,78)	- systematic literature review (till feb 2010) - exclusion based on study types unclear (i.e. only prospective studies included?) - study quality not assessed, study characteristics not described - high heterogeneity - publication bias for SPECT, CMR not for PET reported - Col reported	2(-)
Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. Biomed Imaging Interv J 2011;7(2):e9				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
Gargiulo P, Petretta M, Bruzzese D, Cuocolo A, Prastaro M, D'Amore C, Vassallo E, Savarese G, Marciano C, Paolillo S, Filardi PP. Myocardial perfusion scintigraphy and echocardiography for detecting coronary artery disease in hypertensive patients: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(11):2040-9				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
Guo SL, Guo YM, Zhai YN, Ma B, Wang P, Yang KH. Diagnostic accuracy of first generation dual-source computed tomography in the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis from 24 studies. Int J Cardiovasc Imaging 2011;27(6):755-71				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
Ollendorf DA, Kuba M, Pearson SD. The diagnostic performance of multi-slice coronary computed tomographic angiography: a systematic review. J Gen Intern Med 2011;26(3):307-16				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord 2011;11:32				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available - [only pts with suspected CAD included]	//
von Ballmoos MW, Haring B, Juillerat P, Alkadhi H. Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. Ann Intern Med 2011;154(6):413-20				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
64-slice computed tomographic angiography for the diagnosis of intermediate risk coronary artery disease: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10(11):1-44				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher meth-	//

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
				odological quality available	
	Stress echocardiography with contrast for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10(10):1-59			keine Bewertung: - newest study included from 2001: an extract of studies which were used in the meta-analysis of meta-analyses conducted by Heijenbrok-Kal et al American Heart Journal 2007 (→ included in DEGAM LL Brustschmerz) - newer studies with higher quality available	//
	Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10(9):1-61			keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
	Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10(12):1-38			keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
	Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10(8):1-64			keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
	Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson 2010;12(1):29			keine Bewertung: - newest study included from 2009 - newer studies with similar or higher methodological quality available - only studies using adenosin/dipyridamol included	//
	Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, Kovach J, Afonso L. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. Heart 2010;96(12):956-66			keine Bewertung: - literature search only till 2007 - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
	Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. Ann Intern Med 2010;152(3):167-77			keine Bewertung: - literature search only till 2009 - newer studies with similar or higher methodological quality available	//
Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007;50(14):1343-53	Medline and Embase from 01/1990- 01/2007 Inclusion criteria: - Stress MRI as a diagnostic test for obstructive CAD (≥50%) - catheter-based X-ray angiography as the reference standard - reported cases in absolute numbers of true/false positive/negative - suspected/known CAD - all techniques using stress MRI Exclusion criteria:	Perfusion imaging: 14 studies included (see publications) Stress induced wall motion abnormalities scanning (13 studies included (2 dipyridamol, 11 dobutamin)	Perfusion imaging (14 studies, 1183 patients, CAD prevalence: 57,4%) Sensitivity: 0,91 (0,88-0,94), Specificity: 0,81 (0,77-0,85) Stress induced (dobutamin or exercise) wall motion abnormalities scanning (11 studies, 672 pts, CAD prevalence: 67,9% [calculated]) Sensitivity: 0,85 (0,82-0,90),	Bewertung: - systematic literature review, flow-chart - 2 independent investigators performed data extraction - study quality assessed by 2 independent investigator using a modified QUADAS checklist - exclusion of patients (secondary) to unsuccessful MRI - relatively high prevalence in pt group - moderate to high heterogeneity - no sensitivity analysis conducted	2(+)

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	- performed in phantom-only models - animals - normal healthy volunteers without catheter-based X-ray angiography correlation - <10 patients		Specificity: 0,86 (0,81-0,91) Conclusion: Stress perfusion MRI with either perfusion imaging or wall-motion imaging, has good sensitivity and specificity in the diagnosis of CAD, in patients with a high prevalence of disease. However, we recommend cautious clinical application of the results, given the limited data available for a low disease prevalence population.	- publication bias might be present	
Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, Friedrich MG, Gulenchyn KY, Kiess M, Leong-Poi H, Miller RM, Nichol G, Freeman M, Bogaty P, Honos G, Hudon G, Wisenberg G, Van BJ, Williams K, Yoshinaga K, Graham J. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease--executive summary. Can J Cardiol 2007;23(2):107-19				keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//

Anhang 3.3 Bildgebende Verfahren: Prognose

Exercise myocardial perfusion/Exercise echocardiography

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007;49(2):227-37	PubMed, Cochrane, DARE database 01/1990 till 05/2005 Inclusion criteria: - prospective cohort studies of subjects who underwent exercise SPECT MPI or exercise echocardiography for known or suspected CAD - primary data on clinical outcome or myocardial infarction provided - ≥ 3 months follow-up - normal MPI stress or echocardiography test was defined as without any fixed or reversible perfusion deficit (for MPI) or fixed or inducible wall motion abnormalities (for echocardiography) Exclusion criteria: - performed exclusively in pts after MI, percutaneous angioplasty, CABG, hospitalization for unstable coronary syndrome or documented CAD by angiography	<i>Exercise Myocardial Perfusion Imaging</i> Boyne Am J Cardiol 1997 Chatziioannou Circulation 1999 del Val Gomez Rev Esp Cardiol 2002 Galassi Am J Cardiol 2001 Kaminek Vnitr Lek 2001 Zerahn J Nucl Cardiol 2000 Vanzetto Circulation 1999 Sugihara Jpn Circ J 1998 Stratmann Circulation 1994 Soman J Nucl Cardiol 1999 Schinkel Am J Cardiol 2003 Raiker J Nucl Cardiol 1994 Pattillo Am Heart J 1996 Olmos Circulation 1998 Hachamovitch J Am Coll Cardiol 2003	Exercise Myocardial perfusion imaging (17 studies, 8008 pts, mean age 54y, 34% women) Negative predictive value for MI and cardiac death: 98,8 % (95% CI: 98,5-99,0) over 36 months of follow-up Annualized event rates for MI and cardiac death: 0,45% Exercise Echocardiography (4 studies, 3021 pts, mean age 56y, 46%women, Negative predictive value for MI and cardiac death: 98,4 % (95% CI: 97,9-98,9) over 33 months of follow-up Annualized event rates for MI and cardiac death: 0,54% Conclusion: Both exercise MPI and exercise echocardiography have high	- systematic literature search conducted (2 reviewer) - data abstraction blinded to publication data (i.e. author, journal, etc.) - quality assessment: complete follow-up for ≥ 90 - subgroup analysis for criteria for defining a positive test, for the radioisotope used, gender and follow-up time - estimated annualized rates calculated as if occurrence of events is linear - publication bias assessed: no evidence of publication bias - populations differ (i.e. prior MI: 0%-55%), varying pretest probabilities - quality of included studies: 9 good quality, 10 fair or poor quality - summary estimates of event rates are unadjusted for some factors that might affect cardiac risk	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	- included pharmacological testing without separately reporting - did not include primary outcome data or events rates that could be statistically combined in a meta-analysis - evaluated planar MPI instead of SPECT	Elhendy J Nucl Cardiol 2003 Ambrosi Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1993 <i>Exercise Echocardiography</i> Elhendy JACC 2002 Ismail Am J Cardiol 1995 Olmos Circulation 1998 Sawada Am Heart J 1990	negative predictive values for primary and secondary events.	- several excluded studies could not be included due to not reported primary data - Col stated	

CT

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
Habib PJ, Green J, Butterfield RC, Kuntz GM, Murthy R, Kraemer DF, Percy RF, Miller AB, Strom JA. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2013;169(2):112-20	Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library till 12 /2012 Inclusion criteria: - prospective or retrospective cohort studies - ≥ 3 months - ≥ 64-slice CCTA for suspected or known CAD, equivocal or abnormal stress test, high risk CV profile - reported severity: no CAD, non-obstructive CAD ($< 50\%$ luminal narrowing), obstructive CAD ($\geq 50\%$ luminal narrowing in 1 or more epicardial arteries) - reported endpoints: cardiac death or MI; all-cause mortality, MACE (all-cause mortality, cardiac death, MI, unstable angina, revascularization) Exclusion criteria: - early revascularization included in the endpoints (< 60 days) and could not be separated from the other results - not reporting events based on the degree of CAD (none, non-obstructive, obstructive) - studies exclusively performed for pre-operative assessment - studies primarily performed to evaluate CABG, coronary stents or heart transplants - inclusion of ACS/NSTEMI/STEMI pts - exclusively asymptomatic pts included	Gaemperli Eur Radiol 2008 Aldrovandi Eur Radiol 2009 Aldrovandi J Thorac Imaging 2012 Carrigan Eur Heart J 2009 Hadamitzky JACC Cardiovasc Imaging 2009 van Werkhoven JACC 2009 van Werkhoven Radiology 2010 Min JACC 2010 Chow Circ Cardiovasc Imaging 2011 Ovrehus Am J Cardiol 2011 Hou JACC Cardiovasc Imaging 2012 de Azevedo JACC Cardiovasc Imaging 2011 Kwon Radiology 2011 Abidov J Nucl Cardiol 2009 Maffei Radiol Med 2011 (a) Maffei Radiol Med 2011 (b) Cademartiri Radiol Med 2008 Andreini JACC Cardiovasc Imaging 2012 Schlett JACC Cardiovasc Imaging 2011 Chow JACC 2010 Van Velzen Int J Cardio-	32 studies, 41 960 patients, 363 all-cause deaths, 114 cardiac death, 342 MI, 69 unstable angina, 1527 late revascularization over 1,96 y (SD: 0,77) follow-up No CAD vs. Obstructive CAD Cardiac death or MI (12 studies, 7017 pts, 173 events): OR: 14,92 (6,78-32,85) All-cause mortality (6 studies, 13 232 pts, 211 events): OR: 6,16 (4,39-8,65) MACE (27 studies, 27961 pts, 1256 events): OR: 35,77 (17,99-71,13), high heterogeneity (additional: No CAD vs. Non-Obstructive CAD, No CAD vs. CAD, non-obstructive vs. obstructive CAD) Conclusion: increasing CAD severity detected by CTA is associated with cardiac death or MI, all cause mortality and composite major adverse cardiovascular events. Absence of CAD is associated with very low odds of major adverse events.	- systematic literature search conducted (3 independent reviewer) - quality assessment of the studies using Newcastle-Ottawa Scale - publication bias assessed (sign. bias for the composite MACE comparing no CAD to non-obstructive CAD) - multiple comparison - sensitivity analysis conducted (no differences in the outcomes) - non-randomized observational studies included with confounding inherently related to enrollment, observer, reporting and publication bias - stroke was not included in MACE definition, as many included studies did not report it - Col reported	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
		vasc Imaging 2012 Dedic Radiology 2011 Cho JACC 2012 Gore Mil Med 2012 Danciu Am J Cardiol 2007 Uretsky Int J Card Imaging 2011 Kim Eur Heart J - Cardio- vasc Imaging 2012 Uretsky Int J Cardiol 2013			
Abdulla J, Asferg C, Kofoed KF. Prognostic value of absence or presence of coronary artery disease determined by 64-slice computed tomography coronary angiography a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiovasc Imaging 2011;27(3):413-20	Medline, Embase, Cochrane till 03/2010 Inclusion criteria: - examining stable pts with suspected or known CAD by 64-slice CTA - comparing pts groups with different degrees of CAD vs. normal CTA - CAD defined by signs of atherosclerosis (obstructive $\geq 50\%$ luminal narrowing in at least one segment involving 1 vessel/non-obstructive: presence of any plaque or insignificant stenosis $< 50\%$ of luminal narrowing) - reporting MACE data on at least 12 months follow-up Exclusion criteria: - studies on low-risk asymptomatic pts - studies on high-risk or unstable pts with recent MI	Punzuite JACC 2007 Gaemperli Eur Radiol 2008 Aldrovandi Eur Radiol 2009 Carrigan Eur Heart J 2009 Hadamitzky JACC Cardio- vasc Imaging 2009 Rubinshtein Int J Cardiol 2009 Gopal J Cardiovasc Comput Tomogr 2009 Abidov J Nucl Cardiol 2009 van Werkhoven JACC 2009 Chow JACC 2010	10 studies, 5675 pts, average follow-up: 21 months (14-40); age 58 ± 11 years; 65% males; 15% Diabetes mellitus, 50% Hypercholesterolemia, 50% hypertension normal CTA: 36% (n=2045), non-obstructive CAD: 36% (n=2068), obstructive CAD 28% (n=1562); total MACE: 5,8% (n=331) normal CTA vs. non-obstructive CAD MACE: OR 6,68 (95% KI: 3,01-14,82), I2: 24% (random effects) Cardiac death: OR 3,06 (95% KI 0,91-10,2) Meta-regression: None of the co-variables (age, gender, presence of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, familiar cardiac history, smoking, follow-up period) significant; sensitivity analysis: heterogeneity due to Rubenstein et al (OR: 24,5 (95% KI: 9,33-64,32)) normal CTA vs. obstructive CAD MACE: OR 41,19 (95% KI: 22,56-75,18), I2: 13% (fixed effects) Cardiac death: OR 10,4 (0,91-27,79) Conclusion: CTA is able to differentiate low-risk from high-risk pts with suspected or known CAD. Absence of CAD predicts excellent prognosis.	- MACE defined as cardiac death, non-fatal myocard infarction, unstable angina, need for revascularization (1 study: all-cause death instead of cardiac death) - 50 pts were excluded due to not being able to fulfill the protocol for CTA (unclear: in which primary study), 70 pts excluded due to non-diagnostic images - no quality assessment of included studies conducted - combination of different follow-up periods - no reference standard - observational bias: 4 of 10 blinded assessment, 6/10 assessment by 1 person or unblinded assessment - selection bias: different pretest likelihood, some studies with very low pretest likelihood, some studies included pts with known CAD, 1 study included pts with cut-off stenosis limit of 70% - pt population potentially not representative - conflict of interest not stated - exclusion of patients with non-diagnostic or non-interpretable images - treatment, further diagnostic measures, etc. during follow-up not described	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, Reiser MF, Hoffmann U, Becker CR. 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):2426-36	Pubmed, Embase and Cochrane till 01/2010 Inclusion criteria: - cohort studies (prospective or retrospective) of >100 subjects - follow-up > 1 year - pts with suspected or known CAD - 16-slice CT, electron-beam CT, 64-slice CT Exclusion criteria: - pts with acute presentation, such as chest pain	Punziute JACC 2007 Gaemperli Eur Radiol 2008 Aldrovandi Eur Radiol 2009 Carrigan Eur Heart J 2009 Hadamitzky JACC Cardiovasc Imaging 2009 Rubinshtein Int J Cardiol 2009 Gopal J Cardiovasc Comput Tomogr 2009 van Werkhoven JACC 2009 van Werkhoven Eur Heart J 2009 Min JACC 2007 Ostrom JACC 2008	11 studies, 7335 pts, median follow-up: 20,4 months (range: 14-78 months), age 59,1 (± 2,6 years), 62,8 % male; 18% pts with known CAD (2 studies), Risk of significant stenosis on a combined CV endpoint compared to subjects without coronary stenosis (9 studies, n=3670, average follow-up: 21,9 months) HR 10,74 (95% CI: 6,37 - 18,11) annualized event rates: with significant stenosis: 11,9%; without significant stenosis: 1,1% Conclusion: Presence and extent of coronary artery disease on coronary computed tomography angiography are strong, independent predictors of cardiovascular events despite heterogeneity in endpoints, categorization of computed tomography findings, and study population.	- also 16-slice and EBCT included - excluded studies and reason for exclusion clearly described - study selection and information abstraction by 2 independent reviewer - quality assessment using a score derived from indicators (presence/absence of an endpoint committee, blinded CT results and outcome assessment, exclusion of subjects after enrollment, endpoint definition) - symptomatic pts, no generalization to asymptomatic pts possible - study population mainly suspected CAD - substantial heterogeneity among the reported CT findings - all events were annualized by using the provided average follow-up time (median follow-up time in 3 studies) and summarized by weighting sample size - substantial variability present, range of annualized event rates in subjects with a significant coronary stenosis: 3,3%-57,7% - meta-regression analysis: significant sources of heterogeneity: studies including revascularization in the endpoint, average age, study quality - virtually all CT results were unblinded (confounding by indication) - Col reported (siemens)	2+
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):1237-47	Medline, Cochrane, American College of Physicians, Database of Abstracts of Reviews and Effects, Cochrane Methodology Register, Health Technology Database, National Health Service Economic Evaluation Database, Embase, Cochrane Controlled Trial Register from 01/1995 till 03/2010 Inclusion criteria: - diagnostic studies of CCTA with at least 3 months follow-up - symptomatic pts with known or suspected CAD - reporting MACE, death, MI, and coronary revascularization	Punziute JACC 2007 Gaemperli Eur Radiol 2008 Aldrovandi Eur Radiol 2009 Carrigan Eur Heart J 2009 Rubinshtein Circulation 2007 Gopal J Cardiovasc Comput Tomogr 2009 van Werkhoven JACC 2009 Min JACC 2007 Ostrom JACC 2008 Noda Heart Vessels 2008 Shaw J Cardiovasc Comput Tomogr 2008 Abidov J Nucl Cardiol 2009	18 studies, 9592 patients, median follow-up 20 mths, average age: 54 y; 58% male Pooled annualized event rate for obstructive (any vessel with >50% luminal stenosis) vs. Normal CTA MACE: 8,8% vs. 0,17% Death or MI: 3,2% vs. 0,15% Conclusion: Adverse cardiovascular events among pts with normal CTA findings are very rare and comparable to baseline risk among healthy patients. Increasing burden of CAD on CTA is associated with an in-	- systematic literature search (2 independent reviewer) - quality assessment using the Newcastle-Ottawa Scale (17 good, 1 low quality) - sensitivity analysis conducted - publication bias assessed - Col reported (Speakers fee Novartis)	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	- retrospective and prospective observational studies - Exclusion criteria: - studies concerning asymptomatic screening, pre-operative risk stratification, routine follow-up CABG or PCI - diagnostic accuracy studies without clinical outcome	Barros Med CLin (Barc) 2009 Cademartiri Radiol Med 2008 Chow J Am Coll Cardiol 2010 Danciu Am J Cardiol 2007 Fazel Am J Cardiol 2009 Hay Br J Cardiol 2009	creasing rate of revascularization, MI, and death. For prediction of clinical events the specificity and positive likelihood ratio are not useful for abnormal CTA findings.		
Di Tanna GL et al Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. Int J Cardiol 2008;130(3):386-404	//	//	//	keine Bewertung: - newer studies with similar or higher methodological quality available	//

CMR

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
Iwata K, Nakagawa S, Ogasawara K. The prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2014;38(1):36-43	Medline and cochrane between 01/1990 and 11/2011 Inclusion criteria: - prospective cohort studies of subjects who underwent exercise CMR for known or suspected CAD - provided primary data on clinical outcomes of major adverse cardiac events (MACE) or hard events - stress myocardial perfusion MRI (p-MRI) or stress cine MRI (cine MRI) was performed as CMR - provided primary data on the presence or absence of abnormal findings in CMR - full peer-review journal papers - provided appropriate data on MACE or hard cardiac events at a follow-up period of not less than 6 months Exclusion criteria - CMR was performed exclusively in pts with CHF, after MI, percutaneous angioplasty, coronary bypass surgery	Bingham Circulation 2011 (p-MRI) Bodi JACC 2007 (cine, p-MRI) Bodi Heart 2009 (cine) Coelho-Filho JACC Img 2011 (p-MRI) Hartlage Int J Cardiovasc Imaging 2012 (p-MRI) Ingkarnsiorn JACC 2006 (p-MRI) Jahnke Int J Cardiovasc Imaging 2012 (cine, p-MRI) Kelle JACC Cardiovasc Imaging 2011 (cine) Kuipers Eur Radiol 2004 (cine) Pilz Am J Cardiol 2008 (p-MRI) Wallace JACC Img 2009 (cine)	11 studies; 4907 pts; mean age 61y; follow-up 0,8-6,2y; MACE Prognostic value of a negative stress-cine MRI (4 studies, 1715 pts): Relative Risk: 0,50 [95% KI 0,44-0,58] Prognostic value of a negative stress perfusion MRI (6 studies, 2630 pts): Relative Risk: 0,09 [95% KI 0,02-0,35] Hard cardiac endpoint Prognostic value of a negative stress-cine MRI (5 studies, 2551 pts): Relative Risk: 0,36 [95% KI 0,16-0,80] Prognostic value of a negative stress perfusion MRI (5 studies, 2630 pts): Relative Risk: 0,22 [95% KI 0,07-0,66] Conclusion: (a negative) stress CMR has a good predicting value in predicting cardiac events (in particular for the endpoint hard cardiac events), the analysis suggests that the prognostic	- systematic literature search - blinded data extraction (2 independent reviewer) - results stratified by CMR examination were abstracted separately when provided - quality assessment using the Newcastle-Ottawa Scale (2 independent reviewer): 5-6 stars (range: 0-9 stars) - due to a limited amount of studies no subgroup analysis possible - heterogeneity of included data (different follow-up periods, different pretest probabilities) - no structured data about treatment/intervention after CMR available - Col declared (none)	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	- exclusively duplicated or overlapping data - meeting abstracts Hard cardiac events: nonfatal MI or cardiac death MACE: hard cardiac events, revascularization, and hospitalization due to unstable angina or heart failure		value of a negative stress perfusion MRI is superior to a cine MRI.		
Gargiulo P, Dellegrataglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, D'Amore C, Paolillo S, Agostoni P, Bossone E, Soricelli A, Cuocolo A, Trimarco B, Perrone FP. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2013;6(4):574-82	Pubmed and Cochrane between 01/1985 and 04/2012 Inclusion criteria: - prospective or retrospective analysis of subjects referred for suspected or known CAD who underwent pharmacological stress CMR for searching inducible ischemia - negative test defined in absence of inducible PD and/or absence of inducible WMA during stress CMR - provided absolute number of patients with negative test and primary data on clinical outcomes of non-fatal myocardial infarction and/or cardiac stress - follow-up time was at least 3 months Exclusion criteria: - only largest study included to avoid potential cohort duplication - studies using exercise as a stressor - non english literature	Bingham <i>Circulation</i> 2011 Bodi <i>Radiology</i> 2012 Coelho-Filho <i>JACC Img</i> 2011 Gebker <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> 2011 Hundley <i>Circulation</i> 2002 Kelle <i>JACC Img</i> 2011 Korosoglou <i>JACC</i> 2010 Krittayaphong <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2011 Kuijpers <i>Eur Rad</i> 2004 Lo <i>QJM</i> 2011 Pilz <i>Am J Cardiol</i> 2008 Steel <i>Circulation</i> 2009 Wallace <i>JACC Img</i> 2009	14 studies (7 good, 7 fair quality), 12178 patients, weighted mean follow-up: 25,3 mth (range 12-74), mean patient age (range): 57-65; women (range in %): 16-100; Negative predictive value for non-fatal MI and cardiac death of normal CMR: 98,12 (95% CI 97,26-98,83); estimated event rate: 1,88% (95% CI: 1,17-2,74); annualized event rate: 1,03% Comparable negative predictive value for absence perfusion defects (98,39%) or wall motion abnormalities (97,31%) Conclusion: stress CMR has a high negative predictive value for adverse cardiac events and the absence of inducible perfusion defects or wall motion abnormalities show a similar ability to identify low-risk patients with known or suspected CAD	- systematic literature search (excluded studies and reasons for exclusion specified, flow chart, 2 independent reviewer) - study characteristics extracted - quality assessment conducted (Juni et al BMJ 2001): complete follow-up in the majority of the studies, outcome data collected by investigators blinded to the results, outcomes corroborated by hospital records and death certificates - weighted averages of patient characteristics - substantial heterogeneity available --> univariate meta-regression: sign. associations with prevalence of pts with previous CABG or PCI and prevalence of LGE - substantial heterogeneity in fair and good quality studies - pre-planned subgroup analyses due to low numbers not conducted - no evidence of publication bias - supposedly varying pre-test probability between studies/subjects - broadly varying prevalences of risk factors (i.e. previous PCI, CABG) - Col not stated	2+
Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a	Cochrane CENTRAL, meta-register of controlled trials till 10/2012 Inclusion criteria: - assessing for myocardial ischemia with stress CMR - ≥ 6 months of prognostic follow-up data including death and/or MI - excluding populations composed of pts	Vasodilator Stress CMR Bertaso <i>Int J Cardiol</i> 2013 Bingham <i>Circulation</i> 2011 Bodi <i>Radiology</i> 2012 Buckert <i>JACC Img</i> 2013 Coelho-Filho <i>JACC Img</i> 2011 Doesch <i>JACC Img</i> 2009	19 studies (14 vasodilator, 4 dopamin, 1 both); 11636 pts; weighted mean age 63±12y; 63% male; 26% previous MI; 8 retrospective/11 prospective studies; weighted mean follow-up: 32 mth (median: 25, range: 9-72) Nonfatal MI: Vasodilator stress CMR	- systematic literature search conducted (2 independent reviewer) - quality assessment using Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (2 independent reviewer) - low number of events, several studies without events included - low number of studies for Dobutamin	1+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013;62(9):826-38	with cardiomyopathy or acute MI within the last 14 days Exclusion criteria: - cohort overlap - lack of prespecified outcomes	Ingkanisom JACC 2006 Krittayaphong Int J Cardio- vasc Imaging 2011 Lerakis J Cardiovasc Magn Reson 2009 Lo QJM 2011 Lubbers Int J Cardiovasc Imaging 2012 Pilz Am J Cardiol 2008 Steel Circulation 2009 Vogel-Claussen J Magn Reson Imaging 2009 Dobutamin Stress CMR Charoenpanichkit Circ Cardiovasc Imaging 2010 Gebker J Cardiovasc Magn Reson 2011 Jahnke Int J Cardiovasc Imaging 2011 Kelle JACC Img 2011 Korosoglou JACC 2010	(10 studies): OR: 5,39 (95%CI: 1,89-15,40), LGE Present (5 studies): OR: 3,29 (95% CI: 0,55-19,76); Dobutamin Stress CMR (2 studies): OR: 23,03 (95%CI: 7,08,16-15,40); Cardiovascular death: Vasodilator Stress CMR (11 studies): OR: 5,93 (95%CI: 3,71-9,47), LGE Present (6 studies): OR: 2,71 (95% CI: 1,66-4,41) ; Dobutamin Stress CMR (2 studies): OR: 16,57 (95%CI: 1,89-145,33); Combined events: Vasodilator Stress CMR (15 studies): OR: 6,47 (95%CI: 4,42-9,46), LGE Present (10 studies): OR: 3,82 (95% CI: 2,56-5,71; Dobutamin Stress CMR (5 studies): OR: 6,20 (95%CI: 2,61-14,73); Conclusion: Patients with a stress CMR negativ for evidence of ischemia have <1%, while pts with ischemia have a 5% annualized event rate of either cardiovascular death or MI. Stress CMR seems to provide excellent prognostic risk stratification for patients with known or suspected CAD. In addition, patients with the presence of LGE on CMR are at increased risk of cardiovascular death or MI.	Stress CMR, heterogenity, wide CI - included studies used different stress modlitescensored data differently when pts underwent revascularization after CMR, HR for event estimation assuming a linear event rate, different length of follow-up - retro- and prospective studies included - no information about medical therapy after CMR - possibility of publication bias, substantial heterogenity and inconsistency (random effects model used) - results should be seen as hypothesis generating - Col stated (Siemens Healthcare, Synarc)	
Zemrak F, Petersen SE. Late gadolinium enhancement CMR predicts adverse cardiovascular outcomes and mortality in patients with coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 2011;54(3):215-29	Medline, Medline without revision, EMBASE till 12/2010 Inclusion criteria: - male and female adults (age>18 years) with a diagnosis of CAD (pts with suspected CAD, previous or acute MI, previous PCI, CABG, previously recognized disease by means of angiography , exercise testing, or clinical history and pts with cardiomyopathy) - patients who underwent CMR with LGE - at least 6 months follow-up - primary endpoint: cardiac or all cause mortality and malignant arrhythmias (detected or terminated by overdrive pacing or shockdelivered by implantable cardio-	Hombach Eur Heart J 2005 Yan Circulation 2006 Kwong Circulation 2006 Roes Am J Cardiol 2007 Chalil Pacing Clin Electro- physiol 2007 Kwong Circulation 2008 Yokota J Cardiovasc Magn Reson 2008 Wu Heart 2008 Kim PLoS Med 2009 Kwon Cardiovasc Imaging Reson 2009 Roes Circ Cardiovasc Im- aging 2009 Cochet Eur Radiol 2009	21 studies, pts (range) 61-1148, follow-up (range) 6-58 mths; predictive value on mortality (4 studies: 3 studies pt with suspected CAD, 1 study diabetic pts with anginal symptoms): HR: 4,77 (2,07-7,46) predictive value on MACE (5 studies, 3 studies pt with suspected CAD, 1 study diabetic pts with anginal symptoms): HR: 3,90 (2,69-5,11) Conclusion: presence and size of LGE on SMR predict mortality and MACE in pts with CAD. Various parameters derived from LGE images seem to add	- prespecified protocol for the review, clearly prespecified research question (PICO) - systematic literature search (2 independent reviewer) - study/patient characteristics described - quality assesement with STROBE reporting tool (2 independent reviewer) - most studies included different pt population with CAD - gadolinium doses/ agents and LGE quantification varied between studies - Col reported (none)	2+

Autor	Untersuchte Studien	Literatur	Ergebnisse	Bewertung	SIGN
	verter-defibrillator (ICD) as a surrogate for death - secondary endpoint: MACE including death, non-fatal MI, new or worsening HF, LV dysfunction, unstable angina, VT/VF, and stroke - only RCT and prospective cohort studies included - ≥ 50 pts included	Kelle J Am Coll Cardiol 2009 Steel Circulation 2009	value to predicting mortality and adverse CV events: large RCTs and prospective cohort studies are needed to establish the actual value of LGE and other parameters in the wider population.		

Anhang 3.4 Koronarangiographie

Bewertung der Leitlinien nach DELBI

	(1) Fihn et al 2014	(2) Fihn et al 2012	(3) Wolk et al 2013	(4) Monta- lescot et al 2013	(5) Woo- dard et al 2013	(6) Earls et al 2011	(7) Patel et al 2012	(8) NICE 2011	(9) DEGAM 2011
1. Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	2	2	2	2	3	3	2	3	3
2. Die in der Leitlinie behandelten Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben.	2	3	2	4	3	3	3	4	4
3. Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.	3	3	2	3	3	3	1	4	4
Gesamtpunkte Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck)	7	8	6	9	9	9	6	11	11
Standardisierter Domänenwert	0,44	0,56	0,33	0,67	0,67	0,67	0,33	0,89	0,89
4. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	2	3	3	1	2	2	3	3	2
5. Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.	1	1	1	1	1	1	1	3	2
6. Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	2	2	3	2	3	3	2	4	3
7. Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	1	1	1	1	1	1	1	1	4
Gesamtpunkte Domäne 2 (Beteiligung von Interessengruppen)	6	7	8	5	7	7	7	11	11
Standardisierter Domänenwert	0,17	0,25	0,33	0,08	0,25	0,25	0,25	0,58	0,58
8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.	1	3	2	2	2	2	1	3	4
9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenzen sind klar beschrieben.	3	2	1	1	1	1	1	4	3
10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	2	1	4	4	4	4	3	2	4
11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	1	2	2	2	2	2	1	3	4
12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit darge-	4	2	1	4	4	4	1	2	4

	(1) Fihn et al 2014	(2) Fihn et al 2012	(3) Wolk et al 2013	(4) Monta- lescot et al 2013	(5) Woo- dard et al 2013	(6) Earls et al 2011	(7) Patel et al 2012	(8) NICE 2011	(9) DEGAM 2011
stellt.									
13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.	3	3	2	2	1	1	2	4	4
14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	1	3	1	1	3	3	1	1	2
Gesamtpunkte Domäne 3 (Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung)	15	16	13	16	17	17	10	19	25
Standardisierter Domänenwert	0,38	0,43	0,29	0,43	0,48	0,48	0,14	0,57	0,86
15. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	3	3	3	3	2	2	3	4	4
16. Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	3	3	3	3	1	1	2	3	3
17. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren	3	4	3	4	2	2	3	4	4
18. Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	1	1	1	3	1	1	1	4	3
Gesamtpunkte Domäne 4 (Klarheit und Gestaltung)	10	11	10	13	6	6	9	15	14
Standardisierter Domänenwert	0,50	0,58	0,50	0,75	0,17	0,17	0,42	0,92	0,83
19. Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlung werden diskutiert.	3	3	1	1	1	1	1	1	3
20. Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt	1	2	2	2	1	1	1	4	2
21. Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/oder die Überprüfungskriterien.	1	1	1	1	1	1	1	4	1
Gesamtpunkte Domäne 5 (Generelle Anwendbarkeit)	5	6	4	4	3	3	3	9	6
Standardisierter Domänenwert	0,22	0,33	0,11	0,11	0,00	0,00	0,00	0,67	0,33
22. Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation (en) unabhängig.	2	2	2	2	2	2	2	2	3
23. Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinien-	4	4	4	3	1	1	3	2	4

	(1) Fihn et al 2014	(2) Fihn et al 2012	(3) Wolk et al 2013	(4) Montalescot et al 2013	(5) Woodward et al 2013	(6) Earls et al 2011	(7) Patel et al 2012	(8) NICE 2011	(9) DEGAM 2011
entwicklungsgruppe wurden dokumentiert.									
Gesamtpunkte Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit)	6	6	6	5	3	3	6	4	7
Standardisierter Domänenwert	0,67	0,67	0,67	0,50	0,17	0,17	0,67	0,33	0,83
24. Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	1	1	1	1	1	1	1	1	3
25. Es existieren Angaben, welche Maßnahmen un-zweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	1	3	2	3	2	2	2	3	3
26. Die klinischen Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	2	3	1	3	1	1	3	3	3
27. Es ist eine Strategie/ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	2	2	2	4	2	2	2	4	4
28. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.	1	1	1	1	1	1	1	3	4
29. Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinienreport hinterlegt).	3	3	2	2	2	2	3	2	4
Gesamtpunkte Domäne 7 (Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem)	10	13	9	14	9	9	12	16	21
Standardisierter Domänenwert	0,22	0,39	0,17	0,44	0,17	0,17	0,33	0,56	0,83

Leitliniensynopse

In der folgenden Tabelle sind die identifizierten Empfehlungen zur Koronarangiographie bei Patienten mit (V.a.) chronischer KHK aufgeführt:

Name	Empfehlung	GoR	LoE
(1) Fihn et al 2014	Coronary angiography is useful in patients with presumed SIHD who have unacceptable ischemic symptoms despite GDMT and who are amenable to, and candidates for, coronary revascularization.	Class I	C
	Coronary angiography is reasonable to define the extent and severity of coronary artery disease (CAD) in patients with suspected SIHD whose clinical characteristics and results of noninvasive testing (exclusive of stress testing) indicate a high likelihood of severe IHD and who are amenable to, and candidates for, coronary revascularization.	Class IIa	C 7–12
	Coronary angiography is reasonable in patients with suspected symptomat-	Class IIa	C

Name	Empfehlung	GoR	LoE
	ic SIHD who cannot undergo diagnostic stress testing, or have indeterminate or nondiagnostic stress tests, when there is a high likelihood that the findings will result in important changes to therapy.		
	Coronary angiography might be considered in patients with stress test results of acceptable quality that do not suggest the presence of CAD when clinical suspicion of CAD remains high and there is a high likelihood that the findings will result in important changes to therapy.	Class IIb	C
(2) Fihn et al 2012	Patients with SIHD who have survived sudden cardiac death or potentially life-threatening ventricular arrhythmia should undergo coronary angiography to assess cardiac risk	Class I	B 349-351
	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	Class I	B 352-355
	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	Class I	C 59,126,260,3 10,356-362
	Coronary angiography is reasonable to further assess risk in patients with SIHD who have depressed LV function (EF 50%) and moderate risk criteria on noninvasive testing with demonstrable ischemia	Class IIa	C 363-365
	Coronary angiography is reasonable to further assess risk in patients with SIHD and inconclusive prognostic information after noninvasive testing or in patients for whom noninvasive testing is contraindicated or inadequate	Class IIa	C
	Coronary angiography for risk assessment is reasonable for patients with SIHD who have unsatisfactory quality of life due to angina, have preserved LV function (EF 50%), and have intermediate risk criteria on noninvasive testing	Class IIa	C 306, 366
	Coronary angiography for risk assessment is not recommended in patients with SIHD who elect not to undergo revascularization or who are not candidates for revascularization because of comorbidities or individual preferences	Class III	B 306; 366
	Coronary angiography is not recommended to further assess risk in patients with SIHD who have preserved LV function (EF 50%) and low-risk criteria on noninvasive testing	Class III	B 306; 366
	Coronary angiography is not recommended to assess risk in patients who are at low risk according to clinical criteria and who have not undergone noninvasive risk testing	Class III	C
	Coronary angiography is not recommended to assess risk in asymptomatic patients with no evidence of ischemia on noninvasive testing.	Class III	C
(3) Wolk et al 2013	Invasive Coronary angiography and symptomatic patients: appropriate for high pre-test probability of CAD might be appropriate for intermediate probability of CAD, ECG uninterpretable OR unable to exercise not appropriate for intermediate pre-test probability of CAD, ECG uninterpretable AND able to exercise not appropriate for low pre-test probability of CAD (weitere Daten siehe Originaldokument)		
(4) Montalescot et al 2013	ICA should not be performed in patients with angina who refuse invasive procedures, prefer to avoid revascularization, who are not candidates for PCI or CABG, or in whom revascularization is not expected to improve functional status or quality of life.	Hintergrundtext	Hintergrundtext
	ICA will only rarely be necessary in stable patients with suspected CAD, for the sole purpose of establishing or excluding the diagnosis. Such situations may arise in patients who cannot undergo stress imaging techniques in patients with reduced LVEF < 50% and typical angina	Hintergrundtext	Hintergrundtext
	ICA may, however, be indicated following non-invasive risk stratification for determination of options for revascularization. In patients who have a high PTP and severe symptoms, or a clinical constellation suggesting high event risk, early ICA without previous non-invasive risk stratification maybe a good strategy to identify lesions potentially amenable to revascularization. FFR testing is advised if appropriate.	Hintergrundtext	Hintergrundtext
(5) Woodard et al 2013	Arteriography coronary with ventriculography may be appropriate if ischemic cardiac disease remains in the differential.	6 (may be appropriate)	
(6) Earls et al 2011	Arteriography coronary : Consider if high probability of CAD, intervention is contemplated, and/or noninvasive studies are equivocal. In setting of high	8 (usually appropriate)	

Name	Empfehlung	GoR	LoE
	probability, provides opportunity to intervene		
(7) Patel et al 2012	Suspected CAD: No Prior Noninvasive Stress Imaging (No Prior PCI, CABG, or Angiogram Showing >50% Angiographic Stenosis); Symptomatic patient with Low pretest probability: Inappropriate (3) Intermediate pretest probability Uncertain (6) High pretest probability Appropriate (7) (weitere Daten siehe Originaldokument)		
(8) NICE 2011	1.5.2 Offer coronary angiography to guide treatment strategy for people with stable angina whose symptoms are not satisfactorily controlled with optimal medical treatment. Additional non-invasive or invasive functional testing may be required to evaluate angiographic findings and guide treatment decisions. 1.5.13 After discussion (see 1.5.11) with people whose symptoms are satisfactorily controlled with optimal medical treatment, consider coronary angiography when: functional testing indicates extensive ischaemia or non-invasive anatomical testing indicates the likelihood of left main stem or proximal three-vessel disease and revascularisation is acceptable and appropriate.		
(9) DEGAM 2011	K.7 Empfehlen Sie dem Patienten eine Koronarangiographie nur, wenn damit ein definierter diagnostischer und/ oder therapeutischer Nutzen zu erwarten ist.	A	Ia

Erläuterungen: GoR: Grade of recommendation; LoE: Level of Evidence; Verwendete Klassifikationen siehe unten.

Klassifikation ACCF/ACC-Leitlinie

SIZE OF TREATMENT EFFECT					
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/ administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives needed</i> IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives needed</i> ; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit or CLASS III Harm</i>	
				Procedure/ Test	Treatment
				COR III: No Benefit	No Proves Benefit
				COR III: Harm	Excess Cost w/o Benefit to Patients or Harmful
LEVEL A 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 usefulness/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	
LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized 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 usefulness/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 ■ Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	
LEVEL C 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 usefulness/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 expert opinion, case studies, or standard of care	
Suggested phrases for writing recommendations	should is recommended is indicated 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 well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/ administered/ other is not useful/ beneficial/ effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/ administered/ other
Comparative effectiveness phrases ¹	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			

A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although randomized trials are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations, such as sex, age, history of diabetes mellitus, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use. †For comparative-effectiveness recommendations (Class I and IIa; Level of Evidence A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

Klassifikation DEGAM-Leitlinie

Codierung des Studiendesigns: Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht "I" für die höchste Stufe (z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen), "IV" für die durch systematische Studien am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung).

Codierung der Empfehlungsstärke:	Code Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
C	niedrige Empfehlungsstärke

Anhang 4 Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung – Recherchestrategie

Anhang 4.1 Self-Management

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
I Self-management Programme
C Standardtherapie
O Häufigkeit von Angina pectoris, Lebensqualität, kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamt mortalität

Systematische Recherche

Recherchestrategie für Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (24. Mai 2018)

Nr.	Query	Treffer
#29	Search (#28 AND systematic[sb])	62
#28	Search #27 AND #22	1073
#27	Search #23 OR #24 OR #25 OR #26	69880
#26	Search "Self Care"[Mesh]	49579
#25	Search self-care* [tiab]	15158
#24	Search self-help*[tiab]	6010
#23	Search self-management*[tiab]	14644
#22	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)	634527
#21	Search DES[tiab] OR BMS[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab]	33772
#20	Search percutaneous[tiab] AND coronary[tiab] AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab] OR revascularisation*[tiab])	33944
#19	Search coronary[tiab] AND (balloon[tiab] OR angioplast*[tiab])	28899
#18	Search (Coronary[tiab] AND artery[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR (Aortocoronary[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR CABG[tiab]	48951
#17	Search "Myocardial Revascularization"[Mesh]	87330
#16	Search myocardial infarct*[tiab] OR heart attack*[tiab]	183506
#15	Search Angina pectoris[tiab] OR stenocardia[tiab] OR angor pectoris[tiab]	20334
#14	Search (stable[tiab] OR unstable[tiab]) AND angina[tiab]	19853
#13	Search acute[tiab] AND coronary[tiab] AND Syndrome*[tiab]	29808
#12	Search IHD[tiab] OR SIHD[tiab]	5054
#11	Search CAD[tiab]	33172
#10	Search CHD[tiab]	22310
#9	Search coronary[tiab] AND (arteriosclero*[tiab] OR atherosclero*[tiab])	39042
#8	Search coronary[tiab] AND (diseas*[tiab] OR dysfunction*[tiab] OR disorder*[tiab] OR insufficienc*[tiab] OR impairment[tiab])	193132
#7	Search coronary[tiab] AND (stenos*[tiab] OR occlusion*[tiab])	52181
#6	Search (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])AND heart diseas*[tiab]	39386
#5	Search coronary [tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	62132

Nr.	Query	Treffer
#4	Search myocardial[tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	76446
#3	Search myocardial[tiab] AND diseases*[tiab]	93127
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh]	204595
#1	Search "Myocardial Ischemia"[Mesh]	401683

Recherchestrategie für die Cochrane Library (24. Mai 2018)

Nr.	Query	Treffer
#27	#26 and #21 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	183
#26	#22 or #23 or #24 or #25	11861
#25	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	5543
#24	self-care*:ti,ab,kw	7218
#23	self-help*:ti,ab,kw	2606
#22	self-management*:ti,ab,kw	4122
#21	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	193155
#20	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrom*:ti,ab,kw	4913
#19	DES:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw	9881
#18	percutaneous:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw or revascularisation*:ti,ab,kw)	7714
#17	coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw or angioplast*:ti,ab,kw	8347
#16	aortocoronary:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	351
#15	coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	9660
#14	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9715
#13	angina pectoris:ti,ab,kw or stenocardia:ti,ab,kw or angor pectoris:ti,ab,kw	7379
#12	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack:ti,ab,kw	24458
#11	angina:ti,ab,kw and stable:ti,ab,kw or unstable:ti,ab,kw	7344
#10	IHD:ti,ab,kw or SIHD:ti,ab,kw	403
#9	CAD:ti,ab,kw	3051
#8	CHD:ti,ab,kw	2198
#7	"coronary":ti,ab,kw and arteriosclero*:ti,ab,kw or atherosclero*:ti,ab,kw	8122
#6	coronary:ti,ab,kw and diseases*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw	143916
#5	coronary:ti,ab,kw and stenosis*:ti,ab,kw or occlusion*:ti,ab,kw	11561
#4	coronary:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	13144
#3	myocardial:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12981
#2	myocardial:ti,ab,kw and diseases*:ti,ab,kw	14003
#1	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	25474

Cochrane Reviews Review Protocol	112 nicht gesucht
Other Reviews	63
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	8
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	62	183	245

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 4

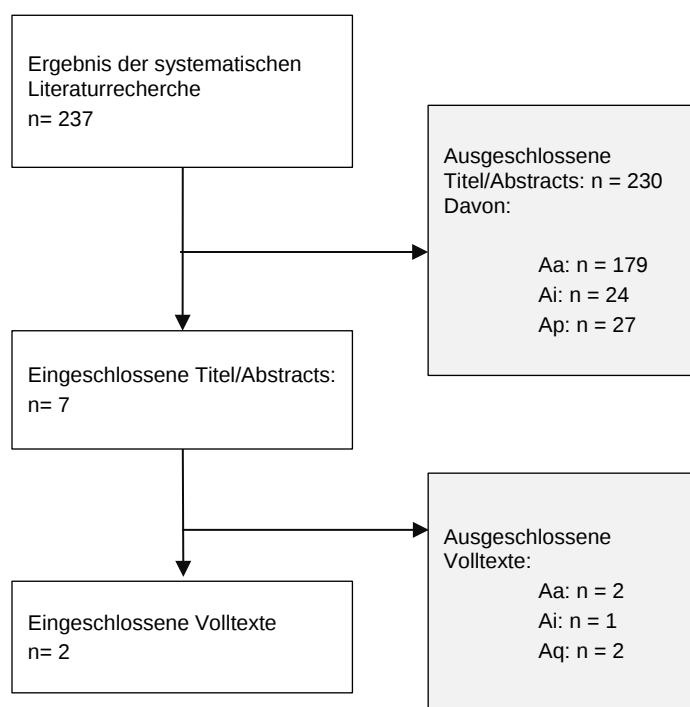
A2 (nicht englisch/deutsch): 4

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 237

Flowchart

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Die beiden eingeschlossenen Reviews sind von gleicher methodischer Qualität. Auf die Extraktion des älteren Reviews wurde auf Grund des weit zurückliegenden Suchzeitraums (bis 2002) verzichtet.

Anhang 5 Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung – Evidenztabellen

Anhang 5.1 Self-Management

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
McGillion, Michael; O'Keefe-McCarthy, Sheila; Carroll, Sandra L.; Victor, J. Charles; Cosman, Tammy; Cook, Allison et al. (2014): Impact of self-management interventions on stable angina symptoms and health-related quality of life. A meta-analysis. In: BMC Cardiovasc Disord 14, S. 14.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1990-08/2018 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Angina Self-management Interventionen mit kognitiven und verhaltenstherapeutischen Ansätzen - Population: ambulante Patienten mit KHK und CCS I-IV mit stabiler Symptomatik über mindestens 3 Monate Endpunkte: - Angina Häufigkeit - Nutzung kurzwirksamer Nitrate - HRQL (körperliche Einschränkungen, Krankheitswahrnehmung, Behandlungszufriedenheit) - Ängstlichkeit und Depression Body of Evidence: 9 RCT mit 1282 Patienten, maximales Follow-up 24 Wochen	'Angina Häufigkeit (Seattle Angina Questionnaire, symptom diary): SMD 0,30, 95%CI 0,14-0,47, p<0,001 HRQL = Health related quality of life: Signifikante Verbesserung der körperlichen Einschränkungen durch AP, keine Beeinflussung von Krankheitswahrnehmung/ Behandlungszufriedenheit HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale: signifikanter Einfluss auf Depression, nicht auf Ängstlichkeit <i>authors conclusion: SM interventions significantly improve angina frequency and physical limitation; they also decrease the use of SL nitrates and improve depression in some cases. Further work is needed to make definitive conclusions about the impact of SM on cardiac-specific anxiety.</i>	Beispiele für Komponenten einer Angina Self-Management Intervention: supportive coaching, anxiety and stress management or counselling, incremental exercise program, nutrition planning, medication review, relaxation training, and energy conservation Die Angina Häufigkeit wurde stärker gesenkt, wenn sie mit Hilfe von Tagebucheinträgen erfasst wurde als bei Nutzung des SAQ: Some dilution of the overall pooled effect was to be expected given that the SAQ angina frequency subscale captures how many times, on average, one has had angina over a recall period of 4 weeks, expressed in terms of ranges (e.g. 1–2 times per week).	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 7/11 y-y-y-n-n-y-y-n-n Charakteristika der eingeschlossenen Studien nicht berichtet

Anhang 5.2 Multimorbidität

S3-Leitlinie Multimorbidität

Bewertungsdatum: 13.06.2018; Bewerter: Natascha Einhart, Peggy Prien

Verwendete Dokumente

- Scherer, M.; Wagner H.O.; Lühmann, D.; Muche-Borowski, C.; Schäfer, I.; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Multimorbidität. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-047 (DEGAM-Leitlinie, 20) [cited: 2018-06-06]. www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047_Multimorbiditaet/053-047I_%20Multimorbiditaet_redakt_24-1-18.pdf
- Scherer M, Wagner H.O., Lühmann D, et al. Leitlinienreport zur DEGAM S3-Leitlinie Multimorbidität. AWMF-Register-Nr. 053-047. 2017 [cited: 2018-06-13]. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-047m_S3_Multimorbiditaet_2017-11.pdf

Domänenbewertung

Domäne	Domänenname	min.–max. Punktzahl	erreichte Punktzahl	standardisierter Domänenwert*
3	Methodische Exaktheit	8–56	44,5	76%
6	Redaktionelle Unabhängigkeit	2–14	12	83%

Gesamtbewertung

- deutsche Leitlinie
- Durchführung von Patienteninterviews (Präferenzen multimorbider Patienten bei ihrer Behandlung)
- systematische Recherche
- überwiegend methodische Beurteilung der verwendeten Evidenz
- keine relevanten Interessenkonflikte der beteiligten Autoren

Bewertung Domäne 3 (Methodische Exaktheit)

Frage	ne	pp
7	6	6
8	6	6
9	5	3
10	7	7
11	6	7
12	7	7
13	4	4
14	4	4
Summe	45/56	44/56
Domänenwert*	77%	75%

Stand. Domänenwert: 76%

* Standardisierter Domänenwert: (Berechnete Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl) / (Maximal mögliche Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl)

Bewertung Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit)

Frage	ne	pp
22	5	5
23	7	7
Summe	12/14	12/14
Domänenwert*	83%	83%

Stand. Domänenwert: 83%

Begründung der Bewertung

Methodische Exaktheit

7. Es wurde systematisch nach Evidenz gesucht.

- Die Suche erfolgte in Medline und Embase.
- Suchraum bis 03/2015
- Bericht der vollständigen Suchstrategie
- Unterschiedliche Suchstrategien für „Multimorbidität“ in den beiden durchgeführten Recherchen;
- Anzahl der Studien in Tabelle zu Studiencharakteristika stimmt nicht mit Flowchart überein
--> 6 Punkte

8. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind eindeutig beschrieben.

- Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, des Studiendesigns, relevanter Outcomes und der Sprache (deutsch/englisch) sind beschrieben.
- In unterschiedlichen Kapiteln werden unterschiedliche Definitionen der Multimorbidität benutzt (Kapitel Patientenperspektive: mindestens 2 chronische Erkrankungen; Kapitel Management von Multimorbidität: mindestens 3 chronische Erkrankungen)
--> 6 Punkte

9. Die Stärken und die Schwächen der Evidenz sind eindeutig beschrieben.

- Evidenztabelle liegt nur für 1 von 2 Recherchen vor
- Level of Evidence wird nicht angegeben (Studientyp wird berichtet)
- Teils Darstellung methodischer Schwächen der eingeschlossenen Studien in Evidenztabelle zum Management von Multimorbidität (Spalte „Bemerkungen“; Bewertungstools (AMSTAR, SIGN) nicht genutzt oder nicht berichtet)
- Es erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der Evidenz. Als problematisch wird u.a. die Heterogenität der untersuchten Patientenpopulation genannt. Außerdem wird im Hintergrundtext die Anwendbarkeit im klinischen Kontext diskutiert.
--> 5 (ne)/3 (pp) Punkte

10. Das methodische Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen ist eindeutig beschrieben.

- In einer Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen unter Leitung einer Moderatorin der AWMF mittels Nominalem Gruppenprozess abgestimmt.
- Die Ergebnisse der Abstimmung werden für jede einzelne Empfehlung berichtet.
--> 7 Punkte

11. Der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken wurden bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

- Die wesentliche Empfehlung der Leitlinie bezieht sich auf das shared decision making; gesundheitliche Risiken im engeren Sinne sind hier nicht relevant
- Im Hintergrundtext wird thematisiert, dass der Ansatz des shared decision making nicht in allen Kontexten umsetzbar ist bzw. manche Patienten andere Interaktionsmodelle präferieren
- Das Kriterium ist auf diese spezifische Leitlinie nicht gut anwendbar.
--> 6(ne)/7 (pp) Punkte

12. Die zugrunde liegende Evidenz kann den Empfehlungen eindeutig zugeordnet werden.

- Referenzen werden im Empfehlungskasten angegeben.
- Die Empfehlungen werden als Blöcke dargestellt, denen der passende Hintergrundtext vorangestellt ist.
--> 7 Punkte

13. Die Leitlinie wurde vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet.

- Kommentare der Paten und Mitglieder der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM wurden in den Leitlinientext aufgenommen und markiert. In einem E-Mail Umlaufverfahren wurden die Mandatsträger gebeten, ihre Abstimmung hinsichtlich der aufgenommenen Textstellen zu geben. Da dies den Hintergrundtext betraf, wurde auf ein Delphi-Verfahren verzichtet. Die aufgenommenen Änderungen werden im Leitlinienreport nicht berichtet.
- Außerdem wurde die Leitlinie mit den Dokumenten Kurzfassung und Patienteninformation in einem „extern durchgeführten Praxistest“ hinsichtlich Verständlichkeit und Anwendbarkeit unter Hausärztlich Tätigen und Patienten getestet. Das Prozedere des „Praxistests“, die Zahl der Befragten sowie daraus resultierende Änderungen der Leitlinie werden nicht berichtet.
- Eine öffentliche Konsultation wird nicht berichtet.
--> 4 Punkte

14. Es existiert ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie.

- Eine Überprüfung ist geplant für 02/2022.
- Das Aktualisierungsverfahren wird nicht beschrieben.
--> 4 Punkte

Redaktionelle Unabhängigkeit

22. Die finanzierende Organisation hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie genommen.

- Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich.
- Die Übernahme der Kosten der Treffen in Hamburg (Catering) erfolgte über das Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin. Die Moderationskosten wurden durch die federführende Fachgesellschaft (DEGAM) übernommen.
- Keine explizite Erklärung, dass die finanzierenden Organisationen keinen Einfluss auf die Leitlinie genommen haben.
--> 5 Punkte

23. Interessenkonflikte der Mitglieder der Entwicklergruppe der Leitlinie wurden dokumentiert und bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt.

- Interessenkonflikterklärungen vorliegend (Angaben zu Interessenkonflikten wurden anhand des AMWF-Formblattes abgefragt).
- Die Bewertung der Angaben erfolgte durch Martin Scherer (Koordinator), Monika Nothacker (Moderation, AWMF) und Cathleen Muche-Borowski (methodische Begleitung). Hinsichtlich des Themenbezugs der Leitlinie konnten keine Befangenheiten festgestellt werden, die zum Ausschluss / Stimmenthaltung bei bestimmten Empfehlungen geführt hat.
--> 7 Punkte

Anhang 6 Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie – Recherchestrategien

Anhang 6.1 Systematische Leitlinienrecherche

Recherchestrategie und Vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und dargelegt. Die Suche umfasste Dokumente in deutscher und englischer Sprache. Bezüglich der relevanten Patientengruppen wurde nach Erwachsenen gesucht. Leitlinien, die sich ausschließlich auf Primärprävention bezogen, wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Leitlinien nach 2011 (ab 2012) eingeschlossen.

Fachübergreifende Anbieterorganisationen:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (DE) (www.awmf.org)
- Guidelines International Network (GIN) (International) (www.g-i-n.net)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (USA) (www.guidelines.gov)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (UK) (www.nice.org.uk)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (UK) (www.sign.ac.uk)
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (USA) (www.icsi.org)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) (DE) (www.degam.de)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (DE) (www.akdae.de)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (AUS) (www.nhmrc.gov.au)

Fachspezifische Anbieterorganisationen:

- European Society of Cardiology (ESC) (EU) (www.escardio.org)
- American Heart Association (AHA) (USA) (professional.heart.org/professional/index.jsp)
- American College of Cardiology (ACC) (USA) (www.acc.org)
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) (CA) (www.ccs.ca)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (DE) (www.dgk.de)

Die Rechercheergebnisse liegen nach der herausgebenden Organisation sortiert vor. Über den angegebenen Internetlink sind Volltexte oder Abstracts der Leitlinien erreichbar.

Für die Sichtung der Ergebnisse wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- A1: Dublette aufgrund der Suche in mehreren Datenbanken, als Teil in einer anderen Leitlinie enthalten, Zusammenfassung einer Leitlinie
- A2: Publikationssprache nicht deutsch oder englisch
- A3: andere Fragestellung
- A4: abgelaufene Gültigkeit, Veröffentlichung vor 2012, Leitliniensynopse aus bereits aktualisierten Leitlinien
- A5: Publikationstyp (keine Leitlinie)
- A6: nicht erhältlich
- A7: Qualität (Delbi)

Trafen für eine gefundene Leitlinie mehrere Ausschlusskriterien zu, so wurde das jeweils erste Kriterium in der Liste bzw. das am zutreffendste Kriterium für die Begründung des Ausschlusses angegeben.

Fachübergreifende Anbieterorganisationen

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Suchdatum: 01.03.2016

Leitliniensuche unter www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html, Kategorien: Entwicklungsstufe S3,

Suche nach 'koronare Herzkrankheit'

Treffer: 44,

davon relevant: 1 (42 x A3, 1 x A4)

NVL Chronische KHK (12/2014). (NVL_KHK). Aktuelle Auflage: Siehe Handsuche.

Suche nach 'KHK',

Treffer: 35,

davon relevant: 1 (33 x A3, 1 x A4)

NVL Chronische KHK (12/2014). (NVL_KHK). Aktuelle Auflage: Siehe Handsuche.

Suche nach 'Angina pectoris',

Treffer: 25,

davon relevant: 1 (23 x A3, 1 x A4)

NVL Chronische KHK (12/2014). (NVL_KHK). Aktuelle Auflage: Siehe Handsuche.

Suche nach 'Brustschmerz',

Treffer: 16,

davon relevant: 1 (14 x A3, 1 x A4)

NVL Chronische KHK (12/2014). (NVL_KHK). Aktuelle Auflage: Siehe Handsuche.

Suche nach 'kardiovaskulär' (**Suchdatum: 09.03.2016**),

Treffer: 1,

davon relevant: 0 (1x A6)

Guidelines International Network (G-I-N)

Suchdatum: 23.03.2016

Leitliniensuche unter www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library im Advanced Search Guideline

Languages: English, German

Publication Status: published

Publication Type: Guideline, Guideline Clearing Report

MeSH-Term: Cardiovascular Disorder/Heart Disease/Myocardial Ischemic Disorder, Myocardial Ischemia

Suche nach 'coronary heart disease',

Treffer: 13,

davon relevant: 0 (6 x A3, 7 x A4)

Suche nach 'CHD',

Treffer: 2,

davon relevant: 0 (2 x A4)

Suche nach 'Coronary artery disease',

Treffer: 7,

davon relevant: 0 (6 x A3, 1 x A4)

Suche nach 'CAD',

Treffer: 0

Suche nach 'ischemic heart disease',

Treffer: 15,

davon relevant: 1 (2 x A1, 8 x A3, 4 x A4)

- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (ACCF_Fihn 2012).

Suche nach 'ischaemic heart disease',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary ischemia',

Treffer: 26,

davon relevant 0 (23 x A3, 3 x A4).

Suche nach 'coronary ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'chest pain',

Treffer: 12,

davon relevant: 0 (1x A1, 11 x A3).

Suche nach 'angina',

Treffer: 8,

davon relevant: 0 (2 x A1, 5 x A3, 1 x A4).

Suche nach 'myocardial ischemia',

Treffer: 64,

davon relevant: 2 (2 x A1, 51 x A3, 8 x A4)

- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (*ACCF_Fihn 2012*).
- Adams P, et al. Myocardial infarction - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction – Partial Update of CG48, NICE 2013, CG172. (*NICE_Adams 2013*).

Suche nach 'myocardial ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial',

Treffer: 65,

davon relevant: 2 (2x A1, 51 x A3, 9 x A4)

- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (*ACCF_Fihn 2012*).
- Adams P, et al. Myocardial infarction - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction – Partial Update of CG48, NICE 2013, CG172. (*NICE_Adams 2013*).

National Guideline Clearinghouse (NGC)

Suchdatum: 08.03.2016

Leitliniensuche unter www.guideline.gov/search/advanced-search.aspx, Advanced Search, Keyword: none, Clinical Specialty: Cardiology

Treffer: 257 insgesamt, für die Jahrgänge ab 2012: 182,

davon relevant: 8 (2x A1, 170 x A3, 2 x A7)

- Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Society of Cardiology. (*ESC_Perk 2012*).
- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (*ACCF_Fihn 2012*).
- Wierzbicki A, et al. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE 2014, CG181. (*NICE_Wierzbicki 2014*).
- Adams P, et al. Myocardial infarction - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction – Partial Update of CG48, NICE 2013, CG172. (*NICE_Adams 2013*).
- Woolley T, et al. Lipid Management in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement 2013. (*IC-SI_Woolley 2013*).
- Downs JA, O'Malley P, et al. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Department of Defense, Department of Veterans Affairs 2014. Department of Veterans Affairs. (*Va/DoD 2014*).

- Anderson TJ, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Canadian Cardiovascular Society. (CCS_Anderson 2012).
- Eckel RH, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (ACC_Eckel 2013).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Suchdatum: 01.03.2016

Leitliniensuche unter www.nice.org.uk/guidance/published:

Suche nach 'coronary heart disease',

Treffer: 0

Suche nach 'CHD',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary artery disease',

Treffer: 3,

davon relevant: 0 (3 x A3)

Suche nach 'CAD',

Treffer: 0

Suche nach 'ischemic heart disease',

Treffer: 0

Suche nach 'ischaemic heart disease',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary ischemia',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'chest pain',

Treffer: 2,

davon relevant: 0 (2 x A3).

Suche nach 'angina',

Treffer: 6,

davon relevant: 0 (4 x A3, 1 x A4, 1 x A5).

Suche nach 'myocardial ischemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial',

Treffer: 10,

davon relevant: 1 (8 x A3, 1 x A5)

- Adams P, et al. Myocardial infarction - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction – Partial Update of CG48, NICE 2013, CG172. (NICE_Adams 2013).

Suche nach 'cardiovascular' (**Suchdatum: 07.03.2016**),

Treffer: 4,

davon relevant: 1 (2 x A4, 1 x A5)

- Wierzbicki A, et al. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE 2014, CG181. (NICE_Wierzbicki 2014).

Anmerkung: Die bei NICE gefundenen Leitlinien zeigen für die Kurzfassungen ('NICE Guideline') und Langfassungen ('Full guideline') eine uneinheitliche Namensgebung.

Die Leitlinie CG 181 von Wierzbicki et al heißt als 'Full guideline' "Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease" und als 'Clinical Guideline' "Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification".

Die Leitlinie CG 172 von Adams et al heißt als 'Full guideline' "MI - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction" und als 'NICE Guideline' "Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further MI".

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Suchdatum: 01.03.2016

Sichtung der Liste Guidelines by topic 'CHD and Stroke' unter www.sign.ac.uk/guidelines/published

Treffer: 23,

davon relevant: 0 (16 x A3, 7 x A4)

Sichtung der Liste 'Other Vascular disease',

Treffer: 7,

davon relevant: 0 (7 x A3).

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Suchdatum: 01.03.2016

Sichtung der Liste der Leitlinien unter www.icsi.org/guidelines__more/guidelines_a_to_z

Treffer: 39,

davon relevant: 0 (39 x A3)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), DE

Suchdatum: 01.03.2016

Sichtung der Leitlinien unter www.degam.de/leitlinien-51.html

Relevante Leitlinien: 2, davon 1 x A4, 1 x A6 (in Bearbeitung)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), DE

Suchdatum: 01.03.2016

Suche unter www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html

- Keine Relevanz, da nicht-medikamentöse Therapie.

National Health and Medical Research Council (NHMRC), AUS

Gesucht wurde unter Guidelines & Publication auf der Seite des NHMRC (www.nhmrc.gov.au/guidelines/search) und im Australian Clinical Practice Guidelines Portal (www.clinicalguidelines.gov.au).

Suchdatum: 01.03.2016

Leitliniensuche unter www.nhmrc.gov.au/guidelines/search

„cardiovascular health“, Treffer: 13, davon relevant: 0 (12 x A3, 1 x A4)

Suchdatum: 21.03.2016

Leitliniensuche im 'guideline portal search' 'Free text search' unter www.clinicalguidelines.gov.au

Suche nach 'coronary heart disease',

Treffer: 2,

davon relevant: 0 (1x A3, 1 x A7)

Suche nach 'CHD',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary artery disease',

Treffer: 0

Suche nach 'CAD',

Treffer: 2,

davon relevant: 0 (2 x A3)

Suche nach 'ischemic heart disease', 'ischaemic heart disease', 'coronary ischemia' and 'coronary ischaemia'

Treffer: 0

Suche nach 'Chest pain',

Treffer: 1,

davon relevant 0 (1x A3)

Suche nach 'angina',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial ischemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial',

Treffer: 1,

davon relevant: 0 (1x A3)

Fachspezifische Anbieterorganisationen

European Society of Cardiology (ESC)

Suchdatum: 01.03.2016

Sichtung der Leitlinien auf www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing

Treffer: 2, davon relevant 1 (1x A1)

- Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Society of Cardiology. (ESC_Perk 2012).

American Heart Association (AHA), USA

Suchdatum: 01.03.2016

Leitliniensuche auf professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/UCM_316885_Guidelines-Statements.jsp

Suche nach 'coronary heart disease',

Treffer: 9,

davon relevant: 0 (7 x A3, 2 x A4)

Suche nach 'CHD',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary artery disease',

Treffer: 8,

davon relevant: 0 (8 x A3)

Suche nach 'CAD',

Treffer: 1,

davon relevant: 0 (1 x A3)

Suche nach 'Ischemic heart disease',

Treffer: 10,

davon relevant: 1 (1 x A1, 2 x A3, 5 x A4, 1 x A5)

- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (ACCF_Fihn 2012).

Suche nach 'Ischaemic heart disease',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary ischemia',

Treffer: 0

Suche nach 'coronary ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'chest pain',

Treffer: 3,

davon relevant: 0 (3 x A3)

Suche nach 'angina',

Treffer: 10,

davon relevant: 0 (8 x A3, 2 x A4)

Suche nach 'myocardial ischemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial ischaemia',

Treffer: 0

Suche nach 'myocardial',

Treffer: 37,

davon relevant: 0 (37 x A3)

American College of Cardiology (ACC), USA

Suchdatum: 21.04.2016

Leitliniensuche auf der Internetseite acc.org unter Guidelines.

Treffer: 28,

davon relevant: 2

- Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. (ACCF_Fihn 2012).
Anmerkung: Die Focused Updates auf 2014 und 2016 wurden über das Ausschlusskriterium A3 (= anderes Thema) ausgeschlossen, da sie sich ausschließlich mit medikamentöser Therapie beschäftigten.
- Eckel RH, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (ACC_Eckel 2013).

Canadian Cardiovascular Society (CCS), CA

Suchdatum: 01.03.2016

Sichtung der Leitlinien unter www.ccs.ca/en/guidelines/guidelines-library nach guidelines ab 2012:

Treffer: 3

- Mancini J, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease, 2014. (CCS_Mancini 2014).
- Anderson TJ, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. (CCS_Anderson 2012).
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Suchdatum: 19.04.2016

Leitliniensuch auf leitlinien.dgk.org nach Leitlinien ab 2012.

Treffer: 1

- Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Society of Cardiology. (ESC_Perk 2012).

Handsuche

U.S. Preventive Services Task Force

Suchdatum: 24.03.2016

www.uspreventiveservicestaskforce.org, Sichtung der Empfehlungen auf der Seite 'Recommendations' (Published Recommendations) und in „The Guide To Clinical Preventive Services“ (Information for Health professionals).

Treffer: 0 (alles Primärprävention)

ÄZQ (Leitlinien.de)

Suche auf www.leitlinien.de/nvl:

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016.

Ausgeschlossene Leitlinien

Nach Leitlinienrecherche in den oben genannten Datenbanken, wurden 15 identifizierte Leitlinien zunächst näher betrachtet. Im weiteren Verlauf wurden hiervon 6 ausgeschlossen. Die vorangegangene Auflage der NVL Chronische KHK (4. Auflage, Version 1, 2016) wurde im Folgenden nicht mit betrachtet.

Zwei Leitlinien des University of Michigan Health System wurden nach der DELBI-Beurteilung (Deutsches Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung, siehe auch unten) ausgeschlossen, da ihr Domänenwert für Domäne 3 $\leq 0,33$ lag (Fan A, et al 2014. Screening and management of lipids. University of Michigan Health System; Toma G, et al 2014. Secondary prevention of ischemic heart disease and stroke in adults. University of Michigan Health System).

Die ESC-Leitlinie von Montalescot (Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease) wurde ausgeschlossen, da sie keine eigenständigen Empfehlungen zu nicht-medikamentöser Therapie enthielt und in ihrem Kapitel „Lifestyle and pharmacological management“ auf die eingeschlossene ESC-Leitlinie aus 2012 verwies (Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012).

Drei Leitlinien wurden über das Ausschlusskriterium A3 (thematisch) ausgeschlossen. Hiervon formulierte eine Leitlinie (Goblirsch G, et al. Stable Coronary Artery Disease, ICSI 2013) keine als 'Recommendations' deklarierten Empfehlungen zu nicht-medikamentöser Therapie, eine Leitlinie beschäftigte sich nur mit medikamentöser Therapie (Fihn SD, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease) und eine Leitlinie formulierte nur eine sehr allgemeine Empfehlung bezüglich der Kontrolle der Adhärenz zu Lifestylemodifikationen und bezog sich ansonsten ausschließlich auf medikamentöse Lipidsenkung (Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults).

Anhang 6.2 Gewichtsmanagement

PICO-Frage

- P → Patienten mit chronischer KHK (Erwachsene).
- I → Gewichtsreduktion.
- C → Patienten mit chronischer KHK (Erwachsene) ohne Gewichtsverlust.
- O → Mortalität, Morbidität, körperliche Belastbarkeit, Krankheitssymptome (Angina pectoris, Dyspnoe), Interventionen (PCI, CABG).

Fragestellung

Welchen Einfluss hat Gewichtsreduktion bei Patienten mit chronischer KHK auf das Outcome? Gesucht werden soll nach Interventionsstudien.

Systematische Recherche (07.11.2016)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#25	#24 NOT #22 (RCTs)	1593
#24	#20 AND #23	1732
#23	(((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])	1058862
#22	#20 AND #21 (aggregierte Evidenz)	388
#21	systematic[sb]	301146
#20	#18 AND #19	9904
#19	(((((Weight reduction programs[MeSH Major Topic] OR Weight loss[Mesh Major Topic] OR Reducing Diet[Mesh Major Topic] OR ("Weight change"[tiab] OR "weight changes"[tiab])) OR "Weight loss"[tiab] OR "Weight reduction"[tiab] OR ("reducing diet"[tiab] OR "reducing diets"[tiab] OR "diet reducing"[tiab] OR "diets reducing"[tiab]))	85526
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2325614
#17	(stent[TiAb] OR DES[TiAb] OR (drug[TiAb] AND eluting[TiAb] AND stent[TiAb]) OR (bare[TiAb] AND metal[TiAb] AND stent[TiAb]))	78747
#16	(Coronary[TiAb] AND balloon[TiAb]) OR angioplast*[TiAb]	46619
#15	Myocardial revascularization[MeSH]	84388
#14	Percutaneous Coronary Intervention[MeSH] OR (Percutaneous[TiAb] AND Coronary[TiAb] AND (Intervention*[TiAb] OR Revascularization*[TiAb] OR Revascularisation*[tiab])) OR PCI[TiAb]	57976
#13	CABG[TiAb]	14982
#12	Coronary Artery Bypass[MeSH] OR (Coronary[TiAb] AND Artery[TiAb] AND Bypass*[TiAb]) OR (Aortocoronary[TiAb] AND Bypass*[TiAb])	63160
#11	Acute coronary syndrome[MeSH] OR (acute[TiAb] AND coronary[TiAb] AND syndrome*[TiAb])	28238
#10	Arteriosclerosis[MeSH] OR Arterioscleros*[TiAb] OR Atheroscleros*[TiAb]	200653
#9	Angina pectoris[MeSH] OR (Angina[TiAb]) OR Stenocardia[TiAb] OR (Angor[TiAb] AND pectoris[TiAb])	64491
#8	Myocardial infarction[Mesh] OR (Myocardial[TiAb] AND infarct*[TiAb]) OR (Heart[TiAb] AND Attack*[TiAb])	227672
#7	Myocardial[TiAb] AND diseases*[TiAb]	85447
#6	SIHD[TiAb]	38
#5	IHD[TiAb] OR (Myocardial Ischemia [MeSH]) OR ((Ischemic[TiAb] OR Ischaemic[TiAb]) AND heart[TiAb] AND diseases*[TiAb]) OR (myocardial[TiAb] AND (ischemia*[TiAb] OR Ischaemia*[TiAb]))	412285
#4	CHD[TiAb] OR (Coronary disease[MeSH]) OR (coronary[TiAb] AND diseases*[Tiab])	279442
#3	Coronary artery disease[MeSH] OR (Coronary[TiAb] AND (disease*[TiAb] OR disorder*[TiAb] OR dysfunction[TiAb] OR impairment*[TiAb] OR insufficiency*[TiAb])) OR CAD[TiAb]	208109
#2	CVD[TiAb]	23978

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	Cardiovascular disease[Mesh] OR ((cardiovascular[tiab] OR cardio vascular[tiab] OR cardio-vascular[tiab]) AND (diseas*[TiAb] OR disorder*[TiAb] OR dysfunction*[TiAb] OR insufficienc*[TiAb] OR impairment[TiAb] OR stroke[TiAb]))	2159881

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#32	#8 and #31 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	1873
#31	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	123969
#30	(stent:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw or (drug:ti,ab,kw and eluting:ti,ab,kw and stent:ti,ab,kw) or (bare:ti,ab,kw and metal:ti,ab,kw and stent:ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	7574
#29	(Coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw) or angioplast*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7639
#28	(Percutaneous:ti,ab,kw and Coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or Revascularization*:ti,ab,kw)) or PCI:ti,ab,kw	6664
#27	CABG:ti,ab,kw	2960
#26	(Coronary:ti,ab,kw and Artery:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) or (Aortocoronary:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	8835
#25	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrome*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3670
#24	Arterioscleros*:ti,ab,kw or Atheroscleros*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6251
#23	(Angina:ti,ab,kw or Stenocardia:ti,ab,kw) or (Angor:ti,ab,kw and pectoris:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	9573
#22	(Myocardial:ti,ab,kw and infarct*:ti,ab,kw) or (Heart:ti,ab,kw and Attack*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	21326
#21	Myocardial:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11760
#20	SIHD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#19	IHD:ti,ab,kw or ((Ischemic:ti,ab,kw or Ischaemic:ti,ab,kw) and heart:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw) or (myocardial:ti,ab,kw and (ischemia*:ti,ab,kw or Ischaemia*:ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	9676
#18	CHD:ti,ab,kw or (coronary:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	22479
#17	(Coronary:ti,ab,kw and (disease*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or dysfunction:ti,ab,kw or impairment*:ti,ab,kw or insufficienc*:ti,ab,kw)) or CAD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23876
#16	CVD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2193
#15	((cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardio-vascular:ti,ab,kw) and (diseas*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or insufficienc*:ti,ab,kw or impairment:ti,ab,kw or stroke:ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	25175
#14	MeSH descriptor: [Coronary Angiography] explode all trees	3881
#13	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	4727
#12	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9314
#11	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4261
#10	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	23987
#9	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	84864
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	13570

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	"reducing diet":ti,ab,kw or "reducing diets":ti,ab,kw or "diet reducing":ti,ab,kw or "diets reducing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2226
#6	"Weight change":ti,ab,kw or "Weight changes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2053
#5	"Weight loss":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10126
#4	"Weight reduction":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5746
#3	[mh "Reducing Diet" [mj]]	1414
#2	[mh "Weight loss" [mj]]	2933
#1	[mh "Weight reduction programs" mj]]	295

Cochrane Reviews Review	21
Other Reviews	28
Trials	1820
Technology Assessments	4

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	388	53	441
RCTs	1593	1820	3413
Summe gesamt			3854

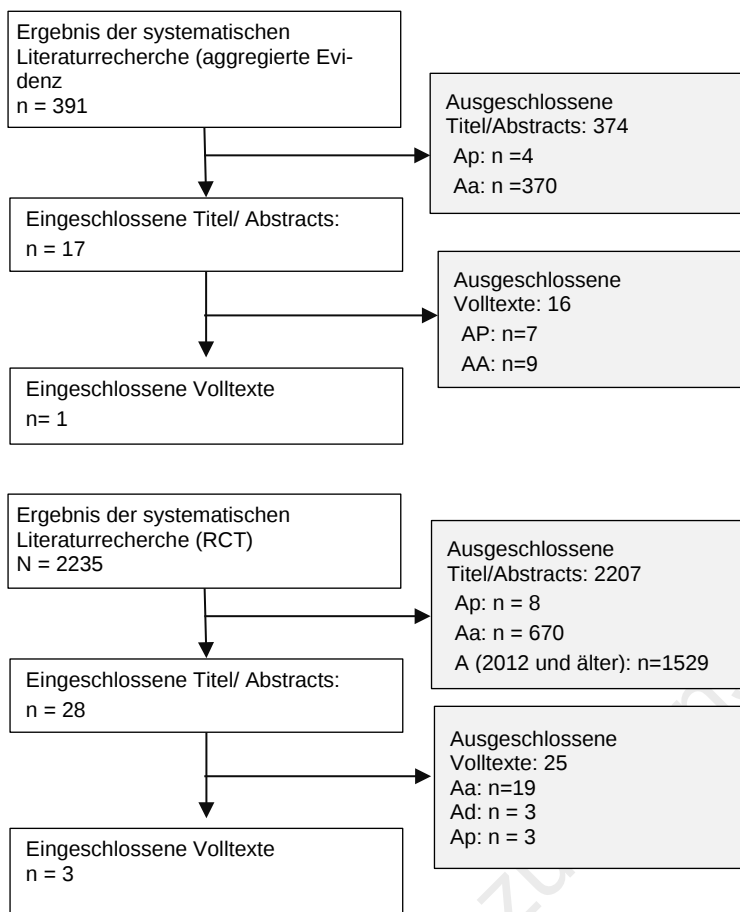
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 1133

A2 (nicht englisch/deutsch): 95

Anzahl eingeschlossener Treffer: 2626

Flowchart



Ap: Anderer Publikationstyp, Aa: Keine KHK-Erkrankung, andere Endpunkte, Ad: Doppelpublikation

Anhang 6.3 Alkoholkonsum

PICO-Frage

P → Patienten mit chronischer KHK (Erwachsene)

I → Alkoholkonsum (Menge pro Zeiteinheit, Binge-Drinking, Art des Konsums)

Systematische Recherche (30.01.2018)

Medline via Pubmed (www.pubmed.org)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#29	Search (#27 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2008/01/01	265
#28	Search (#27 AND systematic[sb])	410
#27	Search (#8 AND #26)	15268
#26	Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	2437180
#25	Search CABG[TiAb]	15988
#24	Search ((stent[TiAb] OR DES[TiAb] OR (drug[TiAb] AND eluting[TiAb] AND stent[TiAb]) OR (bare[TiAb] AND metal[TiAb] AND stent[TiAb])))	80539
#23	Search ((Coronary[TiAb] AND balloon[TiAb]) OR angioplast*[TiAb])	48473

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#22	Search Myocardial revascularization[MeSH]	86839
#21	Search (Percutaneous Coronary Intervention[MeSH] OR (Percutaneous[TiAb] AND Coronary[TiAb] AND (Intervention*[TiAb] OR Revascularization*[TiAb] OR Revascularisation*[TiAb])) OR PCI[TiAb])	63232
#20	Search (Coronary Artery Bypass[MeSH] OR (Coronary[TiAb] AND Artery[TiAb] AND Bypass*[TiAb]) OR (Aortocoronary[TiAb] AND Bypass*[TiAb]))	65625
#19	Search ((Acute coronary syndrome[MeSH] OR (acute[TiAb] AND coronary[TiAb] AND syndrome*[TiAb])))	31260
#18	Search (Arteriosclerosis[MeSH] OR Arterioscleros*[TiAb] OR Atheroscleros*[TiAb])	213470
#17	Search (Angina pectoris[MeSH] OR (Angina[TiAb] OR Stenocardia[TiAb] OR (Angor[TiAb] AND pectoris[TiAb])))	66304
#16	Search (Myocardial infarction[MeSH] OR (Myocardial[TiAb] AND infarct*[TiAb]) OR (Heart[TiAb] AND Attack*[TiAb]))	238907
#15	Search (Myocardial[TiAb] AND disease*[TiAb])	91540
#14	Search SIHD[TiAb]	54
#13	Search (IHD[TiAb] OR (Myocardial Ischemia [MeSH]) OR ((Ischemic[TiAb] OR Ischaemic[TiAb]) AND heart[TiAb] AND disease*[TiAb]) OR (myocardial[TiAb] AND (ischemia*[TiAb] OR Ischaemia*[TiAb])))	429316
#12	Search (CHD[TiAb] OR (Coronary disease[MeSH]) OR (coronary[TiAb] AND disease*[TiAb]))	293242
#11	Search (Coronary artery disease[MeSH] OR (Coronary[TiAb] AND (disease*[TiAb] OR disorder*[TiAb] OR dysfunction[TiAb] OR impairment*[TiAb] OR insufficiency*[TiAb])) OR CAD[TiAb])	221520
#10	Search CVD[TiAb]	27450
#9	Search (Cardiovascular disease[MeSH] OR ((cardiovascular[TiAb] OR cardio vascular[TiAb] OR cardio-vascular[TiAb]) AND (disease*[TiAb] OR disorder*[TiAb] OR dysfunction*[TiAb] OR insufficiency*[TiAb] OR impairment[TiAb] OR stroke[TiAb])))	2263804
#8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	141304
#7	Search (heavy[TiAb] AND ((occasional[TiAb] OR episodic[TiAb] OR periodic[TiAb]) AND drink*[TiAb]))	1070
#6	Search (Excessive*[TiAb] AND drink*[TiAb])	3690
#5	Search (Binge[TiAb] AND drink*[TiAb])	4610
#4	Search Binge drinking[MeSH]	1160
#3	Search (Alcohol abstinence[MeSH] OR (alcohol*[TiAb] AND abstinen*[TiAb]))	7666
#2	Search ((ethanol*[TiAb] OR Ethanol[MeSH] OR alcohol*[TiAb]) AND (abus*[TiAb] OR consumption*[TiAb] OR drink*[TiAb] OR intake[TiAb]))	113714
#1	Search (Alcohol drinking[MeSH] OR (Alcohol*[TiAb] AND drink*[TiAb]))	80364

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#35	#11 and #34 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	33
#34	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	136315
#33	(stent:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw or (drug:ti,ab,kw and eluting:ti,ab,kw and stent:ti,ab,kw) or (bare:ti,ab,kw and metal:ti,ab,kw and stent:ti,ab,kw)) (Word variations have been	9192

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	searched)	
#32	(Coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw) or angioplast*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8291
#31	(Percutaneous:ti,ab,kw and Coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or Revascularization*:ti,ab,kw)) or PCI:ti,ab,kw	8236
#30	CABG:ti,ab,kw	3372
#29	(Coronary:ti,ab,kw and Artery:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) or (Aortocoronary:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	9630
#28	(acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrome*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	4611
#27	Arteriosclerosis*:ti,ab,kw or Atherosclerosis*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7238
#26	Angina:ti,ab,kw or Stenocardia:ti,ab,kw or (Angor:ti,ab,kw and pectoris:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	10222
#25	(Myocardial:ti,ab,kw and infarct*:ti,ab,kw) or (Heart:ti,ab,kw and Attack*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	24092
#24	Myocardial:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13694
#23	SIHD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#22	IHD:ti,ab,kw or ((Ischemic:ti,ab,kw or Ischaemic:ti,ab,kw) and heart:ti,ab,kw and diseases*:ti,ab,kw) or (myocardial:ti,ab,kw and (ischemia*:ti,ab,kw or Ischaemia*:ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	6395
#21	CHD:ti,ab,kw or (coronary:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	25725
#20	(Coronary:ti,ab,kw and (disease*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or dysfunction:ti,ab,kw or impairment*:ti,ab,kw or insufficienc*:ti,ab,kw)) or CAD:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (Word variations have been searched)	26717
#19	CVD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2859
#18	((cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardio-vascular:ti,ab,kw) and (diseas*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or insufficienc*:ti,ab,kw or impairment:ti,ab,kw or stroke:ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	31454
#17	MeSH descriptor: [Coronary Angiography] explode all trees	4206
#16	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	5264
#15	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9670
#14	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4331
#13	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	25254
#12	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	89753
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	22724
#10	heavy:ti,ab,kw and ((occasional:ti,ab,kw or episodic:ti,ab,kw or periodic:ti,ab,kw) and drink*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	105
#9	excessiv*:ti,ab,kw and drink*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	265
#8	Binge:ti,ab,kw and drink*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	487
#7	MeSH descriptor: [Drinking] explode all trees	517
#6	MeSH descriptor: [Ethanol] explode all trees	4058
#5	ethanol*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5604
#4	alcohol*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19136
#3	MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees	4206
#2	MeSH descriptor: [Alcoholic Beverages] explode all trees	474
#1	MeSH descriptor: [Drinking Behavior] explode all trees	3227

Cochrane Reviews Review	16
Other Reviews	14
Technology Assessments	3

Anzahl der Treffer: 33

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	265	33	298

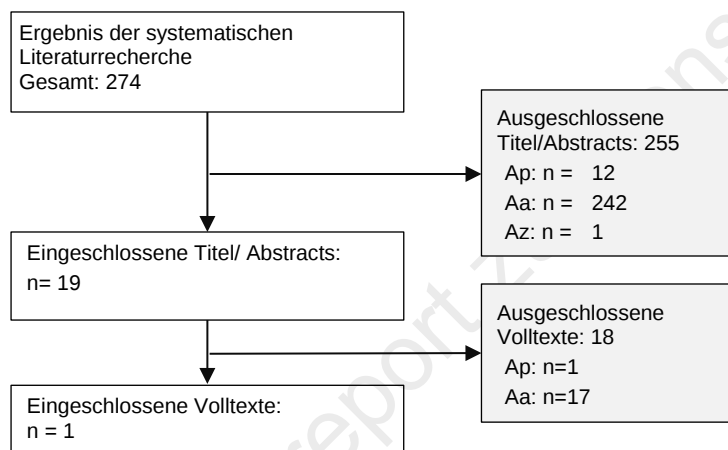
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 4

A2 (nicht englisch/deutsch): 20

Anzahl eingeschlossener Treffer: 274

Flowchart



Ap: anderer Publikationstyp, Aa: andere Fragestellung (inkl. Primärprävention), Az: Zeitraum zu weit zurückliegend.

Anhang 7 Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie – Leitliniensynopsen und Evidenztabellen

Anhang 7.1 Eingeschlossene Leitlinien und DELBI Bewertung

Potentiell relevanten Leitlinien wurden mit dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI, Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008)) bewertet (Domäne 3 und Domäne 6). Eingeschlossen wurden nur Leitlinien mit einem Mindestwert von jeweils 0,34 in Domäne 3 und 6.

Leitlinie	Abkürzung	Bewertung Domäne 3	Bewertung Domäne 6
Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease.	ACCF_Fihn 2012	0,57	0,67
Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Society of Cardiology.	ESC_Perk 2012	0,43	0,67
Wierzbicki A, et al. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE 2014, CG181.	NICE_Wierzbicki 2014	0,86	0,67
Adams P, et al. Myocardial infarction - secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction – Partial Update of CG48, NICE 2013, CG172.	NICE_Adams 2013	0,76	0,67
Woolley T, et al. Lipid Management in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.	ICSI_Woolley 2013	0,52	0,67
Mancini J, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease, 2014.	CCS_Mancini 2014	0,38	0,67
Anderson TJ, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult.	CCS_Anderson 2012	0,43	0,67
Eckel RH, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.	ACC_Eckel 2013	0,71	0,5
Downs JA, O'Malley P, et al. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Department of Defense, Department of Veterans Affairs 2014.	VA/DoD_Downs 2014	0,62	0,5

Im Nachgang an die systematische Recherche nach Leitlinien wurde die Leitlinie „Perk J, et al. 2012 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Society of Cardiology.“ aktualisiert und komplett überarbeitet und neu veröffentlicht: Piepoli et al 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.“ [Abkürzung: ESC_Piepoli_2016]. Die Leitlinie wurde als Grundlage für das Kapitel konservative, nicht-medikamentöse Therapie verwendet.

Bewertung: AGREE: Domäne 3: 45%, Domäne 6: 54%

Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): V16-03 – Leitliniensynopse für ein DMP Koronare Herzkrankheit – Abschlussbericht - Version 1.0

Anhang 7.2 Bewegung

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
ACCF_Fihn 2012	Lifestyle modifications, including daily physical activity and weight management, are strongly recommended for all patients with SIHD (18,496)	LoE: B GoR: I	Stable CAD	NCEP, Circulation 2002 [36]; Dattilo AM, AJCN 1992 [37]
	Patients with SIHD should have an individualized education plan to optimize care and promote wellness, including: a description of appropriate levels of exercise, with encouragement to maintain recommended levels of daily physical activity (8,445–448)	LoE: C GoR: I	Stable CAD	Smith SC Jr., AJCC 2011 [42]; Lichtenstein AH, Circulation 2006 [43]; Thompson PD, Circulation 2003 [44]; Thompson PD, Circulation 2007 [45]; Artinian NT, Circulation 2010 [46]
	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%) (602–604)	LoE: B GoR: I	Stable CAD	Taylor RS, AJM 2004 [22]; Haskell WL, Circulation 2007 [76]; USDHHS, Guidelines 2008 [77]
	For all patients, risk assessment with a physical activity history and/or an exercise test is recommended to guide prognosis and prescription (605–608)	LoE: B GoR: I	Stable CAD	Ken-Dror G, H 2004 [78]; Cardinal BJ, JE 1996 [79]; Nowak Z, KP 2010 [80]; Jurca R, AJPM 2005 [81]
	Medically supervised programs (cardiac rehabilitation) and physician-directed, home-based programs are recommended for at-risk patients at first diagnosis (602, 609, 610)	LoE: A GoR: I	?	Taylor RS, AJM 2004 [22]; Taylor RS, CDSR 2010 [82]; Clark AM, EJCP 2010 [83]
	It is reasonable for the clinician to recommend complementary resistance training at least 2 days per week (611, 612)	LoE: C GoR: II a	Stable CAD	McCartney N, AJC 1991 [84]; Beniamini, JCR 1999 [85]
	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 (17,529–537)	LoE: B GoR: I	?	Chobanian AV, Hypertension 2003 [52]; TTHPCRG, AIM 1997 [66]; Stevens VJ, AIM 1993 [67]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; McGregor GA, Lancet 1989 [71]; Whelton SP, AIM 2002 [72]; Xin X, Hypertension 2001 [73]; Appel LJ, Circulation 2011 [74]
ESC_Perk 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 ≥ 3 times a week and for 30 min per session. Sedentary patients should be strongly encouraged to start light-intensity exercise programmes after adequate exercise-related risk stratification.	LoE: A GoR: I GRADE: Strong	Post MI, CABG, PCI, stable angina, stable CHF	Taylor RS, AJM 2004 [22]; Piepoli MF, BMJ 2004 [23]
	Physical activity/aerobic exercise training should be performed in multiple bouts each lasting ≥ 10 min and evenly spread throughout the week, i.e. on 4–5 days a	LoE: A GoR: IIa GRADE:	General	Talbot LA, PM 2007 [135]; Nocon M, EJCP 2008 [136]; Lollgen H, IJSM 2009 [137].

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	week (305-308).	Strong		
NICE_Wie rzbecki 2014	Advise people at high risk of or with CVD to do the following every week: - at least 150 minutes of moderate intensity aerobic activity or - 75 minutes of vigorous intensity aerobic activity or a mix of moderate and vigorous aerobic activity in line with national guidance for the general population (see Physical activity guidelines for adults at NHS Choices). [2008, amended 2014]	GoR: Strong	Stable CAD & Patients at risk	DOH, DOH 2004 [146]; NICE, NICE 2006 [147]; Woodhill JM, AEMB 1978 [123]; Wood D, Heart 2005 [25]; (Naughton J, JROM 2000 [149] und Dorn J, Circulation 1999 [150] über NICE CG48, NICE 2007 [148]). See Physical activity guidelines for adults at NHS Choices (http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/physical-activity-guidelines-for-adults.aspx).
	Advise people to do muscle-strengthening activities on 2 or more days a week that work all major muscle groups (legs, hips, back, abdomen, chest, shoulders and arms) in line with national guidance for the general population (see Physical activity guidelines for adults at NHS Choices). [new 2014]	GoR: Strong	?	See Physical activity guidelines for adults at NHS Choices (http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/physical-activity-guidelines-for-adults.aspx).
	Encourage people who are unable to perform moderate-intensity physical activity because of comorbidity, medical conditions or personal circumstances to exercise at their maximum safe capacity. [2008, amended 2014]	GoR: Strong	General	(DOH, DOH 2011 [198]) siehe Kommentar
	Advice about physical activity should take into account the person's needs, preferences and circumstances. Agree goals and provide the person with written information about the benefits of activity and local opportunities to be active, in line with Four commonly used methods to increase physical activity (NICE public health guidance 2). [2008]	?	General	NICE, NICE 2006 [147]
	Give advice on diet and physical activity in line with national recommendations (see NHS Choices). [2008]	?	General	see NHS Choices (http://www.nhs.uk/pages/home.aspx)
NICE_Ada ms 2013	Advise people to undertake regular physical activity sufficient to increase exercise capacity.[2007]	?	After MI	Naughton J, JROM 2000 [149], Dorn J, Circulation 1999 [150], Blumenthal JA, MSSE 2004 [213], Blumenthal JA, JCRP 2010 [214], Dugmore LD, H 1999 [215].
	Advise people to be physically active for 20-30 minutes a day to the point of slight breathlessness. Advise people who are not active to this level to increase their activity in a gradual, step-by-step way, aiming to increase their exercise capacity. They should start at a level that is comfortable, and increase the duration and intensity of activity as they gain fitness. [2007]	?	After MI	Naughton J, JROM 2000 [149]; Dorn J, Circulation 1999 [150]; Adachi H, EHJ 1996 [240]; Marchionni N, Circulation 2003 [241]; Holmback AM, APMR 1994 [242]; Wilhelmssen L, PM 1975 [243]
	Advice on physical activity should involve a discussion about current and past activity levels and preferences. The benefit of exercise may be enhanced by tailored advice from a suitably qualified professional. [2007]	?	After MI	See above

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
CCS_Man cini 2014	We suggest that asymptomatic patients with SIHD, with the approval of their physician, should accumulate 150 minutes of moderate to vigorous physical activity per week, preferably in bouts of 10 minutes or more, with additional exercise providing additional benefits	LoE: Moderate GoR: conditional	Stable CAD	Stone J, CACPR 2009 [30]; CSEP/SCPE, CPAG 2013 [244]; Taylor RS, AJM 2004 [75], Lawler PR, AHJ 2011 [245]; Martin BJ, Circulation 2012 [246]; Grace SL, CJC 2011 [247]; Fletcher GF, Circulation 2013 [248]; Naci H, BMJ 2013 [249]; Goel K, Circulation 2011 [250]; Pack QR, Circulation 2013 [251].
CCS_And erson 2012	We recommend that adults should accumulate at least 150 minutes of moderate-to-vigorous intensity aerobic physical activity per week, in bouts of 10 minutes or more to reduce CVD risk	LoE: High GoR: Strong	General	Leitzmann MF, AIM 2007 [253]; Warburton DE, CMAJ 2006 [254]; Kodama S, AIM 2007 [255]; Wen CP, Lancet 2011 [256]; Tremblay MS, APNM 2011 [257].
ACC_Eck el 2013	In general, advise adults to engage in aerobic physical activity to reduce LDL-C and non-HDL-C: 3–4 sessions per week, lasting on average 40 min per session, and involving moderate- to vigorous-intensity physical activity.	LoE: A GoR: IIa	General	USDHHS, Guidelines 2008 [77]; Kelly GA, PM 2004 [325]; Kelly GA, JWH 2004 [326]; Kelly GA, PC 2005 a [327]; Kelley GA, PC 2005 b [328]; Kelley GA, PH 2007 [329]; Kodama S, AIM 2007 [255]; Bravata DM, JAMA 2007 [330]; Durstine JL, SM 2001 [331]; Leon AS, MSSE 2001 [332]; Kelley GA, IJO 2005 [333]; Kelley GA, PM 2009 [334]; Gordon BA, DRCP 2009 [335].
	In general, advise adults to engage in aerobic physical activity to lower BP: 3–4 sessions per wk, lasting on average 40 min per session, and involving moderate- to vigorous-intensity physical activity.	LoE: A GoR: IIa	General	USDHHS, Guidelines 2008 [77]; Taylor RS, AJM 2004 [75]; Whelton SP, AIM 2002 [72]; Gordon BA, DRCP 2009 [335]; Asikainen T-M, SM 2004 [336]; Guo X, JACM 2008 [337]; Jolly K, IJC 2006 [338]; Kelley GA, PM 2001 [339]; Kelley GA, JGABSMS 2001 [340]; Lee MS, JH 2007 [341]; Murphy MH, PM 2007 [342]; Thomas DE, CDSR 2006 [343].
VA/DoD_ Downs 2014	We recommend all adults adopt healthy lifestyles to reduce CVD risk, including: - Optimal physical activity (See 2008 Physical Activity Guidelines for Americans, http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf)	GoR: Strong for	General	Modified from VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without updated systematic review of the evidence; additional evidence: USDHHS, Guidelines 2008 [77]; Stone NJ, JACC 2014 [167]; Eckel RH, ED 2012 [174]; USDHHS, Lifestyle 2013 [175].
	Avoid inactivity. Some physical activity is better than none and adults who participate in any amount of physical activity gain some health benefits.	none	General	aus USDHHS, Guidelines 2008 [77]
	For substantial health benefits, do at least 150 minutes (2 hours and 30 minutes) a week of moderate intensity or 75 minutes (1 hour and 15 minutes) of vigorous aerobic* physical activity, or an equivalent combination of moderate and vigorous intensity aerobic* activity.	none	General	aus USDHHS, Guidelines 2008 [77]
	*Aerobic activity should be performed in episodes of at least 10 minutes, and preferably, it should be spread throughout the week.	none	General	aus USDHHS, Guidelines 2008 [77]
	Do muscle-strengthening activities that are moderate or high intensity and involve all major muscle groups on 2 or more days a week, as these activities provide ad-	none	General	aus USDHHS, Guidelines 2008 [77]

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	ditional health benefits.			
	For additional and more extensive health benefits, increase aerobic physical activity to 300 minutes (5 hours) a week of moderate intensity, or 150 minutes a week of vigorous intensity aerobic* physical activity, or an equivalent combination of moderate and vigorous intensity activity as additional health benefits are gained by engaging in physical activity beyond this amount.	none	General	aus USDHHS, Guidelines 2008 [77]

Keine Empfehlung: ICSI_Woolley 2013

ESC_Piepoli 2016

Web addendum:

- In low risk patients, at least 2 hours/week aerobic exercise at 55–70% of the maximum work load (METs) or heart rate at the onset of symptoms (≥ 1500 kcal/week) are recommended. (I B)
Literatur: Hambrecht (siehe Evidenztabelle), Schairer, Piepoli (Leitlinie), Corra (Leitlinie)
- Web addendum: In moderate to high-risk patients, an individualised programme is recommended, that starts with $<50\%$ maximum workload (METs), resistance exercise at least 1 hour/week, 10–15 repetitions per set to moderate fatigue (I B).
Literatur: Hambrecht (siehe Evidenztabelle), Schairer, Piepoli (Leitlinie), Corra (Leitlinie)

Fließtext:

- CR [cardiac rehabilitation] is a comprehensive programme involving exercise training, risk factor modification, education and psychological support. An overview of six Cochrane systematic reviews of CR (148 RCTs with 98 093 subjects) concluded that for low- to moderate risk patients with HF, or who are post-MI or revascularization, exercise-based CR decreased hospital admissions and improved health-related quality of life (HRQoL) compared with usual care, and may reduce mortality longer term.[Anderson et al, siehe Evidenztabelle]. A limitation of current reviews is the inclusion of trials prior to modern treatment, differing patients groups and heterogeneous programmes of CR. Thus more research is needed to determine the optimal intervention. A number of recent controlled cohort studies have found a survival benefit for patients receiving CR compared with no CR. An ongoing meta-analysis of CR in the modern era may provide more definitive results regarding patient programmes and outcomes. At present, the benefit of CR appears to be through direct physiological effects of exercise training and through CR's effects on risk factors, behavior and mood.[Anderson et al, siehe Evidenztabelle]

Extraktion und Bewertung relevanter Primärstudien oder Übersichtsarbeiten (Evidenztabelle)

Titel	Fragestellung	Ausgewählte Ergebnisse	Bewertung
Anderson L, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. J Am Coll Cardiol	Our aim was to systematically update existing meta-analyses to reassess the effects of exercise-based CR in patients with CHD in terms of mortality, morbidity, health-related quality of	63 studies, 14,486 patients (many small studies) - The median follow-up 12 months, with 50 studies reporting at least 12 months of follow-up, and 18 reporting follow-up of 36 months or more. - median age of participants across studies was 56.0 years. Women $<15\%$. - The dose of exercise ranged considerably across trials, in overall duration (range 1 to 48	Metaanalyse von RCTs AMSTAR: 11 (y-y-y-y-y-y-y-y-y)

Titel	Fragestellung	Ausgewählte Ergebnisse	Bewertung
2016;67:1–12. Ref-ID: 26183	life (HRQL), and cost-effectiveness.	months), frequency (1 to 7 sessions/week), session length (20 to 90 minutes/ session) and intensity (50% to 85% of maximal heart rate; 50% to 95% of maximal oxygen uptake (VO₂ max); Borg rating of 11 to 15). Due to poor and inconsistent reporting of adherence and fidelity to exercise programmes in the RCTs, we were not able to consider the actual amount of exercise that the participants received or performed in this review. - Randomized controlled trials that compared exercise-based CR with a control and had a follow-up period of at least 6 months. Exercise-based CR was defined as a supervised or unsupervised inpatient, outpatient, community-based, or home-based intervention that included some form of exercise training, either alone or in addition to psychosocial and/or educational interventions. The comparator could include standard medical care and psychosocial and/or educational interventions, but not any structured exercise training. We included patients irrespective of sex or age who had an MI, had undergone revascularization (coronary artery bypass grafting [CABG] or percutaneous coronary intervention [PCI]), or who have angina pectoris or CHD defined by angiography. - outcomes: total or CV mortality; fatal or nonfatal MI; revascularizations (CABG or PCI); hospitalizations; HRQL, assessed using validated instruments; or costs and cost-effectiveness. - no significant reduction in total mortality (RR: 0.96; 95% CI: 0.88 to 1.04), risk of total MI (RR: 0.90; 95% CI: 0.79 to 1.04), CABG or PCI (CABG: RR: 0.96, 95% CI: 0.80 to 1.16; PCI: RR: 0.85, 95% CI: 0.70 to 1.04) for CR compared with no-exercise control subjects. - significant reduction in cardiovascular mortality (RR: 0.74; 95% CI: 0.64 to 0.86), hospital admission (RR: 0.82, 95% CI: 0.70 to 0.96, random effects) for CR compared with no-exercise control subjects. - 14 of 20 studies (65%) assessing health-related quality of life reported a higher level of HRQL in 1 or more subscales following exercise-based CR compared with control subjects (23,27,29,31,33,35,36,38–44), and in 5 studies (25%), there was a higher level of HRQL in one-half or more of the subscales (23,33,35,36,38).	
Hambrech et al Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease J Am Coll Cardiol 1993;22(2):468-77	Define the effect of different levels of leisure time physical activity on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions in unselected pts with CAD	- Intervention group (n=45): regular fitness vs. control group (n=33) usual care - Intervention: 3 wks on a metabolic ward to adjust to a low fat diet; initial training sessions under close supervision (6 times daily for 10 min on cycle ergometer); after 3 wks: daily 30 min on cycle ergometer on a rate close to their target heart rate (75% of the Vo₂max during symptom-limited exercise) + at least 2 group sessions of 60 min/week - Control group: 1 week on the metabolic ward: identical instructions about the necessity of regular physical exercise and low fat consumption; pts were asked not to take lipid-lowering drugs (?) - Intervention group: Mean attendance of training sessions: 62(+/-24)%, compliance with home training: 60% - Mean weekly energy expenditure: intervention 1876 (+/-97)kcal, control group 1187 (+/-97)kcal - Oxygen uptake at ventilator threshold: intervention group: Baseline: 1,09 (+/-0,3), 12 mths: 1,17 (+/-0,3); control group: Baseline: 1,12 (+/-0,3), 12 mths: 1,03 (+/-0,4);	RCT, keine ITT-Analyse, unblindet, concealment of allocation unclear SIGN: Acceptable (+) Cave: Drop Out nach einem Jahr: 16/45 Intervention= 35,6% Drop out 10/43 Control=23,3% Drop out Small study

Anhang 7.3 Ernährung

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
ACCF_Fihn 2012	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) (18, 497–500)	LoE: B GoR: I	?	NCEP, Circulation 2002 [36]; Ginsberg HN, ATVB 1998 [38]; Schaefer EJ, AJCN 1997 [39]; Schaefer EJ, ATVB 1995 [40]; Yu-Poth S, AJCN 1999 [41].
	It is reasonable to educate patients with SIHD about adherence to a diet that is low in saturated fat, cholesterol, and trans fat; high in fresh fruits, whole grains, and vegetables; and reduced in sodium intake, with cultural and ethnic preferences incorporated (8, 17, 18, 457, 458)	LoE: B GoR: IIa	Stable CAD	Smith SC Jr., AJCC 2011 [42]; Chobanian AV, Hypertension 2003 [52]; NCEP, Circulation 2002 [36]; Appel LJ, JAMA2003 [53]; Baigent C, Lancet 2010 [54].
	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 (17, 529–537)	LoE: B GoR: I	?	Chobanian AV, Hypertension 2003 [52]; TTHPCRG, AIM 1997 [66]; Stevens VJ, AIM 1993 [67]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; McGregor GA, Lancet 1989 [71]; Whelton SP, AIM 2002 [72]; Xin X, Hypertension 2001 [73]; Appel LJ, Circulation 2011 [74].
	Vitamin C, vitamin E, and beta-carotene supplementation are not recommended with the intent of reducing cardiovascular risk or improving clinical outcomes in patients with SIHD (398, 527, 815– 818)	LoE: A GoR: III (no benefit)	Stable CAD	MRC-HBF, Lancet 2002 [180]; GISSIP, Lancet 1999 [181]; de Gaetano G, Lancet 2001 [182]; Stephens NG, Lancet 1996 [183]; Yusuf S, NEJM 2000 [184]; Bjelakovic G, JAMA 2007 [185].
	Treatment of elevated homocysteine with folate or vitamins B6 and B12 is not recommended with the intent of reducing cardiovascular risk or improving clinical outcomes in patients with SIHD (819– 822)	LoE: A GoR: III (no benefit)	Stable CAD	Bazzano LA, JAMA 2006 [186]; Bona KH, NEJM 2006 [187]; Lonn E, NEJM 2006 [188]; Toole JF, JAMA 2004 [189].
	Treatment with garlic, coenzyme Q10, selenium, or chromium is not recommended with the intent of reducing cardiovascular risk or improving clinical outcomes in patients with SIHD	LoE: C GoR: III (no benefit)	Stable CAD	none
ESC_Perk 2012	A healthy diet is recommended as being the cornerstone of CVD prevention.	LoE: B GoR: I GRADE: Strong	General	Astrup A, AJCN 2011 [5]; He K, Circ 2004 [6]; Mozaffarian D, NEJM 2006 [7]; Dauchet L, JNutr 2006 [8]; He FJ, Lancet 2006 [9]; Corrao G, PM 2004 [10]; Sofi F, AJCN 2010 [11]

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	A healthy diet has the following characteristics: - Saturated fatty acids to account for <10% of total energy intake, through replacement by polyunsaturated fatty acids. - Trans-unsaturated fatty acids: as little as possible, preferably no intake from processed food, and <1% of total energy intake from natural origin. - <5 g of salt per day. - 30-45g of fibre per day, from wholegrain products, fruits and vegetables. - 200 g of fruit per day (2–3 servings). - 200 g of vegetables per day (2–3 servings). - Fish at least twice a week, one of which to be oily fish. - Consumption of alcoholic beverages should be limited to two glasses per day (20 g/day of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/day of alcohol) for women.	none	General	none
	Energy intake should be limited to the amount of energy needed to maintain (or obtain) a healthy weight, i.e. BMI <25 kg/m ² .	none	General	none
	In general, when following the rules of a healthy diet, no dietary supplements are needed.	none	General	none
NICE_Wierzbicki 2014	Advise people at high risk of or with CVD to eat a diet in which total fat intake is 30% or less of total energy intake, saturated fats are 7% or less of total energy intake, intake of dietary cholesterol is less than 300 mg/day and where possible saturated fats are replaced by mono-unsaturated and polyunsaturated fats. Further information and advice can be found at NHS Choices. [new 2014]	GoR: Strong	Stable CAD & Patients at Risk	Included studies on decreased fat in diet: Research Committee MRC 1965 (Anon, Lancet 1965 [111]); DART 1989 (Burr ML, Lancet 1989 [112]; Burr ML, EHJ 1989 [113]); STARS 1992 (Watts GF, Lancet 1992 [24]); included studies on increased polyunsaturated fat in diet: Los Angeles Veteran Study 1969 (Dayton S, MM 1969 [115]; Dayton S, AJM 1969 [116]); Minnesota Coronary Survey 1989 (Frantz IDJ, A 1989 [117]); Oslo Diet Heart Study 1966 (Leren P, AMSS 1966 [118]; Leren P, NM 1967 [119]); Research Committee MRC 1968 (Anon, Lancet 1968 [120]); Rose 1965 (Rose GA, BMJ 1965 [121]); Sydney Diet Heart Study 1978 (Ramsden CE, BMJ 2013 [122]; Woodhill JM, AEMB 1978 [123]); Singh 1991 (Singh RB, Nutrition 1991 [124]). Also see NHS Choices (http://www.nhs.uk/pages/home.aspx).
	For people at high risk of or with CVD: - Tell them that reducing their saturated fat intake from animal sources also reduces their mono-unsaturated fat levels.	GoR: Strong	Stable CAD & Patients at Risk	included studies on increased polyunsaturated fat in diet: Los Angeles Veteran Study 1969 (Dayton S, MM 1969 [115]; Dayton S, AJM 1969 [116]);

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	- Advise them to replace their saturated and mono-unsaturated fat intake with olive oil, rapeseed oil or spreads based on these oils. - Advise them to use olive oil, rapeseed oil or spreads based on these oils in food preparation. Further information and advice on healthy cooking methods can be found at NHS Choices. [new 2014]			Minnesota Coronary Survey 1989 (Frantz IDJ, A 1989 [117]); Oslo Diet Heart Study 1966 (Leren P, AMSS 1966 [118]; Leren P, NM 1967 [119]); Research Committee MRC 1968 (Anon, Lancet 1968 [120]); Rose 1965 (Rose GA, BMJ 1965 [121]); Sydney Diet Heart Study 1978 (Ramsden CE, BMJ 2013 [122]; Woodhill JM, AEMB 1978 [123]); Singh 1991 (Singh RB, Nutrition 1991 [124]); included studies on Mediterranean diet: Indo-Mediterranean Diet Heart Study 2002 (Singh RB, Lancet 2002 [126]); Lyon Diet Heart Study 1999 (de Lorgeril M, Lancet 1994 [127]; de Lorgeril M, EJCN 1997 [128]; de Lorgeril M, JACC 1996 [129]; De Lorgeril M, AIM 1998 [130]; De Lorgeril M, Circulation 1999 [131]; De Lorgeril M, CR 1999 [132]; Renaud S, AJCN 1995 [133]; PREDIMED 2013 (Estruch R, NEJM 2013 [134]).
	Advise people at high risk of or with CVD to do all of the following: - choose wholegrain varieties of starchy food - reduce their intake of sugar and food products containing refined sugars including fructose - eat at least 5 portions of fruit and vegetables per day - eat at least 2 portions of fish per week, including a portion of oily fish - eat at least 4 to 5 portions of unsalted nuts, seeds and legumes per week. Further information and advice can be found at NHS Choices. [new 2014]	GoR: Strong	Stable CAD & Patients at Risk	included studies on increased fibre in diet: DART 1989 (Burr ML, Lancet 1989 [112]; Burr ML, EHJ 1989 [113]); included studies on increased oily fish in diet: DART 1989 (Burr ML, Lancet 1989 [112]; Burr ML, EHJ 1989 [113]); DART 2 2003 (Burr ML, EJCN 2003 [26]); included studies on increased fruit and vegetables in diet: DART 2 2003 (Burr ML, EJCN 2003 [125]); included studies on Mediterranean diet: Indo-Mediterranean Diet Heart Study 2002 (Singh RB, Lancet 2002 [126]); Lyon Diet Heart Study 1999 (de Lorgeril M, Lancet 1994 [127]; de Lorgeril M, EJCN 1997 [128]; de Lorgeril M, JACC 1996 [129]; De Lorgeril M, AIM 1998 [130]; De Lorgeril M, Circulation 1999 [131]; De Lorgeril M, CR 1999 [132]; Renaud S, AJCN 1995 [133]; PREDIMED 2013 (Estruch R, NEJM 2013 [134]). Also see NHS Choices (http://www.nhs.uk/pages/home.aspx).
	Advise pregnant women to limit their oily fish to no more than 2 portions per week and to avoid marlin, shark and swordfish. Further information and advice on oily fish consumption can be found at NHS Choices. [new 2014]	GoR: Strong	?	NHS Choices (http://www.nhs.uk/pages/home.aspx), (S. 111: Other Considerations).
	Take account of a person's individual circumstances – for example, drug therapy, comorbidities and other lifestyle modifications when giv-	GoR: Strong	?	none (S. 111: Other Considerations).

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	ing dietary advice. [new 2014]			
	Advise and support people at high risk of or with CVD to achieve a healthy diet in line with Behaviour change: the principles for effective interventions (NICE public health guidance 6). [new 2014]	GoR: Strong	Stable CAD & Patients at Risk	NICE public health guidance 6 (Behaviour change: general approaches).
	Do not advise any of the following to take plant stanols or sterols for the prevention of CVD: (...)- people who are being treated for secondary prevention... [new 2014]	GoR: Strong	Stable CAD	No relevant studies (RCTs, SR of RCTs) identified.
	Do not offer omega-3 fatty acid compounds for the prevention of CVD to any of the following: (...) people who are being treated for secondary prevention (...) [new 2014]	GoR: Strong	Stable CAD	Studies included in the review: DOIT (Einvik G, EJCPR 2010 [199]); JELIS (Yokoyama M, AHJ 2003 [200], Yokoyama M, Lancet 2007 [29]); SU.FOL.OM3 (Galan P, HA 2003 [201], Galan P, BMJ 2011 [202]); GISSI (GISSIP, Lancet 1999 [181]); Nilsen DW, AJCN 2001 [204]; OMEGA (Rauch B, Circulation 2010 [205], Rauch B, CDT 2006 [206]); IEIS (Singh RB, CDT 1997 [207], Singh RB, Nutrition 1991 [124]), SCIMO (v Schacky C, AIM 1999 [208]), FORWARD (Macchia A, JACC 2013 [209]); ORIGIN (Bosch J, NEJM 2012 [2010]).
	Tell people that there is no evidence that omega-3 fatty acid compounds help to prevent CVD. [new 2014]	GoR: Strong	General	Studies included in the review: DOIT (Einvik G, EJCPR 2010 [199]); JELIS (Yokoyama M, AHJ 2003 [200], Yokoyama M, Lancet 2007 [29]); SU.FOL.OM3 (Galan P, HA 2003 [201], Galan P, BMJ 2011 [202]); GISSI (Marchioli R, Lancet 1999 [203]); Nilsen DW, AJCN 2001 [204]; OMEGA (Rauch B, Circulation 2010 [205], Rauch B, CDT 2006 [206]); IEIS (Singh RB, CDT 1997 [207], Singh RB, Nutrition 1991 [124]), SCIMO (v Schacky C, AIM 1999 [208]), FORWARD (Macchia A, JACC 2013 [209]); ORIGIN (Bosch J, NEJM 2012 [2010]).
NICE_Adam 2013	Do not routinely recommend eating oily fish for the sole purpose of preventing another MI. If people after an MI choose to consume oily fish, be aware that there is no evidence of harm, and fish may form part of a Mediterranean-style diet. [new 2013]	GoR: Strong	After MI	DART1 (Burr ML, Lancet 1989 [112], Burr JF, 1986 [219]); DART2 (Burr ML, EJCPR 2003 [125], Burr JF, 1986 [219]); FOLLOW-UP TO DART1 (Ness AR, EJCPR 2002 [220]).
	Do not offer or advise people to use the following to prevent another MI: - omega-3 fatty acid capsules - omega-3 fatty acid supplemented foods. If people choose to take omega-3 fatty acid capsules or eat omega-3 fatty acid supplemented foods, be aware that there is no evidence of harm.[new 2013]	GoR: Strong	After MI	included studies: SU.FOL.OM3 (Galan P, T 2008 [216]; Galan P, BMJ 2011 [202]), GISSI-P (GISSIP, Lancet 1999 [181]); Alpha Omega (Kromhout D, NEJM 2010 [217]); JELIS (Matsuzaki M, Circulation 2009 [218]); Nilsen (Nilsen DW, AJCN 2001 [204]);

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
				OMEGA (Rauch B, Circulation 2010 [205], Rauch B, CDT 2006 [206]).
	Advise people to eat a Mediterranean-style diet (more bread, fruit, vegetables and fish; less meat; and replace butter and cheese with products based on plant oils). [2007]	?	After MI	De Lorgeril M, Circulation 1999 [131].
	Advise people not to take supplements containing beta-carotene. Do not recommend antioxidant supplements (vitamin E and/or C) or folic acid to reduce cardiovascular risk. [2007]	?	After MI	antioxidants vitamin C, vitamin E, beta-carotene and coenzyme Q10: GISSIP, Lancet 1999 [181]; Rapola JM, Lancet 1997 [221]; Morris CD; AIM 2001 [222]; Kuklinski B, MAM 1994 [223]; Shekelle P, AHRQ 2003 [224]. Folic acid supplementation: Liem A, JACC 2003 [225]; Liem AH, IJC 2004 [226]; Bona KH, NEJM 2006 [187].
	Offer people an individual consultation to discuss diet, including their current eating habits, and advice on improving their diet. [2007]	?	After MI	Carlsson R, H 1997 [228]; Karvetti RL, JADA 1981 [229]; Timlin MT, JADA 2002 [230].
	Give people consistent dietary advice tailored to their needs. [2007]	?	After MI	Carlsson R, H 1997 [228]; Karvetti RL, JADA 1981 [229]; Timlin MT, JADA 2002 [230].
	Give people healthy eating advice that can be extended to the whole family. [2007]	?	After MI	Carlsson R, H 1997 [228]; Karvetti RL, JADA 1981 [229]; Timlin MT, JADA 2002 [230].
ICSI_Woolley 2013	Clinicians should advise patients who are overweight to reduce their caloric intake to achieve weight loss.	LoE: High, GoR: Strong	Age > 20y, Dyslipidämie,	NCEP, Circulation 2002 [36]; Stefanick ML, NEJM 1998 [156]; Schuler G, Circulation 1992 [157]; Ornish D, Lancet 1990 [158]; Additional information can be found in the ICSI Healthy Lifestyles guideline.
	Clinicians should advise a patient to follow a dietary pattern that emphasizes fruits, vegetables, plantoids, fish, nuts and legumes.	LoE: High, GoR: Strong	Age > 20y, Dyslipidämie,	Stefanick ML, NEJM 1998 [156]; Schuler G, Circulation 1992 [157]; Ornish D, Lancet 1990 [158].
	Clinicians should advise a patient to follow a diet low in saturated and trans fats, and added sugars; and high in soluble fiber, with consideration given to adding 2 grams of plant sterol/stanol.	LoE: Moderate, GoR: Strong	Age > 20y, Dyslipidämie,	Grundey SM, JC 2005 [159]; Gylling H, Circulation 1997 [160]; Gylling H, D 1994 [161]; Miettinen TA, NEJM 1996 [162]; Vanhanen HAT, JLR 1993 [163].
	The TLC diet lowers saturated fat to less than 7% of calories – avoid-	none	Stable CAD and	NCEP, Circulation 2002 [36];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	ing trans fat, limiting dietary cholesterol to less than 200 mg/day – and adds dietary options such as 2 grams/day of plant stanols/sterols and at least 5-10 grams/day of viscous water-soluble fiber to enhance LDL lowering, and has an increased emphasis on weight management and physical activity (National Cholesterol Education Program, 2002; LaRosa, 1999; Stefanick, 1998; Schuler, 1992; Blankenhorn, 1990; Ornish, 1990; Arntzenius, 1985).		Patients at Risk	LaRosa JC, Jama 1999 [164]; Stefanick ML, NEJM 1998 [156]; Schuler G, Circulation 1992 [157]; Blankenhorn DH, JAMA 1990 [165]; Ornish D, Lancet 1990 [158]; Arntzenius AC, NEJM 1985 [166].
CCS_Ander son 2012	We suggest that all individuals be encouraged to adopt healthy eating habits to lower their CVD risk: (1) moderate energy (caloric) intake to achieve and maintain a healthy body weight; (2) emphasize a diet rich in vegetables, fruit, whole-grain cereals, and polyunsaturated and monounsaturated oils, including -3 fatty acids particularly from fish; (3) avoid trans fats, limit saturated and total fats to 7% and 30% of daily total energy (caloric) intake, respectively; (4) increase daily fibre intake to 30 g; (5) limit cholesterol intake to 200 mg daily for individuals with dyslipidemia or at increased CVD risk	LoE: Moderate GoR: Conditional	General	Yusuf S, Lancet 2004 [252]; Yu-Poth S, AJCN 1999 [41]; Stone J, CACPR 2009 [30].
	We recommend the Mediterranean, Portfolio, or Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diets to improve lipid profiles or decrease CVD risk (Strong Recommendation, High-quality Evidence), and for cholesterol- lowering consider increasing phytosterols, soluble fibre, soy, and nut intake.	LoE: High GoR: Strong	General	Yusuf S, Lancet 2004 [252]; Yu-Poth S, AJCN 1999 [41]; Stone J, CACPR 2009 [30]
ACC_Eckel 2013	Advise adults who would benefit from LDL-C lowering to: Consume a dietary pattern that emphasizes intake of vegetables, fruits, and whole grains; includes low-fat dairy products, poultry, fish, legumes, nontropical vegetable oils, and nuts; and limits intake of sweets, sugar-sweetened beverages, and red meats. a. Adapt this dietary pattern to appropriate calorie requirements, personal and cultural food preferences, and nutrition therapy for other medical conditions (including diabetes). b. Achieve this pattern by following plans such as the DASH dietary pattern, the USDA Food Pattern, or the AHA Diet.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from LDL-C lowering	Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Harsha DW, H 2004 [278]; Erlinger TP, Circulation 2003 [279]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, CC 1999 [276]; Obarzanek E, AJCN 2001 [277]; Svetkey LP, AIM 1999 [288]; Moore TJ, H 1999 [289]; Conlin PR, AJH 2000 [290]; Bray GA, AJC 2004 [291]; Vollmer EM, AIM 2001 [292]; Appel LJ, JAMA 2005 [283]; USDHHS, Dietary 2010 [296]; Lichtenstein AH, ATVB 2006 [297].
	Advise adults who would benefit from LDL-C lowering to: Aim for a dietary pattern that achieves 5%–6% of calories from saturated fat.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from BP-lowering and	Mensink RP, AT 1992 [269]; Mensink RP, AJCN 2003 [270]; Mozaffarian D, EJCEN 2009 [271]; Tang JL, BMJ 1998 [272];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
			LDL-C lowering	Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Ginsberg HN, ATVB 1998 [38]; Gardner CD, AIM 2005 [280]; Howard BV, JAMA 2006 [285]; Tinker LF, AIM 2008 [286].
	Advise adults who would benefit from LDL-C lowering to: Reduce percent of calories from saturated fat.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from LDL-C lowering	Mensink RP, AT 1992 [269]; Mensink RP, AJCN 2003 [270]; Mozaffarian D, EJCEN 2009 [271]; Tang JL, BMJ 1998 [272]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Ginsberg HN, ATVB 1998 [38]; Gardner CD, AIM 2005 [280]; Howard BV, JAMA 2006 [285]; Tinker LF, AIM 2008 [286].
	Advise adults who would benefit from LDL-C lowering to: Reduce percent of calories from trans fat.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from LDL-C lowering	Mensink RP, AJCN 2003 [270]; Mozaffarian D, EJCEN 2009 [271].
	Advise adults who would benefit from BP lowering to: Consume a dietary pattern that emphasizes intake of vegetables, fruits, and whole grains; includes low-fat dairy products, poultry, fish, legumes, nontropical vegetable oils, and nuts; and limits intake of sweets, sugar-sweetened beverages, and red meats. a. Adapt this dietary pattern to appropriate calorie requirements, per- sonal and cultural food preferences, and nutrition therapy for other medical conditions (including diabetes). b. Achieve this pattern by following plans such as the DASH dietary pattern, the USDA Food Pattern, or the AHA Diet.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from BP lower- ing	Jula A, AMA 2002 [273]; Michalsen A, EJCEN 2006 [274]; Estruch R, AIM 2006 [282]; Nunez-Cordoba JM, AJE 2009 [284]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, CC 1999 [276]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Harsha DW, H 2004 [278]; Erlinger TP, Circulation 2003 [279]. Svetkey LP, AIM 1999 [288]; Moore TJ, H 1999 [289]; Conlin PR, AJH 2000 [290]; Bray GA, AJC 2004 [291]; Vollmer EM, AIM 2001 [292]; Obarzanek E, AJCN 2001 [277]; Appel LJ, JAMA 2005 [283].
	Advise adults who would benefit from BP lowering to: Lower sodium intake.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from BP lower-	Appel LJ, AIM 2001 [298]; Cook NR, JHH 2005 [323]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Whelton PK, JAMA 1998 [68];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
			ing	Espeland MA AE 2002 [299]; Ard JD, AJH [305]; Cappuccio FP, BMJ 2006 [306]; Svetkey LP, JCH 2004 [300]; Bray GA, AJC 2004 [291]; Vollmer EM, AIM 2001 [292]; Kumanyika SK, JHH 2005 [301]; Cook NR, BMJ 2007 [307]; Chang H-Y, AJCN 2006 [308]; Alderman MH, Lancet 1998 [309]; He J, AIM 2002 [311]; Yang Q, AIM 2011 [312]; O'Donnell MJ, JAMA 2011 [313]; Marniemi J, NMCD 2005 [314]; Takachi R, AJCN 2010 [315]; Liang W, PCD 2011 [316]; Gardener H, Stroke 2012 [317]; Ekinci EI, DC 2011 [318]; Stolarz-Skrzypek K, JAMA 2011 [319]; He J, JAMA 1999 [310]; Strazzullo P, BMJ 2009 [324].
	Advise adults who would benefit from BP lowering to: a.) Consume no more than 2,400 mg of sodium/d; b.) Further reduction of sodium intake to 1,500 mg/d can result in even greater reduction in BP; and c.) Even without achieving these goals, reducing sodium intake by at least 1,000 mg/d lowers BP.	LoE: B GoR: IIa	adults who would benefit from BP lowering	Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Svetkey LP, JCH 2004 [300]; Bray GA, AJC 2004 [291]; Vollmer EM, AIM 2001 [292]. Appel LJ, AIM 2001 [298]; Espeland MA AE 2002 [299]; Kumanyika SK, JHH 2005 [301].
	Advise adults who would benefit from BP lowering to: Combine the DASH dietary pattern with lower sodium intake.	LoE: A GoR: I	adults who would benefit from BP lowering	Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, CC 1999 [276]; Obarzanek E, AJCN 2001 [277]; Harsha DW, H 2004 [278]; Erlinger TP, Circulation 2003 [279]; Svetkey LP, AIM 1999 [288]; Moore TJ, H 1999 [289]; Conlin PR, AJH 2000 [290]; Appel LJ, JAMA 2005 [283]. Appel LJ, AIM 2001 [298]; Cook NR, JHH 2005 [323]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; Whelton PK, JAMA 1998 [68]; Espeland MA AE 2002 [299]; Ard JD, AJH [305]; Cappuccio FP, BMJ 2006 [306]; Svetkey LP, JCH 2004 [300]; Bray GA, AJC 2004 [291]; Vollmer EM, AIM 2001 [292];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
				Kumanyika SK, JHH 2005 [301]; Hu J, HR 2009 [302]; CSSSCG, JH 2007 [303]; Charlton KE, PHN 2008 [304].
VA/DoD_Down 2014	We recommend all adults adopt healthy lifestyles to reduce CVD risk, including: - Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) diet to optimize nutrition.	GoR: Strong	General	Modified from VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without an updated systematic review of the evidence; Additional evidence: NCM, AND 2013 [168]; McGuire S, AN 2011 [169]; NIH, MME 2012 [170].
	Nutrient Composition of the Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) Diet:- Saturated fat: Less than 7% of total calories; Polyunsaturated fat: Up to 10% of total calories; Monounsaturated fat: Up to 20% of total calories; Total fat: 25 – 35% of total calories; Carbohydrate: 50 – 60% of total calories; Fiber: 20 – 30 grams/day; Protein: Approximately 15% of total calories; Cholesterol: Less than 200 mg/day; Total energy intake: Balance dietary energy intake and expenditure to maintain desirable body weight/prevent weight gain [Trans fatty acids are another low-density lipoprotein cholesterol-raising fat that should be kept as a low intake. Carbohydrate should be derived predominantly from foods rich in complex carbohydrates including grains, especially whole grains, fruits, and vegetables. Daily calorie expenditure should include at least moderate physical activity (contributing approximately 200 kcal per day).]		General	Adapted from: VA/DoD, CPG Obesity 2014 [172].
	We suggest offering high-risk patients (see text for definition) a dietitian-monitored Mediterranean diet supplemented with either extra-virgin olive oil (roughly 1 liter per week) or 30 grams (g) of mixed nuts per day (15g of walnuts, 7.5g of hazelnuts, and 7.5g of almonds) for the reduction of CVD events.	GoR: Weak	Patients at Risk	Estruch R, NEJM 2013 [134].
	We suggest that each patient's diet be individualized based on a nutrition assessment (preferably by a registered dietitian [RD]), other CVD risk factors, other disease conditions, and lifestyle.	GoR: Weak	?	Modified from the VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without an updated systematic review of the evidence; Estruch R, NEJM 2013 [134]; Additional evidence: USDHHS, Guidelines 2008 [77]; VA/DoD, CPG Obesity 2014 [172].
	We recommend treating the common secondary causes of elevated triglycerides (TGs): dietary indiscretion (e.g., refined sugars), alcohol use, hypothyroidism, and hyperglycemia. Modified from the 2006 CPG without an updated systematic review of the evidence.	GoR: Strong	General	Modified from the VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without an updated systematic review of the evidence; Additional evidence: NCEP, NIH 2002 [177]; Miller M, Circulation 2011 [178].
	We suggest for patients with TGs greater than 500 mg/dL a strict diet therapy including avoidance of alcohol, restriction of dietary fat, and avoidance of refined sugars. We suggest for patients with TGs greater than 1000 mg/dL a very low fat diet to reduce chylomicronemia and	GoR: Weak	General	NCEP, NIH 2002 [177]; Miller M, Circulation 2011 [178].

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	risk of acute pancreatitis.			
Keine Empfehlung: CCS_Mancini 2014				

ESC_Piepoli 2016

Empfehlung

- A healthy diet is recommended as a cornerstone of CVD prevention in all individuals.(I)
Literatur: European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.

Anhang 7.4 Gewichtsmanagement

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patientengruppe	Literatur
ACCF_Fihn 2012	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 ² , 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) (8, 440, 449–452)	LoE: C GoR: I	Stable CAD	Smith SC Jr., AJCC 2011 [42]; Mosca L, Circulation 2011 [47]; NIH 1998 [48]; Oka R, DRCP 2008 [49]; Tan CE, DC 2004 [50]; Buse JB, Circulation 2007 [51].
	Lifestyle modifications, including daily physical activity and weight management, are strongly recommended for all patients with SIHD (18, 496)	LoE: B GoR: I	Stable CAD	NCEP, Circulation 2002 [36]; Dattilo AM, AJCN 1992 [37].
	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 (17, 529–537)	LoE: B GoR: I	? (Stable CAD)	Chobanian AV, Hypertension 2003 [52]; TTHPCRG, AIM 1997 [66]; Stevens VJ, AIM 1993 [67]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; McGregor GA, Lancet 1989 [71]; Whelton SP, AIM 2002 [72]; Xin X, Hypertension 2001 [73]; ppeL LJ, Circulation 2011 [74].
	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 ² 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) (257, 449, 635–642)	LoE: B GoR: I	? (Stable CAD)	Grundy SM, Circulation 2005 [86]; NIH 1998 [48]; Bogers RP, AIM 2007 [87]; Klein S, Circulation 2004 [88]; Calle EE, NEJM 1999 [89]; Jensen MK, Circulation 2008 [90]; Arnlov J, Circulation 2010 [91]; Lavie CJ, JACC 2009 [92]; Gruberg L, JACC 2002 [93];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patientengruppe	Literatur
				Jacobs EJ, AIM 2010 [94].
	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	LoE: C GoR I	? (Stable CAD)	none
ESC_Per k 2012	Weight reduction in overweight and obese people is recommended as this is associated with favourable effects on blood pressure and dyslipidaemia, which may lead to less CVD.	LoE: A GoR I GRAD: Strong	?	Whitlock G, Lancet 2009 [19]; Berrington de Gonzales A, NEJM 2010 [20]; Zheng W, NEJM 2011 [21].
	Energy intake should be limited to the amount of energy needed to maintain (or obtain) a healthy weight, i.e. BMI <25 kg/m ² .	none	General	none
	All-cause mortality is lowest with a BMI of 20-25 kg/m ² .	none	General	Whitlock G, Lancet 2009 [19]; Berrington de Gonzales A, NEJM 2010 [20]; Zheng W, NEJM 2011 [21]
NICE_Wi erbicki 2014	Offer people at high risk of or with CVD who are overweight or obese appropriate advice and support to work towards achieving and maintaining a healthy weight, in line with Obesity (NICE clinical guideline 43). [2008]	?	Stable CAD & Patients at Risk	NICE CG43, NICE 2006 [151].
NICE_Ad ams 2013	After an MI, offer all patients who are overweight or obese advice and support to achieve and maintain a healthy weight in line with 'Obesity' (NICE clinical guideline 43). [2007]	?	After MI	NICE CG43, NICE 2006 [151].
ICSI_Wo lley 2013	Clinicians should advise patients who are overweight to reduce their caloric intake to achieve weight loss.	LoE: High, GoR: Strong	Age > 20y, Dyslipidämie	NCEP, Circulation 2002 [36]; Stefanick ML, NEJM 1998 [156]; Schuler G, Circulation 1992 [157]; Ornish D, Lancet 1990 [158].
ACC_Ec kel 2013	Achieve and maintain a healthy weight. Refer to the 2013 Obesity Expert Panel Report for recommendations on weight loss and maintenance	none	General	Jensen MD, JACC 2013 [179].
VA/DoD_ Downs 2014	We recommend all adults adopt healthy lifestyles to reduce CVD risk, including: - Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) diet to optimize nutrition (For overweight and/or obese patients, see 2014 Obesity CPG, http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/VADoDCPGManagementOfOverweightAndObesityFINAL070714.pdf).	GoR: Strong for	General	Modified from the VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without an updated systematic review of the evidence. Additional evidence: VA/DoD, CPG Obesity 2014 [172].
Keine Empfehlung: CCS_Mancini 2014, CCS_Anderson 2012				

ESC_Piepoli 2016

- Normal-weight CAD patients should be advised to avoid weight gain. On each patient visit, it is recommended to consistently encourage weight control through an appropriate balance of physical activity, caloric intake, and formal behavioural programmes when indicated to achieve and maintain a healthy BMI. If waist circumference is ≥80 cm in

women or ≥ 94 cm in men, it is recommended to initiate lifestyle changes and consider treatment strategies as indicated (refer also to section 3a.6).

Perk (Leitlinie), Stone (Leitlinie), Jensen (Leitlinie), Ryden (Leitlinie)

- It is recommended that subjects with healthy weight maintain their weight. It is recommended that overweight and obese people achieve a healthy weight (or aim for a reduction in weight) in order to reduce BP, dyslipidaemia and risk of developing type 2 DM, and thus improve the CV risk (I A)
Literatur: Oreopoulos (siehe Evidenztabelle), Romero-Corral (siehe Evidenztabelle)

Extraktion und Bewertung relevanter Primärstudien oder Übersichtsarbeiten (Evidenztabelle)

Studie	Ergebnisse	Kommentar
Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. Obesity (Silver Spring) 2008;16(2):442-50	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science cohort, case control, RCT effect of obesity on short-term (within 30 days) and long-term (up to 5 years) all-cause mortality. 22 cohort studies (10 post-PCI, 12 post-CABG) included Results: Overweight pts post-PCI: - short-term mortality: OR: 0.71; 95% CI 0.62-0.81, - long-term mortality: OR 0.66; 95%CI 0.55–0.79 compared to normal weight individuals. Obese pts post- PCI: - short-term mortality: OR: 0.63; 95% CI 0.54–0.73 - long-term mortality: OR 0.65; 95%CI 0.51–0.83 compared to normal weight individuals. Overweight pts post-CABG - short-term mortality: OR 0.70; 95% CI 0.63–0.77) - long-term mortality: OR 0.78; 95% CI 0.60–1.00) compared to normal weight individuals. Obese pts post-CABG: - short-term mortality: OR 0.63; 95% CI 0.56–0.71) - long-term mortality: OR 0.88; 95% CI 0.60–1.29) compared to normal weight individuals.	Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien AMSTAR: 5 (n-y-y-n-y-y-n-y-n-n)
Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006;368(9536):666-78	Inclusion criteria: cohort studies: patients with CAD (PCI, CABG, MI); risk estimates for total mortality; bodyweight or obesity measures; follow-up: 6 mths. Included: 40 studies included; 250 152 pts; mean follow-up: 3,8 years. BMI <20: total mortality: RR=1.37 [95% CI 1.32–1.43]; CV mortality: RR=1.45 [1.16–1.81] compared with normal BMI BMI 25–29,9: total mortality: RR=0,87 [0,81–0,94]; CV mortality: RR=0,88 [0.75–1.02]) compared with normal BMI. BMI 30–35: total mortality: RR=0,93 [0,85–1,03]; CV mortality: RR=0,97 [0.82–1.15] compared with normal BMI. BMI ≥ 35 : total mortality: RR=1,10 [0,87–1,41]; CV mortality: RR=1,88 [1,05–3,34] compared with normal BMI.	Metaanalyse von Kohortenstudien AMSTAR: 6 (n-y-n-y-n-y-y-y-n-n)

Evidenztabelle zur systematischen Recherche

Studie	Ergebnisse	Kommentar
Pack QR. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2014;89(10):1368-77.	Metaanalyse: PubMed, EMBASE., Web of Science 01.01.1946 – 08.08.2013 Inclusion: Patients with clinical CAD (mixed populations: >50%CAD, remainder at high risk with another form of vascular disease or diabetes); Measures of achieved weight loss/change; Comparison to a non-weight loss group; cohorts or RCT Exclusion: bariatric surgery Population: CAD, N=33 335; Average age : 64, 72% male, BMI=30, 2y follow-up; weight loss (not significantly) associated with greater risk of MACE: (RR 1.30; 95% CI, 1.00-1.69; p=.05). Subanalysis: intentional weight loss (therapeutical lifestyle changes): RR: 0,67; 95%CI:0,56-0,80; p<.001), observational weight loss: (RR, 1.62; 95% CI, 1.26-2.08; P<.001;	AMSTAR: 8 (n-y-y-y-n-y-y-y-y-n) High heterogeneity: I2: 90%
Olsen RH. A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease. Int J Cardiol 2015;185: 229-35. (CUT-IT)	N=70 non-diabetic participants with CAD, 81% male, median age 63 years, BMI 28-40 kg/m2 12 weeks' aerobic interval training (AIT) at 85-90% of peak heart rate 3 times/week vs. low energy diet (800-1000 kcal/day) for 8-10 weeks followed by 2-4 weeks' weight maintenance diet. Weight loss (10,6% vs. 1,6%)	Randomized, controlled trial ITT analysis only presented in appendix, main publication is according to protocol.
Wing RR. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369 (2):145-54. (LOOK AHEAD)	16 study centers in the United States N=5145 overweight or obese patients with type 2 diabetes intensive lifestyle intervention (decreased caloric intake & increased physical activity) vs. diabetes support and education median follow-up was 9.6 years. primary outcome a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina (1.83 and 1.92 events per 100 person-years, respectively; hazard ratio in the intervention group, 0.95; 95% confidence interval, 0.83 to 1.09; P=0.51 Weight loss intervention group vs. control group: (8.6% vs. 0.7% at 1 year; 6.0% vs. 3.5% at study end). Pre-specified subgroup CV-patients (14% of study population) : Events control vs. intervention group (144 (5,92 per 100 person-year) vs. 163 (6,56 per 100 person-year): HR 1,13 (0,90-1,42)	Randomized, controlled trial Unblinded Early stopped due to futility ITT-Analysis clinical assessors and end-point adjudicators were unaware of study-group assignments Baseline BP (ca.129/70mm Hg),
Singh S. Effect of Weight loss due to Mediterranean Style Diet in Patients with Acute Coronary Syndromes. Obesity facts 2014;7: 140. Kein Volltext oder Beschreibung der Methodik verfügbar. Rückfrage bei Autoren nicht erfolgreich.		

Anhang 7.5 Alkoholkonsum

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE und GoR	Patientengruppe	Literatur
ACCF_Fihn 2012	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 (17, 529–537)	LoE: B GoR: I	?	Chobanian AV, Hypertension 2003 [52]; TTHPCRG, AIM 1997 [66]; Stevens VJ, AIM 1993 [67]; Appel LJ, NEJM 1997 [69]; Sacks FM, NEJM 2001 [70]; McGregor GA, Lancet 1989 [71]; Whelton SP, AIM 2002 [72]; Xin X, Hypertension 2001 [73]; Appel LJ, Circulation 2011 [74]
	In patients with SIHD who use alcohol, it might be reasonable for nonpregnant women to have 1 drink (4 ounces of wine, 12 ounces of beer, or 1 ounce of spirits) a day and for men to have 1 or 2 drinks a day, unless alcohol is contraindicated (such as in patients with a history of alcohol abuse or dependence or with liver disease) (703–705)	LoE: C GoR: IIb	Stable CAD	Di Castelnuovo A, Circulation 2002 [103]; Mukamal KJ, JAMA 2001 [104]; Muntwyler J, Lancet 1998 [105]
ESC_Perk 2012	Consumption of alcoholic beverages should be limited to two glasses per day (20 g/day of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/day of alcohol) for women.	none	General	none
NICE_Wierzbicki 2014	Be aware that men should not regularly drink more than 3–4 units a day and women should not regularly drink more than 2–3 units a day. People should avoid binge drinking. Further information can be found at NHS Choices. [2008]	?	General	Further information can be found on the Foods Standards Agency website www.eatwell.gov/healthdiet/ .
NICE_Adams 2013	Advise people who drink alcohol to keep weekly consumption within safe limits (no more than 21 units of alcohol per week for men, or 14 units per week for women) and to avoid binge drinking (more than 3 alcoholic drinks in 1–2 hours). [2007]	?	After MI	Shaper AG, BMJ 1981 [231]; Shaper AG, H 2000 [232]; SCPHSRG, NEJM 1989 [233]; Muntwyler J, Lancet 1998 [105]; Mukamal KJ, Circulation 2005 [236]; Moya LA, AJC 1991 [237]; de Vreede Swagemakers JJ, JCE 1999 [238]; GISSIP, Lancet 1999 [181]; Aguilar D, JACC 2002 [239].
CCS_Anderson 2012	We recommend smoking cessation (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence), and limiting alcohol intake to 30 g or less per day (1–2 drinks)	LoE: Moderate GoR: Conditional	General	Yusuf S, Lancet 2004 [252]
Keine Empfehlung: ICSI_Woolley 2013, CCS_Mancini 2014 ACC_Eckel 2013 VA/DoD_Downs 2014				

ESC_Piepoli 2016

Keine Empfehlung, tabellarische Auflistung und Fließtext

Table 12 Healthy diet characteristics:

- Consumption of alcoholic beverages should be limited to 2 glasses per day (20 g/d of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/d of alcohol) for women.

- Sugar-sweetened soft drinks and alcoholic beverages consumption must be discouraged.

Fließtext:

Drinking three or more alcoholic beverages per day is associated with elevated CVD risk. Results from epidemiological studies suggest a lower risk of CVD occurring with moderate (one to two units per day) alcohol consumption compared with non-drinkers. This association appears not to be explained by special characteristics of abstainers [Ronskley et al, BMJ 2011; Primärprävention] although the potential for residual confounding and reverse causality cannot be fully excluded. Moreover, a recent Mendelian randomization study including analyses from 59 epidemiological studies has shed doubt on any beneficial effect of moderate alcohol consumption, [Holmes et al, BMJ 2014, Primärprävention] suggesting that the lowest risks for CV outcomes were in abstainers and that any amount of alcohol is associated with elevated BP and BMI.

Evidenztabelle zur systematischen Recherche

Literatur	Ergebnisse	Bewertung
Costanzo S. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55(13):1339–47. (#26000)	Systematic literature search in October 2009 in PubMed and EMBASE CV-Mortality: 7 studies, 12,819 CVD patients, maximal protection 26% (95% CI 13%–37%) at 8 g/day Mortality: 7 studies, 12,553 patients, maximal protection 20% (95% CI: 9%–30%) at 7g/day	AMSTAR: 8 (n-y-y-y-y-y-y-y-n) Observational studies, no RCT small number of included studies difficulties to separate former drinkers (might have stopped because of health problems) from lifetime abstainers within the nondrinking group. Potential under-reporting of alcohol consumption selection bias, e.g. uncontrolled confounding by lifestyle, medicines, or other factors among the light-to-moderate drinking patients cannot be excluded.

Referenzleitlinie

S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen", AWMF-Register Nr.: 0769-001:

Bewertung: AGREE II Domäne 3: 75%, Domäne 6: 75%

Die Leitlinie definiert „risikoarmen“ Alkoholkonsum als höchstens 24 g Reinalkohol pro Tag für Männer (z.B. zwei Gläser Bier à 0,3l) und 12g Reinalkohol für Frauen (z.B. ein Glas Bier à 0,3l) definiert. Der Begriff „risikoarm“ impliziert, dass es keinen risikofreien Alkoholkonsum gibt.

Anhang 7.6 Nikotinkonsum

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
ACCF_Fihn 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) (650–652)	LoE: B GoR: I	Stable CAD	Critchley J, CDSR 2003 [95]; Rigotti NA, CMAJ 2009 [96]; Smith PM, CMAJ 2009 [97].
	Patients with SIHD should be educated about the following lifestyle elements that could influence	LoE: C	Stable CAD	Smith SC Jr., AJCC 2011 [42];

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	prognosis: ... smoking cessation and avoidance of exposure to secondhand smoke (8,454,455)...	GoR: I		USSGR, NSWPHB 2004 [109]; Critchley JA, JAMA 2003 [110]
ESC_PerK 2012	All smoking is a strong and independent risk factor for CVD and has to be avoided (207, 208).	LoE: B, GoR: I, GRADE: Strong	?	Doll R, BMJ 1994 [139]; Thun MJ, NCI 1997 [140].
	Exposure to passive smoking increases risk of CVD and has to be avoided (209, 210)	LoE: B GoR: I GRADE: Strong	?	He J, NEJM 1999 [141]; Lightwood JM, Circulation 2009 [142].
	Young people have to be encouraged not to take up smoking (211).	LoE: C GoR: I GRADE: Strong	?	CDCP, SG 2010 [143]
	All smokers should be given advice to quit and be offered assistance (212, 213).	LoE: A, GoR: I GRADE: Strong	?	Lancaster T, CDSR 2004 [144]; Stead LF, CDSR 2008 [145].
NICE_Wierzbicki 2014	Advise all people who smoke to stop, in line with Smoking cessation services (NICE public health guidance 10). [2008]	?	General	NICE PH10, NICE 2008 [155].
	Offer people who want to stop smoking support and advice, and referral to an intensive support service (for example, the NHS Stop Smoking Services). [2008]	?	General	NICE PH1, NICE 2006 [153].
	If a person is unable or unwilling to accept a referral to an intensive support service, offer them pharmacotherapy in line with Smoking cessation services (NICE public health guidance 10) and Varenicline for smoking cessation (NICE technology appraisal guidance 123). [2008]	?	General	NICE TA123, NICE 2007 [154]; NICE PH10, NICE 2008 [155]; NICE TA39, NICE 2002 [152].
NICE_Adams 2013	Advise all people who smoke to stop and offer assistance from a smoking cessation service in line with 'Brief interventions and referral for smoking cessation' (NICE public health guidance 1). [2007]	?	After MI	NICE PH10, NICE 2008 [155].
	All patients who smoke and who have expressed a desire to quit should be offered support and advice, and referral to an intensive support service (for example the NHS Stop Smoking Services) in line with 'Brief interventions and referral for smoking cessation' (NICE public health guidance 1). If a patient is unable or unwilling to accept a referral they should be offered pharmacotherapy in line with the recommendations in 'Smoking cessation services' (NICE public health guidance 10). [2007]	?	After MI	NICE PH10, NICE 2008 [155].
CCS_Anderson 2012	We recommend smoking cessation (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence), and limiting alcohol intake to 30 g or less per day (1-2 drinks) (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence)	LoE: Moderate GoR: Conditional	General	
VA/DoD_Downs 2014	We recommend all adults adopt healthy lifestyles to reduce CVD risk, including: a. Tobacco cessation for all smokers (See 2008 Tobacco Use CPG, http://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/mtu/index.asp)	GoR: Strong	General	Modified from the VA/DoD, CPG Dyslipidemia 2006 [173] without an updated systematic review of the evidence; additional evidence: USDHHS, Tobacco Guideline 2008 [171]; USDHHS, Tobacco 2014 [176].

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
Keine Empfehlung: ACC_Eckel 2013, ICSI_Woolley 2013, CCS_Mancini 2014				

ESC_Piepoli 2016

- It is recommended to avoid passive smoking. (IB);
Literatur: He et al NEJM 1999 (siehe Evidenztabelle), Law et al BMJ 1997(siehe Evidenztabelle)
- It is recommended to stop all smoking of tobacco or herbal products, as this is strongly and independently causal of CVD. (IB),
Literatur: Doll et al, BMJ 2014, (siehe Evidenztabelle), Kiiskinen (nicht relevant), Taylor (nicht relevant), West (nicht relevant), Prescott et al (siehe Evidenztabelle)

Referenzleitlinie

„Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ DG-Sucht, AWMF-Register Nr. 076-006, Stand 09.02.2015 (#24672)

Bewertung: DELBI Domäne 3: 81%, Domäne 6: 83%

- Allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll ohne Einschränkungen geraten werden, das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden.
Empfehlungsgrad: A; LoE: 1a (aus systematischer Recherche);
Literatur: Thomsen et al (pre-OP; nicht als Evidenzgrundlage geeignet), Critchley et al (Cochrane-Review im Hintergrundtext, siehe Evidenztabelle)
- Bei Patienten mit einer körperlichen Erkrankung soll der Tabakkonsum erfasst werden.
Empfehlungsgrad: A, LoE: 1a (aus systematischer Recherche);
Literatur: Fiore et al (Amerikanische Leitlinie)
- Rauchenden Patienten mit tabakassoziierten Erkrankungen, soll eine Tabakentwöhnung mit medikamentöser und psychosozialer Unterstützung angeboten werden.
Empfehlungsgrad: KKP, LoE: Literatur: Fiore (Amerikanische Leitlinie, Thomsen et al (pre-OP; nicht als Evidenzgrundlage geeignet)

Extraktion und Bewertung relevanter Primärstudien oder Übersichtsarbeiten (Evidenztabelle)

Titel	Fragestellung	Ergebnisse	Bewertung
He J, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 1999;340:920–926. Ref-ID: 25648	- increase in the relative risk of coronary heart disease among passive smokers as compared with nonsmokers (For case–control studies, the relative odds were used as a surrogate measure of the corresponding relative risk).	Overall, nonsmokers exposed to environmental smoke had a relative risk of CHD of 1.25 (95%-CI 1.17 to 1.32) as compared with nonsmokers not exposed to smoke: Passive smoking was consistently associated with an increased RR of CHD in - cohort studies (RR 1.21; 95%-CI 1.14 to 1.30), - in case–control studies (RR 1.51; 95%-CI 1.26 to 1.81), - in men (RR 1.22; 95%-CI 1.10 to 1.35), - in women (RR 1.24; 95%-CI 1.15 to 1.34), - and in those exposed to smoking at home (RR 1.17; 95%-CI 1.11 to 1.24) or in the workplace (RR 1.11; 95%-CI 1.00 to 1.23). A significant dose–response relation was identified, with respective RR of 1.23 and 1.31 for nonsmokers who were exposed to the smoke of 1 to 19 cigarettes per day and those who were exposed to the smoke of 20 or more cigarettes per day, as compared with nonsmokers not exposed to smoke (P=0.006 for linear trend).	Meta-analysis (10 prospective cohort studies and 8 case–control studies) AMSTAR: 6 (n-n-y-y-y-n-n-y-y-n) keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien; keine Diskussion der Limitationen
Law MR, et al. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997;315:973–980. Ref-ID: 25644	1.) Metaanalyse (studies of exposure to environmental tobacco smoke (or passive smoking) and ischaemic heart disease) 2.) Analysis of the dose-response relation between smoking and ischaemic heart disease from five cohort studies (men recruited during the 1950s) to determine the risk of ischaemic heart disease associated with smoking at low doses. 3.) Thirdly, we used the same cohort studies to determine how much of the excess risk of ischaemic heart disease is reversible many years after stopping smoking, as an indirect estimate of the extent of confounding. 4.) Analysis of published data to estimate the extent of confounding of eating less fruit (tobacco smoke) and ischaemic heart disease. 5.) Determination of the effects of smoking and of exposure to environmental tobacco smoke on platelet aggregation (expressed in SDs) from published experimental studies	zu 1.) The relative risk of ischaemic heart disease associated with exposure to environmental tobacco smoke was 1.30 (95%-CI 1.22 to 1.38) at age 65. zu 2.) At the same age the estimated relative risk associated with smoking 1 cigarette per day was similar (1.39 (1.18 to 1.64)), while for 20 per day it was 1.78 (1.31 to 2.44). zu 3.) Three of the five smoking cohort studies cited above followed the men for 20 or more years. Almost all the excess risk reversed (table 3); the residual excess risk was 6% (2% to 10%). This sets an upper limit to any effect of confounding that is similar to our direct estimate of confounding. zu 4.) Two separate analyses indicated that nonsmokers who live with smokers eat a diet that places them at a 6% higher risk of ischaemic heart disease, so the direct effect of environmental tobacco smoke is to increase risk by 23% (14% to 33%), since $1.30/1.06 = 1.23$. zu 5.) The increase in platelet aggregation produced experimentally by exposure to environmental tobacco smoke would be expected to have acute effects increasing the risk of ischaemic heart disease by 34%.	Meta-analysis AMSTAR: 4 (n-n-n-y-y-n-n-n-y-y-n) keine Standards of Reporting; keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien
Doll R, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors.	To compare the hazards of cigarette smoking in men who formed their habits at different periods, and the extent of the reduction in risk when cigarette smoking	- 34439 male british doctors. - Men born in 1900-1930 who smoked only cigarettes and continued smoking died on average about 10 years younger than lifelong non-smokers.	Prospective study that has continued from 1951 to 2001

Titel	Fragestellung	Ergebnisse	Bewertung
BMJ 2004;328:1519. Ref-ID: 4624	ing is stopped at different ages. '- Rauchstatus wurde 1951 und in periodischen Abständen im Verlauf erfasst, '- Ursachen-spezifische Mortalität wurde über 50 Jahre erfasst.	'- Cessation at age 60, 50, 40, or 30 years gained, respectively, about 3, 6, 9, or 10 years of life expectancy. '- The excess mortality associated with cigarette smoking was less for men born in the 19th century and was greatest for men born in the 1920s. '- The cigarette smoker versus non-smoker probabilities of dying in middle age (35-69) were 42% v 24% (a twofold death rate ratio) for those born in 1900-1909, but were 43% v 15% (a threefold death rate ratio) for those born in the 1920s. At older ages, the cigarette smoker versus non-smoker probabilities of surviving from age 70 to 90 were 10% v 12% at the death rates of the 1950s (that is, among men born around the 1870s) but were 7% v 33% (again a threefold death rate ratio) at the death rates of the 1990s (that is, among men born around the 1910s). '- Age standardised mortality rate per 1000 men/year: Cause of death Ischaemic heart disease: Lifelong Non-Smoker: 6.19, former smoker: 7.61, current smoker: 10.01	SIGN: Acceptable (+)
Prescott E et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in the Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol Community Health 2002;56:702-706. Ref-ID: 25649	- risk of myocardial infarction (MI) and all cause mortality associated with light smoking and inhalation habits in men and women.	- 6505 women and 5644 men (sum 12 149) , during follow up 476 women and 872 men suffered a MI whereas 2305 women and 2883 men died. '- dose-response relation between smoking with and without inhaling and both MI and all cause mortality. '- increased risks were found in (inhaling) women at a consumption of only 3-5 grams of tobacco per day with relative risks (RR) of MI and all cause mortality of 2.14 (95% CI 1.11 to 4.13) and 1.86 (95% CI 1.37 to 2.51), respectively. Significantly increased risks were found for consumption of 6 grams of tobacco per day or more in non-inhalers. '- In (inhaling) men increased risks were seen when smoking 6-9 grams per day with RR of MI and all cause mortality of 2.10 (95% CI 1.40 to 3.14) and 1.76 (95% CI 1.39 to 2.23), respectively. '- After adjusting for inhalation and quantity smoked, cigarette smokers had a higher risk of all cause mortality (RR 1.16 (95% CI 1.07 to 1.26)) but not of MI (RR 1.11 (95% CI 0.95 to 1.30)). '- The RR associated with smoking were significantly higher in women than in men for both MI and all cause mortality.	Prospective cohort study SIGN: Acceptable (+)
Critchley JA, et al. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290(1):86-97. Ref-ID: 25643	total sample size of 12603 smokers at baseline (5659 ceased smoking, 6944 continued to smoke) Any prospective cohort study was included if: 1.) the cohort included current smokers at baseline 2.) smoking status was measured to ascertain which smokers had quit 3.) the cohort was followed up for at least two years 4.) the study reported all cause mortality as an out-	36% reduction of crude relative risk (RR) of mortality for patients with CHD who quit compared with those who continued smoking (RR 0,64, 95%-CI 0,58-0,71)	Meta-analysis of prospective cohort studies AMSTAR: 8 (n-y-y-y-n-y-y-y-y-n)

Titel	Fragestellung	Ergebnisse	Bewertung
	come measure - Primary outcome: total mortality rate for each group - Secondary outcomes included any further cardiovascular event, either fatal or non-fatal; CHD; or stroke		

Anhang 7.7 Psychosozialer Stress und Depression

Leitliniensynopse

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
ACCF_Fihn 2012	It is reasonable to educate patients with SIHD about: common symptoms of stress and depression to minimize stressrelated angina symptoms (459)	LoE: C, GoR: IIa	Stable CAD	Frattaroli J, AJC 2008 [55].
	It is reasonable to educate patients with SIHD about: comprehensive behavioral approaches for the management of stress and depression (237, 460–462)	LoE: C, GoR: IIa	Stable CAD	Berkman LF, JAMA 2003 [56]; Carney RM, HP 1995 [57]; Rees K, CDSR 2004 [58]; Ziegelstein RC, AIM 2000 [59].
	It is reasonable to educate patients with SIHD about: evaluation and treatment of major depressive disorder when indicated (237, 238, 437, 461, 463, 464, 467, 468)	LoE: B GoR: IIa	Stable CAD	Berkman LF, JAMA 2003 [56]; Glassman AH, JAMA 2002 [60]; McGillion M, CJNR 2007 [61]; Rees K, CDSR 2004 [58]; Lesperance F, JAMA 2007 [62]; McManus D, AJC 2005 [63]; Whooley MA, LAMA 2006 [64]; Lichtman JH, Circulation 2008 [65]
	It is reasonable to consider screening SIHD patients for depression and to refer or treat when indicated (237, 239, 323, 457, 463, 674, 675)	LoE: B, GoR: IIa	Stable CAD	Berkman LF, JAMA 2003 [56]; Ruo B, JAMA 2003 [98]; Yoshinaga K, JACC 2006 [99]; Appel LJ, JAMA 2003 [53]; Lesperance F, JAMA 2007 [62]; Honig A, PM 2007 [100]; DiMatteo MR, AIM 2000 [101].
	Treatment of depression has not been shown to improve cardiovascular disease outcomes but might be reasonable for its other clinical benefits (237, 238, 676)	LoE: C GoR: IIb	Stable CAD	Berkman LF, JAMA 2003 [56]; Glassman AH, JAMA 2002 [60]; Taylor CB, AGP 2005 [102].
ESC_Perk 2012	Psychosocial risk factors should be assessed by clinical interview or standardized questionnaires. Tailored clinical management should be considered in order to enhance quality of life and CHD prognosis.	LoE: B GoR: IIa GRADE: Strong	?	Rollman BL, JAMA 2009 [106]; Davidson KW, AIM 2010 [107]; Katon WJ, NEJM 2010 [108].
	Multimodal behavioural interventions, integrating health education, physical exercise, and psychological therapy for psychosocial risk factors and coping with	LoE: A GoR: I	?	Dusseldorp E, HP 1999 [190]; Clark AM, AIM 2005 [191]; Auer R, Circula-

Leitlinie	Empfehlung	LoE, GoR	Patienten	Literatur
	illness, should be prescribed (195, 197-200).	GRADE: Strong		tion 2008 [192]; Linden W, EHJ 2007 [193]; Rees K, CDSR 2004 [58].
	In the case of clinically significant symptoms of depression, anxiety, and hostility, psychotherapy, medication, or collaborative care should be considered. This approach can reduce mood symptoms and enhance health-related quality of life, although evidence for a definite beneficial effect on cardiac endpoints is inconclusive (85, 86, 199, 200, 343-347).	LoE: A GoR: IIa GRADE: Strong	?	Davidson KW, AIM 2010 [107]; Katon WJ, NEJM 2010 [108]; Linden W, EHJ 2007 [193]; Rees K, CDSR 2004 [58]; Whalley B, CDSR 2001 [194]; Schneiderman N, PM 2004 [195]; Taylor CB, AGP 2005 [102]; Carney RM, PM 2004 [196]; Sauer WH, Circulation 2003 [197].
Keine Empfehlung: NICE_Wierzbicki 2014, NICE_Adams 2013, ICSI_Woolley 2013, CCS_Mancini 2014, CCS_Anderson 2012, ACC_Eckel 2013, VA/DoD_Downs 2014				

ESC_Piepoli 2016

- Multimodal behavioural interventions, integrating health education, physical exercise and psychological therapy, for psychosocial risk factors and coping with illness are recommended in patients with established CVD and psychosocial symptoms in order to improve psychosocial health. (I A)
Literatur: Whalley et al Int J Behav Med 2014 (siehe Evidenztabelle)
- Referral for psychotherapy, medication or collaborative care should be considered in the case of clinically symptoms of depression, anxiety or hostility.(IIa A)
Literatur: Rutledge et al Psychosom Med 2013 (siehe Evidenztabelle)

Referenzleitlinie

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2018-06-06] DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.

Bewertung: AGREE II Domäne 3: 78%, Domäne 6: 88%

Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): V15-02 – Leitliniensynopse für ein DMP Depression – Abschlussbericht - Version 1.0

Extraktion und Bewertung relevanter Primärstudien oder Übersichtsarbeiten (Evidenztabelle)

Titel	Fragestellung	Ausgewählte Ergebnisse	Bewertung
Whalley B, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic	This study aims to estimate effects of psychological interventions on mortality and psychological symp-	Seventeen trials reported all cause mortality, and five trials reported cardiac mortality. There was no evidence of a statistically significant effect of the interventions on all-cause mortality [relative risk (RR) 0.89 (95 % CI 0.75 to 1.05; 6,852 patients, heterogeneity $\chi^2 = 14.29$, $p = 0.43$, $I^2 = 2\%$)]. However, for cardiac mortality, there was some evidence of fewer deaths in the intervention group [RR 0.80 (95 % CI 0.64 to 1.00; 3,893 patients, heterogeneity $\chi^2 =$	Meta-analysis: - Only one of the seven studies reporting HRQoL outcomes indicated a superiority of psychological intervention over usual care; the EN-RICH 2000 study found statistically significant,

Titel	Fragestellung	Ausgewählte Ergebnisse	Bewertung
review and meta-analysis. Int J Behav Med 2014;21:109–121. Ref-ID: 26186	toms in this group, updating an existing Cochrane Review.	2.98, $p=0.56$, $I^2=0\%$). Twelve studies reported the rates of revascularization, and twelve studies reported rates of (nonfatal) reinfarction. Interventions showed no significant effects on occurrence of revascularization (RR 0.95, 95 % CI 0.80 to 1.13; 6,670 patients, heterogeneity $\chi^2=12.61$, $p=0.32$, $I^2=13\%$) or non-fatal MI [RR 0.87 (95 % CI 0.67 to 1.13; 7,535 patients, heterogeneity $\chi^2(10)=14.53$, $p=0.15$, $I^2=31\%$). Depression was reported in 12 trials (5,041 patients), and anxiety, in eight trials (2,771 patients). A significant reduction in depression was found with treatment [SMD -0.21 (-0.35 and -0.08); heterogeneity $\chi^2=36.36$, $df=11$, $p=0.0001$, $I^2=70\%$]. A similar result was found for anxiety [SMD -0.25 (-0.48 and -0.03); heterogeneity $\chi^2=24.57$, $p=0.0009$, $I^2=72\%$], but based on a smaller pool of patients (2,771 from eight studies).	but clinically unimportant improvements on three out of four QoL measures used. Other studies finding no differences on HRoL outcomes included Appels 2005, Claesson 2005, Hofman-Bang 1999, Mayou 2002 and Michalsen 2005. AMSTAR: 10 (y-y-y-y-y-y-y-y-y-y)
Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. Psychosom Med 2013;75:335–349. Ref-ID: 24143	To quantify the efficacy of mental and cardiac rehabilitation treatments for improving secondary event risk and depression among patients with coronary heart disease (CHD).	Mental health treatments did not reduce total mortality (absolute risk reduction [ARR] = -0.001, confidence interval [95% CI] = -0.016 to 0.015; number needed to treat [NNT] = ∞), showed moderate efficacy for reducing CHD events (ARR = 0.029, 95% CI = 0.007 to 0.051; NNT = 34), and a medium effect size for improving depression (Cohen $d = 0.297$). Cardiac rehabilitation showed similar efficacy for treating depression ($d = 0.23$) and reducing CHD events (ARR = 0.017, 95% CI = 0.007 to 0.026; NNT = 59) and reduced total mortality (ARR = 0.016, 95% CI = 0.005 to 0.027; NNT = 63).	Meta-analysis AMSTAR: 5 (n-n-y-n-n-y-ca-y-y-y-n) Qualität der eingeschlossenen Studien wurde bewertet, jedoch nicht für jede Studie einzeln dargestellt; keine Auflistung der ausgeschlossenen Studien

Anhang 8 Kapitel 7 Medikamentöse Therapie – Recherchestrategien

Anhang 8.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Anhang 8.1.1 Stabile KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-1 und Empfehlung 7-3)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
- I ASS
- C Clopidogrel oder Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen
Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (20.11.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 1 Treffer (ASS versus Clopidogrel)

NICE: 1 Treffer (ASS versus Placebo)

Der NICE-Review bezieht sich ausschließlich auf Patienten ohne zurückliegenden Myokardinfarkt. Zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt liegt zwar eine Empfehlung einer NICE-Guideline vor, bezüglich dieser Empfehlung wird jedoch keine systematische Suche berichtet. [32] Als Evidenzgrundlage wird eine Übersichtsarbeit der Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration zitiert [33]. Wir fanden eine aktuellere Übersichtsarbeit der ATT-Collaboration, die keine neuen relevanten Studien identifiziert, jedoch ergänzende Informationen beispielsweise zu Patientencharakteristika bereitstellt. [34] Beide Reviews der ATT-Collaboration wurden von uns methodisch bewertet und extrahiert. Da sie keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien berichten, erfolgte außerdem eine Extraktion und methodische Bewertung der Primärstudien.

Anhang 8.1.2 Stabile KHK: Gastrointestinale Blutung unter ASS (Empfehlung 7-2)

PICO-Frage

- P Patienten mit gastrointestinaler Blutung unter ASS
- I ASS plus PPI
- C Clopidogrel
- O gastrointestinale Blutungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen
Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (20.11.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 1 Treffer

NICE: keine Treffer

Anhang 8.1.3 Stabile KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-4)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK und Indikation zur oralen Antikoagulation
 - I ASS (zusätzlich zur oralen Antikoagulation)
 - C Placebo (zusätzlich zur oralen Antikoagulation)
 - O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen
- Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen
- Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (07.11.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Anhang 8.1.4 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Clopidogrel plus ASS (Empfehlung 7-5)

PICO-Frage

- P Patienten mit elektiver PCI
 - I Clopidogrel plus ASS
 - C Placebo oder OAK oder ADP-Rezeptor-Antagonist, jeweils plus ASS
 - O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen
- Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen
- Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (08.11.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Anhang 8.1.5 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Ticagrelor plus ASS nach elektiver PCI (Empfehlung 7-5) bzw. nach akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)

PICO-Frage

- P Patienten nach elektiver Stentimplantation oder nach akutem Koronarsyndrom
 - I Ticagrelor plus ASS
 - C Clopidogrel plus ASS
 - O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen
- Studientyp: RCT, systematische Reviews, Metaanalysen
- Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (20.07.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 1 Treffer (nach akutem Koronarsyndrom)

NICE: 1 Treffer (nach akutem Koronarsyndrom)

Systematische Recherche (20.07.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#21	Search #20 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]))	436
#20	#18 AND #19	1158
#19	Search Ticagrelor*[tiab]	1503
#18	Search #11 OR #17	347890
#17	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	129131
#16	Search "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh]	44400
#15	Search bare-metal stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab] OR BMS[tiab]	7667
#14	Search drug-eluting stent*[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR drug-coated stent*[tiab] OR drug coated stent*[tiab] OR DES[tiab]	26893
#13	Search PCI[tiab]	19517
#12	Search (percutaneous[tiab] OR coronary[tiab]) AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab])	79597
#11	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	269037
#10	Search "Coronary Thrombosis"[Mesh]	7200
#9	Search "Coronary Occlusion"[Mesh]	2399
#8	Search acute[tiab] AND coronary[tiab] AND syndrome*[tiab]	27868
#7	Search coronary[tiab] AND thrombosis*[tiab]	13452
#6	Search "Myocardial Infarction"[Mesh]	159654
#5	Search "Angina, Unstable"[Mesh]	10510
#4	Search "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]	11449
#3	Search coronary[tiab] AND occlusion*[tiab]	23549
#2	Search myocardial infarct*[tiab] OR heart attack*[tiab] OR post-myocardial[tiab]	176701
#1	Search unstable[tiab] AND angina[tiab]	12536

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#21	#20 not "conference abstract":pt in Trials	392
#20	#18 and #19	509
#19	Ticagrelor:ti,ab,kw	607
#18	#11 or #17	41573
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	24008
#16	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	5063
#15	bare-metal stent*:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw	1607
#14	drug-eluting stent*:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or drug-coated stent*ti,ab,kw or drug coated stent*:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw	8514
#13	PCI:ti,ab,kw	4291
#12	(percutaneous:ti,ab,kw or coronary:ti,ab,kw) and (intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw)	15757
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	28096
#10	MeSH descriptor: [Coronary Thrombosis] explode all trees	405
#9	MeSH descriptor: [Coronary Occlusion] explode all trees	80

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrome*:ti,ab,kw	4376
#7	coronary:ti,ab,kw and thrombosis*:ti,ab,kw	2805
#6	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees	9979
#5	MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees	1034
#4	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	1272
#3	coronary:ti,ab,kw and occlusion*:ti,ab,kw	1798
#2	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack*:ti,ab,kw or post-myocardial:ti,ab,kw	23466
#1	unstable:ti,ab,kw and angina:ti,ab,kw	2680

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht
RCTs	436	392	828
Gesamt			828

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

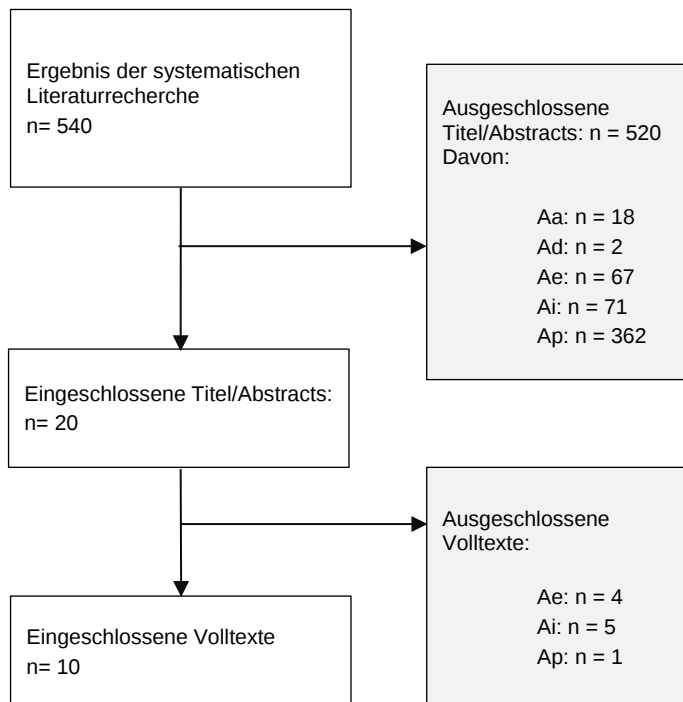
A1 (Dubletten): 260

A2 (nicht englisch/deutsch): 28

Eingeschlossene Treffer gesamt: 540

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Ticagrelor plus ASS nach elektiver PCI: keine Treffer

Ticagrelor plus ASS nach akutem Koronarsyndrom: 10 Treffer

Anhang 8.1.6 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Prasugrel plus ASS nach elektiver PCI (Empfehlung 7-5) bzw. nach akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)

PICO-Frage

- P Patienten nach elektiver Stentimplantation oder nach akutem Koronarsyndrom
I Prasugrel plus ASS
C Clopidogrel plus ASS
O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: RCT, systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (20.07.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 1 Treffer (nach akutem Koronarsyndrom)

NICE: 1 Treffer (nach akutem Koronarsyndrom)

Systematische Recherche (20.07.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#21	Search #20 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]))	456
#20	#18 AND #19	1232
#19	Search Prasugrel*[tiab]	1657
#18	Search #11 OR #17	347890

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#17	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	129131
#16	Search "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh]	44400
#15	Search bare-metal stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab] OR BMS[tiab]	7667
#14	Search drug-eluting stent*[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR drug-coated stent*[tiab] OR drug coated stent*[tiab] OR DES[tiab]	26893
#13	Search PCI[tiab]	19517
#12	Search (percutaneous[tiab] OR coronary[tiab]) AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab])	79597
#11	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	269037
#10	Search "Coronary Thrombosis"[Mesh]	7200
#9	Search "Coronary Occlusion"[Mesh]	2399
#8	Search acute[tiab] AND coronary[tiab] AND syndrome*[tiab]	27868
#7	Search coronary[tiab] AND thrombosis*[tiab]	13452
#6	Search "Myocardial Infarction"[Mesh]	159654
#5	Search "Angina, Unstable"[Mesh]	10510
#4	Search "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]	11449
#3	Search coronary[tiab] AND occlusion*[tiab]	23549
#2	Search myocardial infarct*[tiab] OR heart attack*[tiab] OR post-myocardial[tiab]	176701
#1	Search unstable[tiab] AND angina[tiab]	12536

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#21	#20 not "conference abstract":pt in Trials	397
#20	#18 and #19	520
#19	Prasugrel:ti,ab,kw	633
#18	#11 or #17	41573
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	24008
#16	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	5063
#15	bare-metal stent*:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw	1607
#14	drug-eluting stent*:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or drug-coated stent*:ti,ab,kw or drug coated stent*:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw	8514
#13	PCI:ti,ab,kw	4291
#12	(percutaneous:ti,ab,kw or coronary:ti,ab,kw) and (intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw)	15757
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	28096
#10	MeSH descriptor: [Coronary Thrombosis] explode all trees	405
#9	MeSH descriptor: [Coronary Occlusion] explode all trees	80
#8	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrome*:ti,ab,kw	4376
#7	coronary:ti,ab,kw and thrombosis*:ti,ab,kw	2805
#6	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees	9979
#5	MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees	1034
#4	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	1272
#3	coronary:ti,ab,kw and occlusion*:ti,ab,kw	1798
#2	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack*:ti,ab,kw or post-myocardial:ti,ab,kw	23466
#1	unstable:ti,ab,kw and angina:ti,ab,kw	2680

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht
RCTs	456	397	853
Gesamt			853

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

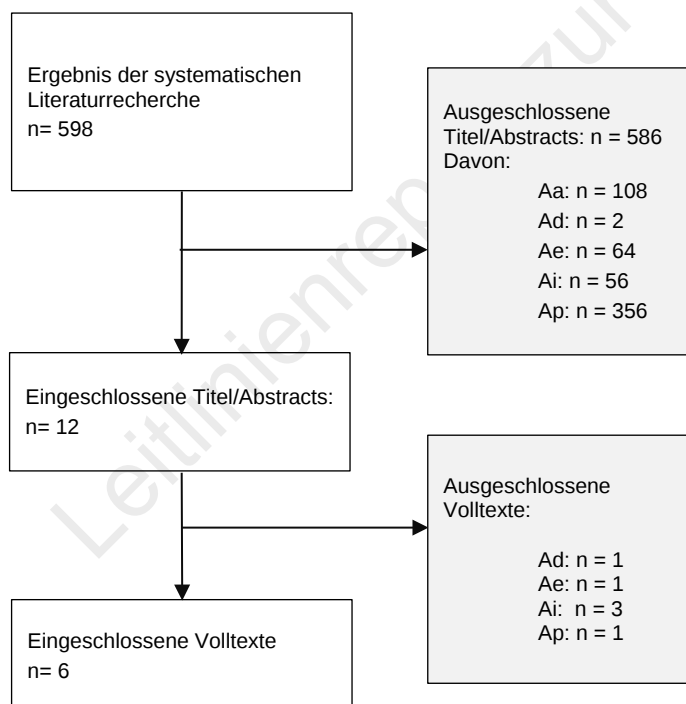
A1 (Dubletten): 233

A2 (nicht englisch/deutsch): 22

Eingeschlossene Treffer gesamt: 598

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Prasugrel plus ASS nach elektiver PCI: 3 Treffer

Prasugrel plus ASS nach akutem Koronarsyndrom: 3 Treffer

Anhang 8.1.7 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Elektive PCI und Indikation zur OAK (Empfehlung 7-6 und Empfehlung 7-7)

PICO-Frage

P Patienten mit stabiler KHK, Z.n. elektiver PCI und Indikation zur OAK
I Duale Therapie (OAK plus ein Thrombozytenaggregationshemmer)
C Triple Therapie (OAK plus zwei Thrombozytenaggregationshemmer)
O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen (v.a. Blutungen)
Studientyp: RCT, Metaanalysen, systematische Reviews
Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (11.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Systematische Recherche (11.01.2018, Suche nach RCT)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Query	Treffer
#20	(#19 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])))	100
#19	(#6 AND #12 AND #17 AND #18)	377
#18	Triple therapy[tiab] OR triple-therapy[tiab] OR double therapy[tiab] OR double-therapy[tiab] OR double antiplatelet therapy[tiab] OR dual therapy[tiab] OR dual-therapy[tiab] OR dual antiplatelet therapy[tiab]	9375
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	122661
#16	"Anticoagulants"[Mesh]	72077
#15	Phenprocoumon[tiab] OR Warfarin[tiab] OR Dabigatran[tiab] OR Rivaroxaban[tiab] OR Apixaban[tiab] OR Edoxaban[tiab]	25566
#14	vitamin K antagonist*[tiab] OR non-vitamin K antagonist*[tiab] OR NOAC*[tiab] OR VKA*[tiab]	5644
#13	(anticoagulant*[tiab] OR anticoagulation[tiab])	78836
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	167046
#11	antiplatelet*[tiab]	22837
#10	antithrombotic*[tiab]	15628
#9	clopidogrel[tiab] OR ticagrelor[tiab] OR prasugrel[tiab]	11594
#8	aspirin*[tiab]	44904
#7	"Platelet Aggregation Inhibitors" [Pharmacological Action]	129959
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	133078
#5	"Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh]	45731
#4	bare-metal stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab] OR BMS[tiab]	7892
#3	drug-eluting stent*[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR drug-coated stent*[tiab] OR drug coated stent*[tiab] OR DES[tiab]	27811
#2	PCI[tiab]	20477
#1	((percutaneous[tiab] OR coronary[tiab]) AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab]))	82298

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Query	Treffer
#20	#19 not "conference abstract":pt in Trials	215
#19	#6 and #12 and #17 and #18	268
#18	Triple therapy:ti,ab,kw or triple-therapy:ti,ab,kw or double therapy:ti,ab,kw or double-therapy:ti,ab,kw or double antiplatelet therapy:ti,ab,kw or dual therapy:ti,ab,kw or dual-therapy:ti,ab,kw or dual antiplatelet therapy:ti,ab,kw	103305
#17	#13 or #14 or #15 or #16	12266
#16	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4838
#15	Phenprocoumon:ti,ab,kw or Warfarin:ti,ab,kw or Dabigatran:ti,ab,kw or Rivaroxaban:ti,ab,kw or Apixaban:ti,ab,kw or Edoxaban:ti,ab,kw	4734
#14	vitamin K antagonist*:ti,ab,kw or non-vitamin K antagonist*:ti,ab,kw or NOAC*:ti,ab,kw or VKA*:ti,ab,kw	842
#13	anticoagulant*:ti,ab,kw or anticoagulation:ti,ab,kw	10043
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	15817
#11	antiplatelet*:ti,ab,kw	3550
#10	antithrombotic*:ti,ab,kw	1613
#9	clopidogrel:ti,ab,kw or ticagrelor:ti,ab,kw or prasugrel:ti,ab,kw	4061
#8	aspirin*:ti,ab,kw	9929
#7	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	3807
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	24928
#5	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	5264
#4	bare-metal stent*:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw	1700
#3	drug-eluting stent*:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or drug-coated stent*:ti,ab,kw or drug coated stent*:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw	8717
#2	PCI:ti,ab,kw	4505
#1	(percutaneous:ti,ab,kw or coronary:ti,ab,kw) and (intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw)	16494

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	100	215	315

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten in aggregierter Evidenz): 44

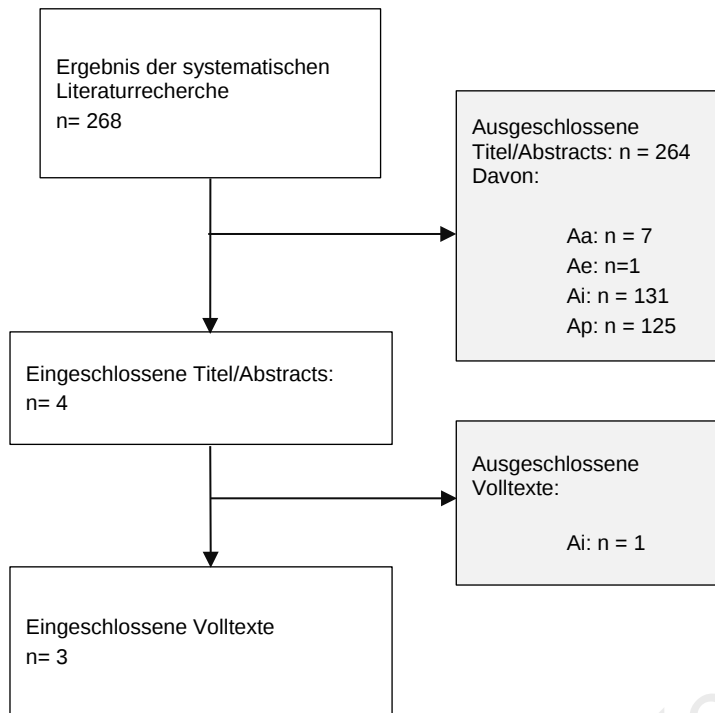
A2 (nicht englisch/deutsch): 3

Eingeschlossene Treffer gesamt: 268

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)

Aq schwache methodische Qualität



Systematische Recherche (03.05.2018, Suche nach aggregierter Evidenz)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Query	Treffer
#21	Search (#19 AND #20)	54
#20	Search systematic[sb]	361586
#19	Search (#6 AND #12 AND #17 AND #18)	414
#18	Search Triple therapy[tiab] OR triple-therapy[tiab] OR double therapy[tiab] OR double-therapy[tiab] OR double antiplatelet therapy[tiab] OR dual therapy[tiab] OR dual-therapy[tiab] OR dual antiplatelet therapy[tiab]	9655
#17	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16	124799
#16	Search "Anticoagulants"[Mesh]	73205
#15	Search Phenprocoumon[tiab] OR Warfarin[tiab] OR Dabigatran[tiab] OR Rivaroxaban[tiab] OR Apixaban[tiab] OR Edoxaban[tiab]	26227
#14	Search vitamin K antagonist*[tiab] OR non-vitamin K antagonist*[tiab] OR NOAC*[tiab] OR VKA*[tiab]	5923
#13	Search (anticoagulant*[tiab] OR anticoagulation[tiab])	80483
#12	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	169035
#11	Search antiplatelet*[tiab]	23460
#10	Search antithrombotic*[tiab]	15943
#9	Search clopidogrel[tiab] OR ticagrelor[tiab] OR prasugrel[tiab]	11886
#8	Search aspirin*[tiab]	45500
#7	Search "Platelet Aggregation Inhibitors" [Pharmacological Action]	131167
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	135778
#5	Search "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh]	46373

Nr.	Query	Treffer
#4	Search bare-metal stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab] OR BMS[tiab]	8030
#3	Search drug-eluting stent*[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR drug-coated stent*[tiab] OR drug coated stent*[tiab] OR DES[tiab]	28464
#2	Search PCI[tiab]	21200
#1	Search (((((percutaneous[tiab] OR coronary[tiab]) AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab])))	84213

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Query	Treffer
#20	#19 not "conference abstract":pt in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	32
#19	#6 and #12 and #17 and #18	281
#18	Triple therapy:ti,ab,kw or triple-therapy:ti,ab,kw or double therapy:ti,ab,kw or double-therapy:ti,ab,kw or double antiplatelet therapy:ti,ab,kw or dual therapy:ti,ab,kw or dual-therapy:ti,ab,kw or dual antiplatelet therapy:ti,ab,kw	97229
#17	#13 or #14 or #15 or #16	12686
#16	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4905
#15	Phenprocoumon:ti,ab,kw or Warfarin:ti,ab,kw or Dabigatran:ti,ab,kw or Rivaroxaban:ti,ab,kw or Apixaban:ti,ab,kw or Edoxaban:ti,ab,kw	4981
#14	vitamin K antagonist*:ti,ab,kw or non-vitamin K antagonist*:ti,ab,kw or NOAC*:ti,ab,kw or VKA*:ti,ab,kw	941
#13	anticoagulant*:ti,ab,kw or anticoagulation:ti,ab,kw	10363
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	16433
#11	antiplatelet*:ti,ab,kw	3809
#10	antithrombotic*:ti,ab,kw	1698
#9	clopidogrel:ti,ab,kw or ticagrelor:ti,ab,kw or prasugrel:ti,ab,kw	4310
#8	aspirin*:ti,ab,kw	10255
#7	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	3875
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	26159
#5	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	5334
#4	bare-metal stent*:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw	1767
#3	drug-eluting stent*:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or drug-coated stent*:ti,ab,kw or drug coated stent*:ti,ab,kw or DES:ti,ab,kw	9237
#2	PCI:ti,ab,kw	4857
#1	(percutaneous:ti,ab,kw or coronary:ti,ab,kw) and (intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw)	17185

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	54	32	86

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

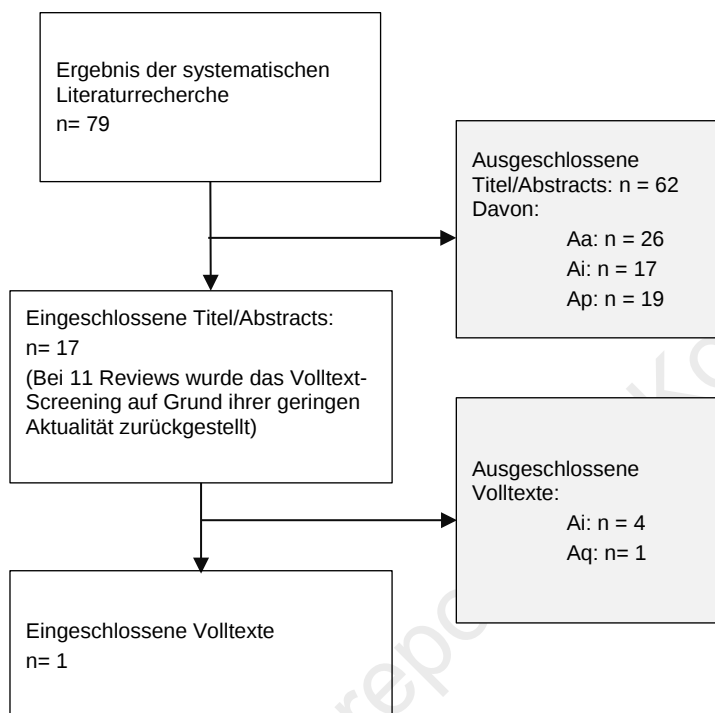
A1 (Dubletten in aggregierter Evidenz): 4

A2 (nicht englisch/deutsch): 3

Eingeschlossene Treffer gesamt: 79

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Im Volltext-Screening wurden die Übersichtsarbeiten in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. Auf die Extraktion und Bewertung der älteren Reviews wurde aus Gründen der Redundanz verzichtet.

Anhang 8.1.8 Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-8)

PICO-Frage

- P** Patienten mit Z.n. aortokoronarer Bypassoperation
I duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Clopidogrel/ Ticagrelor/Prasugrel)
C ASS
O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: Metaanalyse, systematische Reviews

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (07.11.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Systematische Recherche (07.11.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Query	Treffer
#11	Search #10 AND systematic[sb]	188
#10	Search #9 AND #3	3375
#9	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	165859
#8	Search antiplatelet*[tiab]	22503
#7	Search antithrombotic*[tiab]	15470
#6	Search clopidogrel[tiab] OR ticagrelor[tiab] OR prasugrel[tiab]	11426
#5	Search aspirin*[tiab]	44557
#4	Search "Platelet Aggregation Inhibitors" [Pharmacological Action]	129210
#3	Search (#1 OR #2)	66442
#2	Search ((Coronary[tiab] AND artery[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR (Aortocoronary[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR CABG[tiab])	47937
#1	Search "Coronary Artery Bypass"[Mesh]	49178

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Query	Treffer
#12	#11 not "conference abstract":pt in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	16
#11	#10 and #4	716
#10	#6 or #7 or #8 or #9	14716
#9	antiplatelet*:ti,ab,kw	3492
#8	antithrombotic*:ti,ab,kw	1592
#7	clopidogrel:ti,ab,kw or ticagrelor:ti,ab,kw or prasugrel:ti,ab,kw	4030
#6	Aspirin*:ti,kw,ab	9862
#5	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees	3781
#4	#1 or #2 or #3	9561
#3	aortocoronary:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	352
#2	coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	9469
#1	MeSH descriptor: [Coronary Artery Bypass] explode all trees	5613

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	188	16	204

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 12

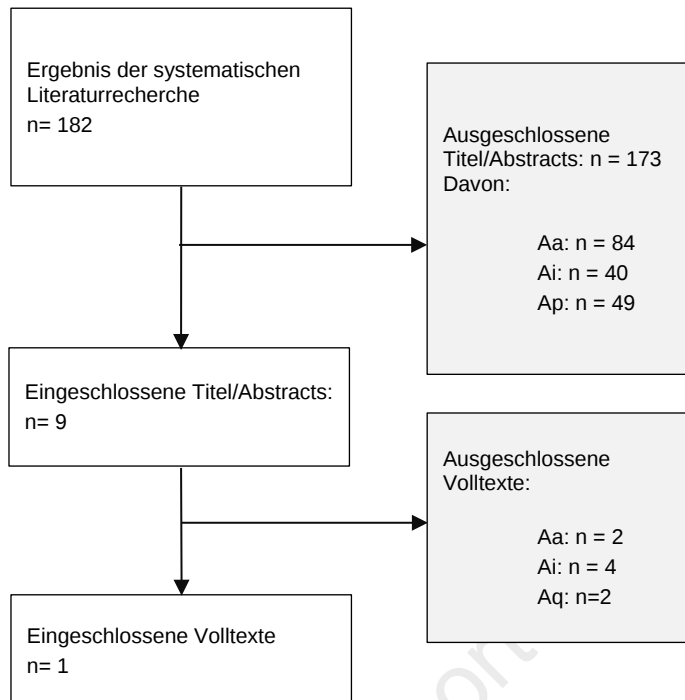
A2 (nicht englisch/deutsch): 10

Eingeschlossene Treffer gesamt: 182

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend
-------------------	-----------------------

E	Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Anhang 8.1.9 Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-9)

PICO-Frage

- P** Patienten mit Z.n. elektiver aortokoronarer Bypassoperation und Indikation zur OAK
I ASS plus OAK
C OAK
O Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen
 Studientyp: RCT, systematische Reviews, Metaanalysen
 Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (18.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer
 IQWiG: keine Treffer
 NICE: keine Treffer

Systematische Recherche (18.01.2018)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Query	Treffer
#16	Search (#15 NOT #14)	90
#15	Search (#13 AND ((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])))	96
#14	Search (#13 AND systematic[sb])	20
#13	Search (#5 AND #9 AND #12)	336
#12	Search (#10 OR #11)	66843
#11	Search (Coronary[tiab] AND artery[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR (Aortocoronary[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR CABG[tiab]	48294
#10	Search "Coronary Artery Bypass"[Mesh]	49412
#9	Search #6 or #7 or #8	64920
#8	Search "Aspirin"[Mesh]	41940
#7	Search aspirin*[tiab]	44930
#6	Search Acetylsalicylic Acid*[tiab]	8768
#5	Search #1 or #2 or #3 or #4	122787
#4	Search "Anticoagulants"[Mesh]	72141
#3	Search Phenprocoumon[tiab] OR Warfarin[tiab] OR Dabigatran[tiab] OR Rivaroxaban[tiab] OR Apixaban[tiab] OR Edoxaban[tiab]	25599
#2	Search (vitamin K antagonist*[tiab] OR non-vitamin K antagonist*[tiab] OR NO-AC*[tiab] OR VKA*[tiab])	5656
#1	Search anticoagulant*[tiab] OR anticoagulation[tiab]	78940

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Query	Treffer
#14	#13 not "conference abstract":pt in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	154
#13	#3 and #7 and #12	161
#12	#8 or #9 or #10 or #11	12267
#11	anticoagulant*:ti,kw,ab or anticoagulation*:ti,kw,ab	10043
#10	Phenprocoumon*:ti,kw,ab or Warfarin*:ti,kw,ab or Dabigatran*:ti,kw,ab or Rivaroxaban*:ti,kw,ab or Apixaban*:ti,kw,ab or Edoxaban*:ti,kw,ab	4735
#9	vitamin K antagonist*:ti,kw,ab or non-vitamin K antagonist*:ti,kw,ab or NOAC*:ti,kw,ab or VKA*:ti,kw,ab	843
#8	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4838
#7	#4 or #5 or #6	13921
#6	acetylsalicylic *:ti,kw,ab	7565
#5	aspirin*:ti,kw,ab	9929
#4	MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5030
#3	#1 or #2	10021
#2	(Coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) or (Aortocoronary:ti,ab,kw and Bypass*:ti,ab,kw) or CABG:ti,ab,kw	10007
#1	MeSH descriptor: [Coronary Artery Bypass] explode all trees	5632

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	20		20
RCTs	90	154	244
Gesamt			264

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

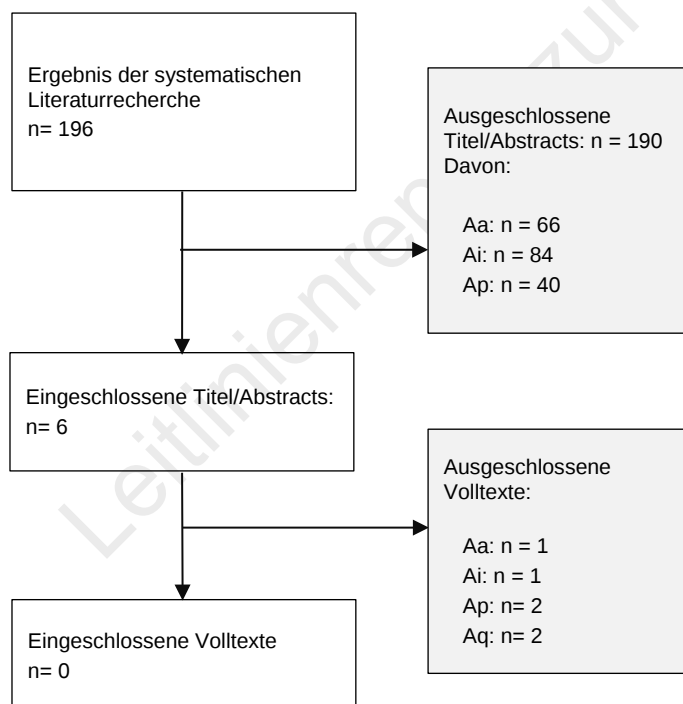
A1 (Dubletten): 62

A2 (nicht englisch/deutsch): 6

Eingeschlossene Treffer gesamt: 196

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Anhang 8.2 Lipidsenker

Anhang 8.2.1 Einleitender Text (7.2)

PICO-Frage

P Patienten mit chronischer KHK

- I Fibrate oder Anionenaustauscher
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: Metaanalysen, systematische Reviews

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (15.05.2018)

Cochrane Collaboration: 1 Treffer (Fibrate)

IQWiG: keine Treffer

NICE: 2 Treffer (Anionenaustauscher und Fibrate)

Anhang 8.2.2 Statine: Allgemeine Empfehlung für Patienten mit KHK (Empfehlung 7-10)

PICO-Frage

- P Patienten mit chronischer KHK
- I Statine
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: Metaanalysen, systematische Reviews

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (11.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: 1 Treffer

Anhang 8.2.3 Statine: Statin-Unverträglichkeit (Empfehlung 7-11)

Expertenkonsens ohne strukturierte oder systematische Recherche

Anhang 8.2.4 Statine: Herzinsuffizienz und KHK (Empfehlung 7-12)

PICO-Frage

- P Patienten mit chronischer KHK und Herzinsuffizienz
- I Statine
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: RCT

Sprache: englisch, deutsch

Systematische Recherche (26.07.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#35	Search (#34 AND ((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]))	474

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#34	Search #30 AND #33	1593
#33	Search #31 OR #32	197624
#32	Search "heart failure"[tiab] OR "cardiac failure" [tiab] OR "myocardial failure" [tiab] OR "heart insufficiency" [tiab] OR "cardiac insufficiency" [tiab] OR "myocardial insufficiency" [tiab] OR "heart decompensation" [tiab] OR "ventricular dysfunction"[tiab] OR "ventricular dilatation" [tiab] OR "ventricular enlargement" [tiab] OR "ventricular remodeling" [tiab] OR "ischemic cardiomyopathy" [tiab] OR "ischaemic cardiomyopathy" [tiab]	171632
#31	Search "Heart Failure"[Mesh]	102310
#30	Search #25 AND #29	23790
#29	Search #26 OR #27 OR #28	45315
#28	Search "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	25127
#27	Search inhibitor*[tiab] AND HMG-CoA[tiab] AND Reductase[tiab]	5157
#26	Search statin*[tiab]	35470
#25	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)	2336894
#24	Search CVD[tiab]	26010
#23	Search ((cardiovascular[tiab] OR cardio vascular[tiab] OR cardio-vascular[tiab]) AND (diseas*[tiab] OR dysfunction*[tiab] OR disorder*[tiab] OR insufficienc*[tiab] OR impairment[tiab]))	226605
#22	Search "Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2121512
#21	Search DES[tiab] OR BMS[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab]	31902
#20	Search percutaneous[tiab] AND coronary[tiab] AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab] OR revascularisation*[tiab])	31432
#19	Search coronary[tiab] AND (balloon[tiab] OR angioplast*[tiab])	28272
#18	Search (Coronary[tiab] AND artery[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR (Aortocoronary[tiab] AND Bypass*[tiab])OR CABG[tiab]	47389
#17	Search "Myocardial Revascularization"[Mesh]	85835
#16	Search myocardial infarct*[tiab] OR heart attack*[tiab]	176798
#15	Search Angina pectoris[tiab] OR stenocardia[tiab] OR angor pectoris[tiab]	20057
#14	Search (stable[tiab] OR unstable[tiab]) AND angina[tiab]	19313
#13	Search acute[tiab] AND coronary[tiab] AND Syndrome*[tiab]	27905
#12	Search IHD[tiab] OR SIHD[tiab]	4830
#11	Search CAD[tiab]	31067
#10	Search CHD[tiab]	21175
#9	Search coronary[tiab] AND (arteriosclero*[tiab] OR atherosclero*[tiab])	37705
#8	Search (coronary[tiab] AND (diseas*[tiab] OR dysfunction*[tiab] OR disorder*[tiab] OR insufficienc*[tiab] OR impairment[tiab]))	186000
#7	Search coronary[tiab] AND (stenos*[tiab] OR occlusion*[tiab])	50594
#6	Search ((ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])AND heart diseas*[tiab])	38051
#5	Search coronary [tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	60159
#4	Search myocardial[tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	73802
#3	Search ((myocardial[tiab]) AND diseas*[tiab])	88999
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh]	200095
#1	Search "Myocardial Ischemia"[Mesh]	392037

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#33	#32 not "conference abstract":pt in Trials	261
#32	#24 and #28 and #31	337
#31	#29 or #30	20173
#30	"heart failure":ti,ab,kw or "cardiac failure":ti,ab,kw or "myocardial failure":ti,ab,kw or "heart insufficiency":ti,ab,kw or "cardiac insufficiency":ti,ab,kw or "myocardial insufficiency":ti,ab,kw or "heart decompensation":ti,ab,kw or "ventricular dysfunction":ti,ab,kw or "ventricular dilatation":ti,ab,kw or "ventricular enlargement":ti,ab,kw or "ventricular remodeling":ti,ab,kw or "ischemic cardiomyopathy":ti,ab,kw or "ischaemic cardiomyopathy":ti,ab,kw	20163
#29	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6883
#28	#25 or #26 or #27	7397
#27	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees	3372
#26	Inhibitor*:ti,ab,kw and HMG-CoA:ti,ab,kw and reductase:ti,ab,kw	727
#25	statin*:ti,ab,kw	5952
#24	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	247018
#23	CVD:ti,ab,kw	2607
#22	cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardiovascular:ti,ab,kw and (diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw)	44578
#21	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	87639
#20	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrom*:ti,ab,kw	4383
#19	DES:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw	9060
#18	percutaneous:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw or revascularisation*:ti,ab,kw)	7034
#17	coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw or angioplast*:ti,ab,kw	8065
#16	aortocoronary:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	353
#15	coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	9341
#14	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9533
#13	angina pectoris:ti,ab,kw or stenocardia:ti,ab,kw or angor pectoris:ti,ab,kw	7466
#12	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack:ti,ab,kw	22777
#11	angina:ti,ab,kw and stable:ti,ab,kw or unstable:ti,ab,kw	6965
#10	IHD:ti,ab,kw or SIHD:ti,ab,kw	371
#9	CAD:ti,ab,kw	2670
#8	CHD:ti,ab,kw	2029
#7	coronary:ti,ab,kw and arteriosclero*:ti,ab,kw or atherosclero*:ti,ab,kw	7555
#6	coronary:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw	134310
#5	coronary:ti,ab,kw and stenosis*:ti,ab,kw or occlusion*:ti,ab,kw	10751
#4	coronary:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12603
#3	myocardial:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12272
#2	myocardial:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw	13204
#1	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	24748

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	474	261	735

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

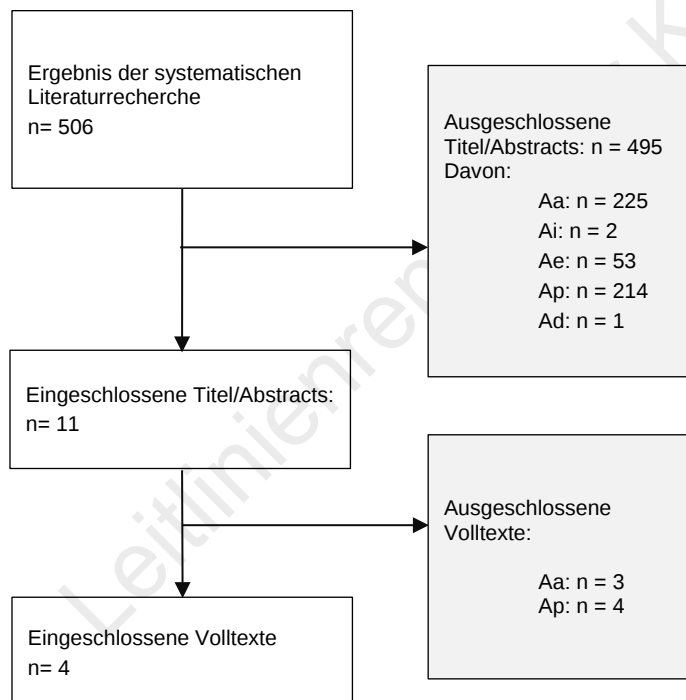
A1 (Dubletten): 199

A2 (nicht englisch/deutsch): 30

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 506

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Anhang 8.2.5 Strategien der Lipidsenkung: Strategie der festen Dosis (Empfehlung 7-13)

Expertenkonsens ohne strukturierte oder systematische Recherche

Anhang 8.2.6 Strategien der Lipidsenkung: Zielwertstrategie (Empfehlung 7-14)

Expertenkonsens ohne strukturierte oder systematische Recherche

Anhang 8.2.7 Strategien der Lipidsenkung: Ezetimib (Empfehlung 7-15)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
I Ezetimib plus Statin
C Placebo plus Statin
O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen, RCT

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche (23.05.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 1 Treffer

NICE: keine Treffer

Die Leitliniengruppe schätzte die Bewertung des IQWiG nicht als ausreichend aktuell ein (IQWiG-Bericht vom 18.07.2011, Nr.90, Ezetimib bei Hypercholesterinämie).

Systematische Recherche (23.05.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Query	Treffer
#32	Search (#31 NOT #30)	499
#31	Search #29 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]))	544
#30	Search #29 AND systematic[sb]	84
#29	Search #25 AND #28	1377
#28	Search #26 OR #27	2690
#27	Search Ezetimib[MeSH Terms]	1686
#26	Search Ezetimib*[tiab]	2382
#25	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)	2326735
#24	Search CVD[tiab]	25484
#23	Search (cardiovascular[tiab] OR cardio vascular[tiab] OR cardio-vascular[tiab]) AND (diseas*[tiab] OR dysfunction*[tiab] OR disorder*[tiab] OR insufficiency*[tiab] OR impairment[tiab])	223300
#22	Search "Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2108251
#21	Search DES[tiab] OR BMS[tiab] OR drug eluting stent*[tiab] OR bare metal stent*[tiab]	37391
#20	Search percutaneous[tiab] AND coronary[tiab] AND (intervention*[tiab] OR revascularization*[tiab] OR revascularisation*[tiab])	30803
#19	Search coronary[tiab] AND (balloon[tiab] OR angioplast*[tiab])	28126
#18	Search (Coronary[tiab] AND artery[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR (Aortocoronary[tiab] AND Bypass*[tiab]) OR CABG[tiab]	47101
#17	Search "Myocardial Revascularization"[Mesh]	85509
#16	Search myocardial infarct*[tiab] OR heart attack*[tiab]	175372
#15	Search Angina pectoris[tiab] OR stenocardia[tiab] OR angor pectoris[tiab]	19995

Nr.	Query	Treffer
#14	Search (stable[tiab] OR unstable[tiab]) AND angina[tiab]	19211
#13	Search acute[tiab] AND coronary[tiab] AND Syndrome*[tiab]	27529
#12	Search IHD[tiab] OR SIHD[tiab]	4797
#11	Search CAD[tiab]	30624
#10	Search CHD[tiab]	20962
#9	Search coronary[tiab] AND (arteriosclero*[tiab] OR atherosclero*[tiab])	37396
#8	Search coronary[tiab] AND (diseas*[tiab] OR dysfunction*[tiab] OR disorder*[tiab] OR insufficienc*[tiab] OR impairment[tiab])	184402
#7	Search coronary[tiab] AND (stenos*[tiab] OR occlusion*[tiab])	50247
#6	Search (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])AND heart diseas*[tiab]	37776
#5	Search coronary [tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	59737
#4	Search myocardial[tiab] and (ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab])	73263
#3	Search myocardial[tiab] AND diseas*[tiab]	88093
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh]	199071
#1	Search "Myocardial Ischemia"[Mesh]	389925

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Query	Treffer
#27	#26 not "conference abstract":pt in Other Reviews, Trials and Technology Assessments	537
#26	#24 and #25	630
#25	Ezetimib*:ti,ab,kw	947
#24	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	242669
#23	CVD:ti,ab,kw	2541
#22	cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardiovascular:ti,ab,kw and (diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw)	42002
#21	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	87088
#20	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrom*:ti,ab,kw	4319
#19	DES:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw	9316
#18	percutaneous:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw or revascularisation*:ti,ab,kw)	6916
#17	coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw or angioplast*:ti,ab,kw	8019
#16	aortocoronary:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	349
#15	coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw	9238
#14	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9492
#13	angina pectoris:ti,ab,kw or stenocardia:ti,ab,kw or angor pectoris:ti,ab,kw	7104
#12	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack:ti,ab,kw	22579
#11	angina:ti,ab,kw and stable:ti,ab,kw or unstable:ti,ab,kw	6946
#10	IHD:ti,ab,kw or SIHD:ti,ab,kw	370
#9	CAD:ti,ab,kw	2613
#8	CHD:ti,ab,kw	1998
#7	"coronary":ti,ab,kw and arteriosclero*:ti,ab,kw or atherosclero*:ti,ab,kw	7405

Nr.	Query	Treffer
#6	coronary:ti,ab,kw and diseases*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw	131355
#5	coronary:ti,ab,kw and stenosis*:ti,ab,kw or occlusion*:ti,ab,kw	10470
#4	coronary:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12110
#3	myocardial:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12051
#2	myocardial:ti,ab,kw and diseases*:ti,ab,kw	12880
#1	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	24581

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	84	5	89
RCTs	499	532	1031
Gesamt			1120

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

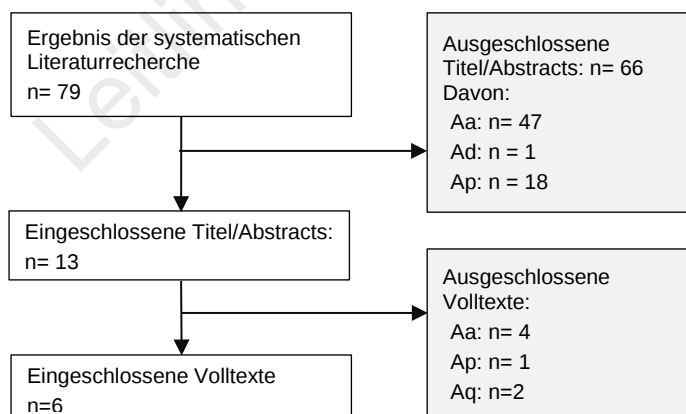
A1 (Dubletten): 309

A2 (nicht englisch/deutsch): 31

Eingeschlossene Treffer gesamt: 780, davon 79 aggregierte Evidenz und 701 RCTs

Flowchart aggregierte Evidenz: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	E	Fragestellung passend Studientyp passend
Ausschluss	A	Aa Population nicht passend Ai Intervention/ Kontrollintervention nicht passend Ae Endpunkte nicht passend Ap Publikationstyp nicht passend Ad Doppelpublikation oder nicht erhältlich Az falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.) Aq schwache methodische Qualität

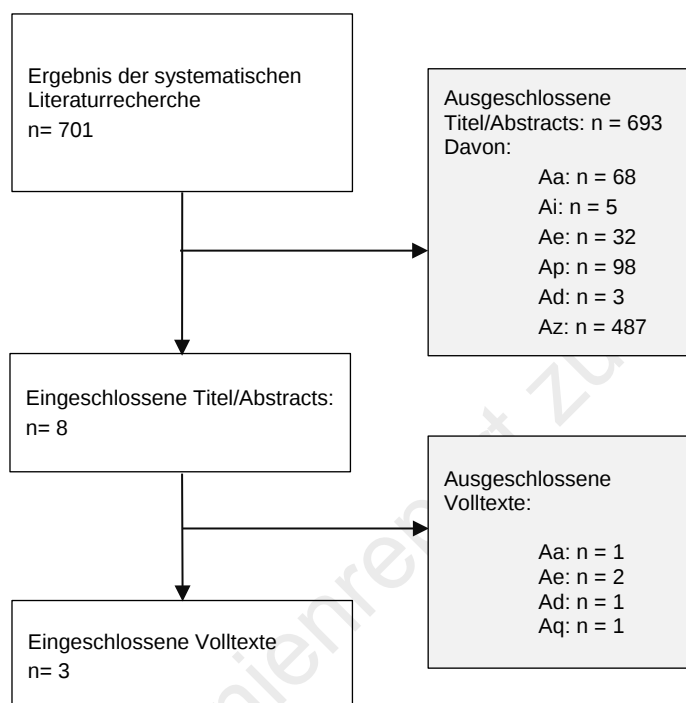


Unter den in das Volltext-Screening eingeschlossenen systematischen Reviews untersuchte eine Arbeit ausschließlich unerwünschte Wirkungen unter Ezetimib. Trotz moderater methodischer Qualität wurde dieser Review extrahiert. Außerdem wurden fünf weitere Reviews eingeschlossen, welche den Effekt von Ezetimib auf klinische kardiovaskuläre Endpunkte prüften. Ihre Extraktion erfolgte abhängig von ihrer methodischen Qualität und Akтуа-

lität. Da drei aktuelle und methodisch hochwertige Reviews keine abweichenden Inhalte zeigten, wurden diese für die qualitative Synthese herangezogen und auf die Extraktion der beiden anderen Reviews aus Gründen der Redundanz verzichtet.

Flowchart RCT: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Das Screening der Literatur erfolgte in 2 Schritten: Zunächst wurde die aggregierte Evidenz geprüft, anschließend wurde im Titel/Abstract Screening nach RCT gesucht, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den extrahierten Reviews erfasst werden konnten. Ältere RCT, die innerhalb des Suchzeitraums der extrahierten Reviews publiziert worden waren, wurden mit Az im Titel/Abstract Screening ausgeschlossen (Publikation früher als 01.01.2015). Da alle Metaanalysen deutlich von IMPROVE-IT dominiert wurden, entschieden wir auf Grund der großen Relevanz dieser Studie sie separat zu extrahieren, obwohl sie in den Metaanalysen eingeschlossen war.

Anhang 8.2.8 PCSK-9-Inhibitoren (Empfehlung 7-16)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
- I PCSK-9-Inhibitor plus Statin
- C Placebo plus Statin plus Non-Statine bei nicht ausreichender LDL-Senkung (z.B. Ezetimib)
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen, RCT

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (24.03.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: 2 Treffer

NICE: 2 Treffer

Auf Grund der hohen Dynamik in der Erprobung der PCSK-9-Inhibitoren wurden die Bewertungen von IQWiG und NICE nicht als ausreichend aktuell eingeschätzt (IQWiG-Bericht zu Evolocumab vom 11.12.2015 bzw. zu Alirocumab vom 11.02.2016, HTA-Berichte von NICE vom 22.06.2016 zu Evolocumab und Alirocumab).

Ein am 28.04.2017 publizierter Cochrane Review zu PCSK9-Inhibitoren wurde nachträglich aufgenommen und extrahiert.

Systematische Recherche (24.03.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#37	#36 NOT #35 (RCTs)	124
#36	(#34 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])))	144
#35	#34 AND systematic[sb] (AGGREGIERTE EVIDENZ)	40
#34	#25 AND #33	820
#33	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	1750
#32	Alirocumab[TIAB]	188
#31	Evolocumab[TIAB]	188
#30	PCSK9[TIAB]	1549
#29	"alirocumab" [Supplementary Concept]	113
#28	"AMG 145" [Supplementary Concept]	112
#27	"PCSK9 protein, human" [Supplementary Concept]	846
#26	"Proprotein Convertase 9"[Mesh]	933
#25	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2310947
#24	CVD[TIAB]	25003
#23	((cardiovascular[TIAB] OR cardio vascular[TIAB] OR cardio-vascular[TIAB]) AND (diseas*[TIAB] OR dysfunction*[TIAB] OR disorder*[TIAB] OR insufficienc*[TIAB] OR impairment[TIAB]))	220120
#22	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2095754
#21	DES[TIAB] OR BMS[TIAB] OR drug eluting stent*[TIAB] OR bare metal stent*[TIAB]	36708
#20	percutaneous[TIAB] AND coronary[TIAB] AND (intervention*[TIAB] OR revascularization*[TIAB] OR revascularisation*[TIAB])	30332
#19	coronary[TIAB] AND (balloon[TIAB] OR angioplast*[TIAB])	27982
#18	(Coronary[TIAB] AND artery[TIAB] AND Bypass*[TIAB]) OR (Aortocoronary[TIAB] AND Bypass*[TIAB])OR CABG[TIAB]	46798
#17	"Myocardial Revascularization"[Mesh]	85143
#16	myocardial infarct*[TIAB] OR heart attack*[TIAB]	174002
#15	Angina pectoris[TIAB] OR stenocardia[TIAB] OR angor pectoris[TIAB]	19940
#14	(stable[TIAB] OR unstable[TIAB]) AND angina[TIAB]	19093

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	acute[TIAB] AND coronary[TIAB] AND Syndrome*[TIAB]	27141
#12	IHD[TIAB] OR SIHD[TIAB]	4753
#11	CAD[TIAB]	30178
#10	CHD[Title/Abstract]	20735
#9	coronary[TIAB] AND (arteriosclero*[TIAB] OR atherosclero*[TIAB])	37090
#8	(coronary[TIAB] AND (diseas*[TIAB] OR dysfunction*[TIAB] OR disorder*[TIAB] OR insufficienc*[TIAB] OR impairment[TIAB]))	182898
#7	coronary[TIAB] AND (stenos*[TIAB] OR occlusion*[TIAB])	49919
#6	(ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])AND heart diseas*[TIAB]	37495
#5	coronary [TIAB] and (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	59331
#4	myocardial[TIAB] and (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	72700
#3	(myocardial[Title/Abstract]) AND diseas*[Title/Abstract]	87184
#2	"Coronary Disease"[Mesh]	198103
#1	"Myocardial Ischemia"[Mesh]	388000

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#29	#28 and #24	163
#28	#25 or #26 or #27	279
#27	Alirocumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#26	Evolocumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
#25	PCSK9:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	231
#24	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	235618
#23	CVD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2447
#22	cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardiovascular:ti,ab,kw and (diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw)	40735
#21	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	86646
#20	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4156
#19	DES:ti,ab,kw or drug eluting stent*:ti,ab,kw or BMS:ti,ab,kw or bare metal stent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4906
#18	percutaneous:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and (Intervention*:ti,ab,kw or revascularization*:ti,ab,kw or revascularisation*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	6686
#17	coronary:ti,ab,kw and balloon:ti,ab,kw or angioplast*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7925
#16	aortocoronary:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	349
#15	coronary:ti,ab,kw and artery:ti,ab,kw and bypass*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9107
#14	MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] explode all trees	9441
#13	angina pectoris:ti,ab,kw or stenocardia:ti,ab,kw or angor pectoris:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7013
#12	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22806
#11	angina:ti,ab,kw and stable:ti,ab,kw or unstable:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6831
#10	IHD:ti,ab,kw or SIHD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	358

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	CAD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2535
#8	CHD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1947
#7	"coronary":ti,ab,kw and arteriosclero*:ti,ab,kw or atherosclero*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7222
#6	coronary:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128410
#5	coronary:ti,ab,kw and stenosis*:ti,ab,kw or occlusion*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10181
#4	coronary:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11839
#3	myocardial:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11823
#2	myocardial:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12598
#1	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	24444

Übersicht der eingeschlossenen Treffer (Publikationstyp entsprechend Datenbankabfrage)

	Medline	Cochrane-Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	88	23	111
RCTs	124	162	286
			327

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 68

A2 (nicht englisch/deutsch): 6

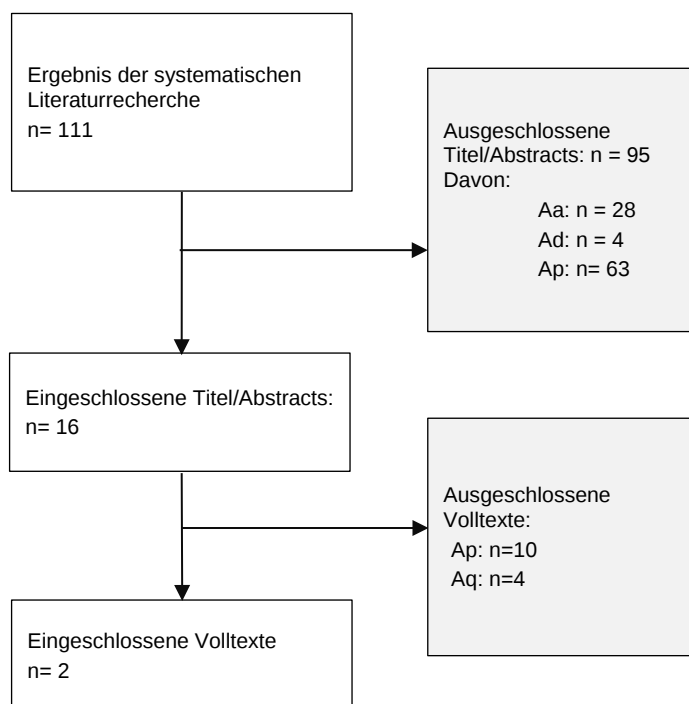
Treffer gesamt: 253

Übersicht der eingeschlossenen Treffer (Publikationstyp händisch sortiert)

	Medline	Cochrane-Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	88	23	111
RCTs	70	72	142
	158	95	253

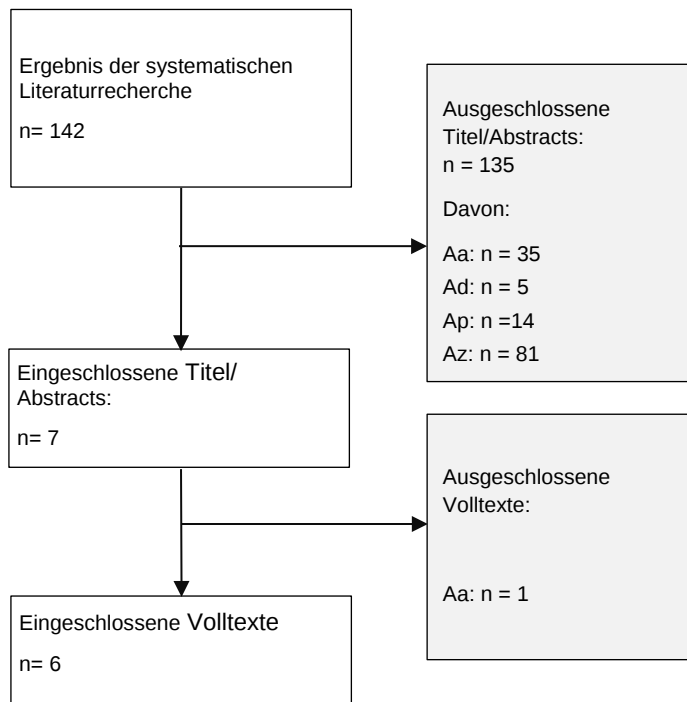
Flowchart aggregierte Evidenz: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Flowchart RCT: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend	
	Studientyp passend	
Ausschluss	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Das Screening der Literatur erfolgte in 2 Schritten: Zunächst wurde die aggregierte Evidenz geprüft, anschließend wurde im Titel/Abstract Screening nach RCT gesucht, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den extrahierten Reviews erfasst werden konnten. Ältere RCT, die innerhalb des Suchzeitraums der extrahierten Reviews publiziert worden waren, wurden mit Az im Titel/Abstract Screening ausgeschlossen (Publikation früher als 01.01.2015).

In die qualitative Synthese wurden zusätzlich zwei selektiv recherchierte RCT einbezogen: ein RCT zu Patienten mit Lipidapherese [35] und eine Substudie zu Fourier, die erst nach Abschluss der systematischen Recherche publiziert wurde [36].

Anhang 8.2.9 Lipidapherese (Kapitel 7.2.5)

PICO-Frage

- P** Patienten mit stabiler KHK und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie/ nicht-familiärer Hypercholesterinämie (keine Patienten mit homozygoter Hypercholesterinämie)
- I** Lipidapherese zusätzlich zur lipidsenkenden Standardtherapie
- C** lipidsenkende medikamentöse Therapie
- O** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen (falls keine Studien identifizierbar, auch angiographische Endpunkte oder funktionelle Parameter aus Belastungstests)

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen, RCT, kontrollierte nicht randomisierte Studien

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (25.10.2017)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Systematische Recherche (25.10.2017)

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#28	#27 NOT #26 (RCTs)	85

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#27	(#25 AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])))	88
#26	#25 AND systematic[sb] (AGGREGIERTE EVIDENZ)	26
#25	#24 AND #20	645
#24	#21 OR #22 OR #23	1173
#23	lipoprotein apheresis[Title/Abstract]	476
#22	LDL apheresis[Title/Abstract]	829
#21	lipid apheresis[Title/Abstract]	96
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2319526
#19	CVD[TIAB]	26683
#18	((cardiovascular[TIAB] OR cardio vascular[TIAB] OR cardio-vascular[TIAB]) AND (diseas*[TIAB] OR dysfunction*[TIAB] OR disorder*[TIAB] OR insufficienc*[TIAB] OR impairment[TIAB]))	230949
#17	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2142508
#16	myocardial infarct*[TIAB] OR heart attack*[TIAB]	178742
#15	Angina pectoris[TIAB] OR stenocardia[TIAB] OR angor pectoris[TIAB]	20158
#14	(stable[TIAB] OR unstable[TIAB]) AND angina[TIAB]	19472
#13	acute[TIAB] AND coronary[TIAB] AND Syndrome*[TIAB]	28457
#12	IHD[TIAB] OR SIHD[TIAB]	4901
#11	CAD[TIAB]	31707
#10	CHD[Title/Abstract]	21513
#9	coronary[TIAB] AND (arteriosclero*[TIAB] OR atherosclero*[TIAB])	38106
#8	(coronary[TIAB] AND (diseas*[TIAB] OR dysfunction*[TIAB] OR disorder*[TIAB] OR insufficienc*[TIAB] OR impairment[TIAB]))	188185
#7	coronary[TIAB] AND (stenos*[TIAB] OR occlusion*[TIAB])	51082
#6	(ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])AND heart diseas*[TIAB]	38488
#5	coronary [TIAB] and (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	60763
#4	myocardial[TIAB] and (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	74589
#3	(myocardial[Title/Abstract]) AND diseas*[Title/Abstract]	90270
#2	"Coronary Disease"[Mesh]	201539
#1	"Myocardial Ischemia"[Mesh]	395200

Datenbanken der Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#22 and #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	94
#22	#19 or #20 or #21	135
#21	LDL apheresis:ti,ab,kw	122
#20	Lipoprotein apheresis:ti,ab,kw	111
#19	Lipid apheresis:ti,ab,kw	59
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	243734
#17	CVD:ti,ab,kw	2725
#16	cardiovascular:ti,ab,kw or cardio vascular:ti,ab,kw or cardiovascular:ti,ab,kw and (diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw)	45630
#15	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	88689

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	acute:ti,ab,kw and coronary:ti,ab,kw and syndrom*:ti,ab,kw	4509
#13	angina pectoris:ti,ab,kw	7490
#12	myocardial infarct*:ti,ab,kw or heart attack:ti,ab,kw	23187
#11	angina:ti,ab,kw and stable:ti,ab,kw or unstable:ti,ab,kw	7054
#10	IHD:ti,ab,kw or SIHD:ti,ab,kw	378
#9	CAD:ti,ab,kw	2754
#8	CHD:ti,ab,kw	2068
#7	"coronary":ti,ab,kw and arteriosclero*:ti,ab,kw or atherosclero*:ti,ab,kw	7715
#6	coronary:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw or dysfunction*:ti,ab,kw or disorder*:ti,ab,kw or insufficiency*:ti,ab,kw	137005
#5	coronary:ti,ab,kw and stenosis*:ti,ab,kw or occlusion*:ti,ab,kw	11077
#4	coronary:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12825
#3	myocardial:ti,ab,kw and ischemi*:ti,ab,kw or ischaemi*:ti,ab,kw	12478
#2	myocardial:ti,ab,kw and diseas*:ti,ab,kw	13443
#1	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	24971

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane-Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	26	1	27
RCTs	85	93	178
			205

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

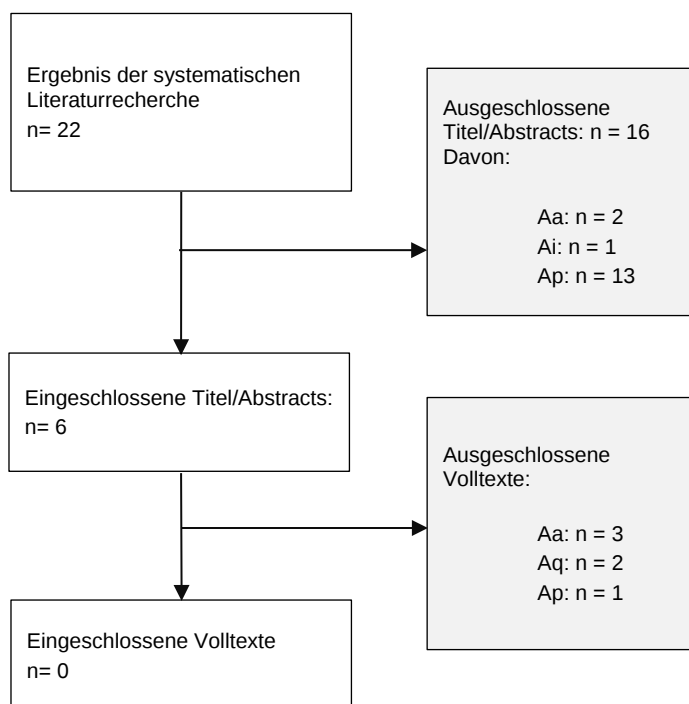
A1 (Dubletten): 50

A2 (nicht englisch/deutsch): 5

Treffer gesamt: 150

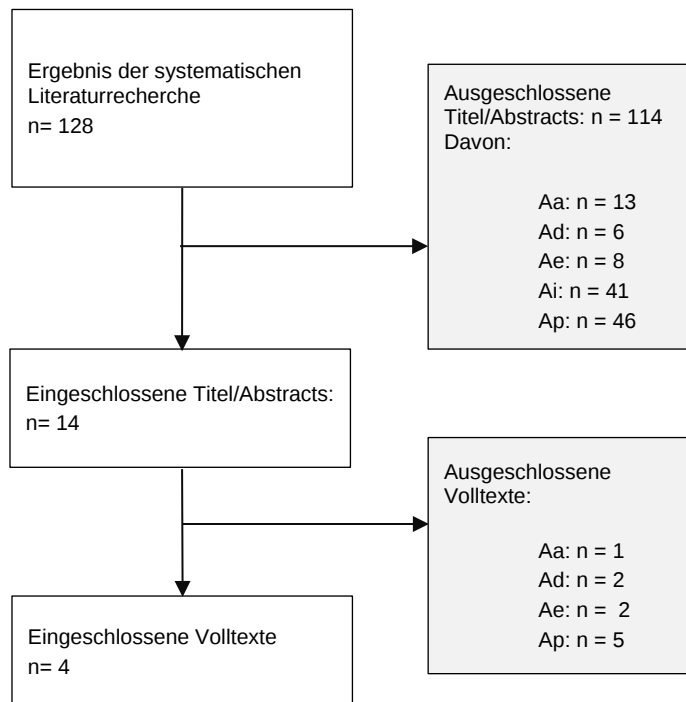
Flowchart aggregierte Evidenz: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Flowchart aggregierte Evidenz: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse

Einschluss	Fragestellung passend	
	Studientyp passend	
Ausschluss	Aa	Population nicht passend
	Ai	Intervention/ Kontrollintervention nicht passend
	Ae	Endpunkte nicht passend
	Ap	Publikationstyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	Az	falscher Zeitraum (Zeitraum zu weit zurückliegend o.ä.)
	Aq	schwache methodische Qualität



Es wurden keine kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten identifiziert (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität). Wir schlossen in die qualitative Analyse deshalb auch Studien ein, welche angiographische Endpunkte oder funktionelle Parameter aus Belastungstests untersuchten. Insgesamt wurden zwei RCT und zwei nicht randomisierte kontrollierte Studien extrahiert und methodisch bewertet.

Anhang 8.3 Betarezeptorenblocker (Empfehlung 7-17)

PICO-Frage

- P1 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und LV-EF > 40%
- P2 Patienten mit stabiler KHK und LV-EF > 40%
- I Betablocker
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (05.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: 2 Treffer (je 1 Treffer zu P1 und P2)

Der Surveillance Report der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt [37] identifizierte eine Metaanalyse von Bangalore et al. [38] als relevante neue Evidenz, die eine Aktualisierung des NICE-Reviews erforderlich mache. In unsere qualitative Analyse wird sowohl der NICE-Review als auch die Metaanalyse von Bangalore einbezogen.

Anhang 8.4 Hemmer des RAA-Systems

Anhang 8.4.1 ACE-Hemmer (Kapitel 7.4.1)

PICO-Frage

- P1 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und LV-EF > 40%
- P2 Patienten mit stabiler KHK und LV-EF > 40%
- I ACE-Hemmer
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (05.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: 2 Treffer (je 1 Treffer zu P1 und P2)

Anhang 8.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten (Kapitel 7.4.2)

PICO-Frage

- P1 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und LV-EF > 40%
- P2 Patienten mit stabiler KHK und LV-EF > 40%
- I AT1-Rezeptorantagonisten
- C Placebo oder ACE-Hemmer
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (05.01.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: 2 Treffer (je 1 Treffer zu P1 und P2)

Anhang 8.4.3 Aldosteronantagonisten (Kapitel 7.4.3)

PICO-Frage

- P Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und LV-EF > 40%
- I Aldosteronantagonisten
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (30.05.2018)

Cochrane Collaboration: keine Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: keine Treffer

Anhang 8.5 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Empfehlung 7-19)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
- I Betablocker, Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin, Ivabradin
- C andere antianginöse Therapie
- O Häufigkeit von Angina pectoris Anfällen, Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (05.01.2018)

Cochrane Collaboration: 1 Treffer (Vergleich Ranolazin mit Betablockern/ Ivabradin)

IQWiG: keine Treffer

NICE: 2 Treffer (Vergleich Betablocker mit Kalziumkanalblockern; Vergleich Ivabradin mit Betablockern/ Kalziumkanalblockern)

Der Surveillance Report der NICE-Guideline Stable Angina [39] identifizierte die SIGNIFY-Studie [40] als relevante neue Evidenz. Diese Studie wird deshalb in unsere qualitative Synthese miteinbezogen. Außerdem wird eine selektiv recherchierte Metaanalyse zu langwirksamen Nitraten herangezogen [41]. Auf Grund der fehlenden Daten zu den eingeschlossenen RCT erfolgte eine Extraktion und methodische Bewertung der Primärstudien durch das ÄZQ.

Anhang 8.6 Weitere Maßnahmen

Anhang 8.6.1 Gripeschutzimpfung (Empfehlung 7-20)

Selektive Recherche nach epidemiologischen Studien.

Anhang 8.6.1 Alternative Therapien (Empfehlung 7-21)

PICO-Frage

- P Patienten mit stabiler KHK
- I Omega-3-Fettsäuren
- C Placebo
- O Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, unerwünschte Wirkungen

Studientyp: systematische Reviews, Metaanalysen

Sprache: englisch, deutsch

Strukturierte Suche nach aggregierter Evidenz (15.05.2018)

Suchbegriffe bei Cochrane: (fatty acid* OR omega*) AND cardiovascular*

Cochrane Collaboration: 1 Treffer

IQWiG: keine Treffer

NICE: 1 Treffer

Auf Grund seiner größeren Aktualität wird nur der NICE-Review (2014) herangezogen und auf die Extraktion des Cochrane-Reviews (2009) verzichtet.

Anhang 9 Kapitel 7 Medikamentöse Therapie – Evidenztabelle

Anhang 9.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Anhang 9.1.1 Stabile KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-1)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373(9678): 1849–1860.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: nicht berichtet Einschlusskriterien (Sekundärprävention): - Studientyp: RCT - Intervention: ASS - Kontrolle: Placebo - Z.n. Myokardinfarkt/ Apoplex/TIA - Bereitstellung von Individualdaten Endpunkte: CV-Ereignisse: CV-Mortalität, Apoplex, Myokardinfarkt Gesamt mortalität schwerwiegende Blutung Body of Evidence (Sekundärprävention): 16 RCT mit ca. 17000 Patienten, davon 6 RCT mit 10859 Patienten nach Myokardinfarkt und 10 RCT mit 6170 Patienten nach Apoplex/TIA	'Baseline Patientencharakteristika (Z.n. Myokardinfarkt): Altersdurchschnitt 56 Jahre, Männer 90% Effektivität (Z.n. Myokardinfarkt, ASS vs Placebo): Kompositendpunkt: 6,6% vs 8,3%/Jahr, RR 0,71, 95%CI 0,60-0,83 Myokardinfarkt: 2,2% vs 3,1%/Jahr, RR 0,71, 95%CI 0,60-0,83 Apoplex (ischämisch oder hämorrhagisch): 0,57% vs 0,76%, p=0,08 CV-Mortalität: 3,9% vs 4,5%/Jahr, RR 0,87, 95% CI 0,77–0,99, p=0,03 Gesamt mortalität: nicht separat berichtet für Z.n. Myokardinfarkt Sicherheit (Z.n. Myokardinfarkt, ASS vs Placebo): hämorrhagischer Apoplex: sehr wenige Ereignisse (3 vs 4) Micristin ist der einzige RCT bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt, der gastrointestinale Blutungen berichtet (3 vs 3) Effektivität/ Sicherheit bei Patienten mit Z.n. Apoplex oder TIA: Gesamt mortalität: RR 0,90, 95%CI 0,82-0,99, p=0,02 (S.6) hämorrhagischer Apoplex: 0,32% vs 0,14%/Jahr, RR 1,90 (95%CI 1,06-3,44) Apoplex (ischämisch oder hämorrhagisch): 3,9% vs 4,7%, RR 0,83, 95%CI 0,72-0,96 Gastrointestinale Blutungen: 0,25% vs 0,06%/Jahr, RR 2,69 (95%CI 1,25-5,76). Keine signifikante Heterogenität zu der Blutungsrate in den RCT der Primärprävention.	Die Recherche ergab 2009 keine neuen RCT bei kardiovaskulären Patienten im Vergleich zu 2002 (S.3) Fokus bei Baigent 2009 liegt auf der Primärprävention. Extraktion v.a. erfolgt zu ASS bei Z.n. Myokardinfarkt, evtl. ergänzt durch Daten zu Patienten mit Z.n. Apoplex/TIA. Die Ergebnisse der Metaanalyse zu Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt werden überwiegend im Anhang berichtet. Schwere Blutungen: tödliche Blutungen oder Blutungen mit Transfusionsbedarf	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT auf Basis von Individualdaten AMSTAR 4/11 y-ca-ca-y-n-y-n-y-n Keine Angaben zur Literatursuche. Die bei Baigent 2002 fehlenden Patientencharakteristika werden hier berichtet. Keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien berichtet. Sponsor der Primärstudien nicht berichtet.
Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 09/1997 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Thrombozytenaggregationshemmer - Kontrolle: Placebo oder Thrombozytenaggregationshemmer Endpunkte: CV-Ereignisse: CV-Mortalität, Apoplex, Myokardinfarkt	'Effektivität bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt über eine durchschnittliche Behandlungszeit von ca. 2 Jahren (für alle Endpunkte signifikant): CV-Ereignis: 13,5% vs 17,0%, 36 weniger von 1000 (SEM 5) nicht-fataler Myokardinfarkt: 4,7% vs 6,5%, 18 weniger von 1000 (SEM 3) CV-Mortalität: 8,0% vs 9,4%, 14 weniger von 1000 (SEM 4) nicht-fataler Apoplex (ischämisch oder hämorrhagisch): 0,9% vs 1,4%, 5 weniger von 1000 (SEM 1) Gesamt mortalität: 9,2% vs 10,3%, 12 weniger von 1000 (SEM 5) Sicherheit bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt: hämorrhagischer Schlaganfälle (fatal oder nicht-fatal): Sehr geringe Ereigniszahlen (11/5476 = 0,20% vs 14/5507 = 0,25%)	Todesfälle unbekannter Ursache werden zu CV-Todesfällen dazugezählt. Schwere Blutung: Notwendigkeit einer stationären Therapie oder Transfusion (S.2) oder tödlich (S.6) Nur die Hälfte der in die Metaanalyse eingeschlossenen RCT prüft eine ASS-Monotherapie bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt. Bei Patienten mit stabiler KHK prüfen sogar nur 2 von 7 RCT eine ASS-Monotherapie.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT Überwiegend Individualdaten bei Z.n. Myokardinfarkt AMSTAR 3/11 y-ca-n-y-n-n-n-y-n Literatursuche umfangreich bezüglich der genutzten Da-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
risk patients. Br. Med J 2002;324(7329):71–86.	Gesamtmortalität schwere Blutungen Body of Evidence (Thrombozytenaggregationshemmer vs Placebo): - 12 RCT mit 18788 Patienten nach Myokardinfarkt, durchschnittliche Dauer von 27 Monaten, darunter 6 RCT mit einem Vergleich ASS vs Placebo (andere Interventionen: ASS plus Dipyridamol, Dipyridamol, Sulfinpyrazone) - 7 RCT mit 2920 Patienten mit stabiler KHK, darunter 2 RCT mit einem Vergleich ASS vs Placebo	Bei der Gesamtgruppe der kardiovaskulär vorerkrankten Patienten OR 1,22 (SEM 0,10), entsprechend 0,65% vs 0,54%. <i>Extrakranielle Blutungen</i> wurden selten systematisch berichtet. Deshalb für diesen Endpunkt nur Einschluss von 1340 Patienten (von insgesamt 18788). Sehr geringe Ereigniszahlen: 3/672 vs 3/668. Bei der Gesamtgruppe der kardiovaskulär vorerkrankten Patienten OR 1,6 (SEM 0,1), entsprechend 1,13% vs 0,71%. Aus der relativen Risikozunahme wurde eine absolute Risikozunahme von 1 von 1000/ Jahr abgeschätzt. Effektivität bei Patienten mit stabiler KHK über eine durchschnittliche Behandlungszeit von ca. 2 Jahren: CV-Ereignisse: 9,9% vs 14,1%, 33 weniger von 1000 (SEM 9)		tenbanken, aber keine Suchbegriffe berichtet. Keine Patientencharakteristika berichtet. Keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien berichtet. Sponsor der Primärstudien nicht berichtet.
Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. Br Med J 1974;1(5905):436-40.	CARDIFF-I Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Wales Zeitraum (Einschluss von Patienten): 02/1971 - 07/1973 Follow-up: 13 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu 300mg ASS oder Placebo Population: 1239 Patienten Einschlusskriterien: - Alter < 65 Jahre (keine Altersbeschränkung ab 1972) - bestätigter Myokardinfarkt (bis 6 Monate ab 1972) Ausschlusskriterien (Auswahl): - OAK - Ulcus ventriculi/ duodeni primärer Endpunkt: Gesamtmortalität	Baseline Patientencharakteristika: Alter 55 Jahre, Männer 100% Bei 50% Studieneinschluss < 6 Wochen nach Myokardinfarkt. Gesamtmortalität: (ASS vs Placebo) 8,3% vs 10,9%, nicht signifikant Sicherheit: (ASS vs Placebo) Abbruch wg UAW: 3,6% vs 3,2% Keine gastrointestinalen Blutungen. <i>authors conclusion:</i> <i>The results were statistically inconclusive. Nevertheless, they showed a reduction in total mortality of 12% at six months and 25% at twelve months after admission to the trial. Further trials are urgently required to establish whether or not this effect is real.</i>	- Änderung der Einschlusskriterien nach 1972 bezüglich Alter und Aktualität des Myokardinfarkts - überwiegend Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: Aspirin 49/615 = 8%, Placebo 64/624 = 10% - keine Intention-to-treat-Analyse
Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and	CARDIFF-II Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Wales	Baseline Patientencharakteristika: Alter 56 Jahre, Männer 85 % Bei 50% Studieneinschluss < 7 Tage nach Myokardinfarkt.	- überwiegend Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt - hohe Abbruchrate in beiden Armen	OCEBM: 2 SIGN:

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
secondary mortality after myocardial infarction. Lancet 1979;2(8156-8157):1313-5.	Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu 3x 300mg ASS oder Placebo Population: 1682 Patienten Einschlusskriterien: - gesicherter Myokardinfarkt Ausschlusskriterien (Auswahl): - OAK - Ulcus ventriculi/ duodeni primärer Endpunkt: Gesamtmortalität	Effektivität: (ASS vs Placebo) Gesamtmortalität: 102 vs 126 Patienten, 12,3% vs 14,8%, RR 0,83, nicht signifikant sekundäre Endpunkte: nicht-fataler Myokardinfarkt: 7,1% vs 10,9%, signifikant Sicherheit: (ASS vs Placebo) gastrointestinale Blutungen: 8 vs 4 Patienten Studienabbruch wg UAW: 98/832 vs 89/850 <i>authors conclusion:</i> <i>These results are consistent with all the published evidence currently available on the use of aspirin in the prevention of mortality in patients who have had a myocardial infarct. However, the results are not conclusive.</i>		- Randomisierungsverfahren/ Concealment: nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Gesamtmortalität durch ein unabhängiges Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 228 Patienten in jeder Gruppe (27%) - Intention-to-treat-Analyse
Coronary Drug Project Research Group (CDP). Aspirin in coronary heart disease. Circulation 1980;62(6 Pt 2):V59-V62.	CDP-A Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum (Einschluss von Patienten): 1972-1974 Follow-up: 22 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu 3x täglich ASS 324mg und Placebo Population: 1529 Patienten Einschlusskriterien: - Z.n. Myokardinfarkt - Teilnahme an CDP-Studie mit Abbruch der Studienmedikation (Östrogen oder Dextrothyroxin) vor mindestens 6 Monaten primärer Endpunkt: Gesamtmortalität	Baseline Patientencharakteristika: Alter > 55 Jahre 60%, Männer 100%. Bei 75% liegt der letzte Myokardinfarkt mindestens 5 Jahre zurück, im Durchschnitt 7 Jahre. Effektivität: (Aspirin vs Placebo) Gesamtmortalität: 5,7% vs 8,4%, RR 0,7, nicht signifikant Koronar bedingte Mortalität: 4,6% vs 6,4%, nicht signifikant Sicherheit: Hypertonus: 12,2% vs 9,6% Makrohämaturie: 1,2% vs 0,3% epigastrische Beschwerden: 12,5% vs 6,3% <i>authors conclusion: More information is needed on the therapeutic value of aspirin in the treatment of coronary heart disease.</i>	- sehr hohe ASS-Dosis von 1mg - überwiegend Patienten mit stabiler KHK bei Z.n. Myokardinfarkt > 5 Jahre	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: nicht beschrieben - Nutzung von Placebo, Verblindung von Studienärzten nicht berichtet - Patientencharakteristika laut Publikation zwischen den Gruppen ausbalanciert (keine Tabelle einsehbar) - Adhärenz zur Studienmedikation > 80% - Lost to follow-up (bezüglich Vitalstatus): kein Patient - Intention-to-treat-Analyse
Breiddin K, Loew D, Lechner K, et al. Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of	GAMIS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum: 1970-1977 Follow-up: 2 Jahre Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu	Baseline Patientencharakteristika: Alter > 55 Jahre 70%, Männer 78%, Effektivität: (ASS vs Placebo) Gesamtmortalität: 27/317 vs 32/309, nicht signifikant Koronar bedingter Tod: 12/317 vs 22/309, RR 0,58, nicht signifikant Subgruppenanalyse Männer: signifikante Reduktion der Rate an koronar bedingten Todesfällen	- Extraktion nur für ASS vs Placebo erfolgt - sehr hohe ASS-Dosis von 1,5mg - nur Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Randomisierung zentral - Verblindung von Patienten und Studienärzten in der

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon. Haemostasis 1980;9(6):325-44.	ASS 1,5g oder OAK oder Placebo Population: 946 Patienten (davon 320 Patienten mit OAK) Einschlusskriterien: - 30-42 Tage nach Myokardinfarkt - Alter 45-70 Jahre Ausschlusskriterien (Auswahl): - Ulcus ventriculi/ duodeni primäre Endpunkte: koronarer Tod (fataler Myokardinfarkt und plötzlicher Tod) Kompositendpunkt aus koronar bedingtem Tod und nicht-fatalem Myokardinfarkt	nicht-fataler Myokardinfarkt: 11/317 vs 15/309, nicht signifikant Sicherheit: (ASS vs Placebo) Studienabbruch wegen UAW: 34/317 vs 19/309 gastrointestinale Beschwerden: 16/317 vs 11/309 Blutung: 9/317 vs 0 (davon 3 gastrointestinale Blutungen, 2 Hämaturie, 2 Nasenblutungen, 1 retinale Blutung) Keine fatalen Blutungen <i>authors conclusion: These results, in combination with similar trends reported in other clinical trials with ASA, suggest that ASA treatment ist beneficial in patients who have survived a myocardial infarct.</i>		ASS- und Placebo-Gruppe - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow-up: ASS 29/317, Placebo 31/309 - Intention-to-treat-Analyse
A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. JAMA 1980;243(7):661-9.	AMIS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum: 1975 - 1979 Follow-up: 3 Jahre Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu ASS 1g oder Placebo Population: 4524 Patienten Einschlusskriterien: - Alter 30-69 Jahre - Z.n. Myokardinfarkt Ausschlusskriterien (Auswahl): - anamnestisch UAW unter Aspirin primärer Endpunkt: Gesamt mortalität	Baseline Patientencharakteristika: Alter 55 Jahre, Männer 88% Myokardinfarkt 8 Wochen bis 5 Jahre vor Studienbeginn Effektivität: (ASS vs Placebo) Gesamt mortalität nach 3 Jahren: 9,6% vs 8,8% nicht-fataler Myokardinfarkt: 6,3% vs 8,1% Subgruppenanalyse: keine Unterschiede zwischen Frauen/Männern Sicherheit: Symptome vereinbar mit Gastritis/ Ulcus: 24% vs 15% <i>authors conclusion: These results indicate that aspirin perhaps is helpful in reducing the frequency of non-fatal MI but leads to an increased incidence of side effects. They clearly indicate that the regular administration of aspirin in this dose does not reduce three-year mortality in patients with a history of MI.</i>	- keine Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben (Verweis auf frühere Publikation) - Verblindung von Patienten und Studienärzten - verblindetes Review der Endpunkte - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen weitgehend ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: insgesamt 11% (keine Angabe zur Häufigkeit unter ASS vs Placebo) - Lost to follow-up (Vitalstatus): ASS 4 Patienten, Placebo 5 Patienten - Intention-to-treat-Analyse
Persantine and aspirin in coronary heart disease. The Per-	PARIS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum (Einschluss von	Baseline Patientencharakteristika: 57% Alter > 55 Jahre, Männer 87%, Effektivität: (ASS vs Placebo) Gesamt mortalität: 10,5% vs 12,8%, nicht signifikant	- keine Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
santine-Aspirin Reinfarction Study Re- search Group. Circulation 1980;62(3):449 –61.	Patienten): 05/1975-08/1976 Follow-up: 41 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu Dipyridamol plus ASS (n=810), ASS 3x täglich 324mg (n=810) oder Place- bo (n=406) Population: 2026 Patienten Einschlusskriterien: - 8 Wochen bis 5 Jahre nach Myokardinfarkt Ausschlusskriterien (Auswahl): - Kontraindikationen gegen ASS primärer Endpunkt: Gesamt mortalität, koronare Mortalität	koronare Mortalität: 8,0% vs 10,1%, nicht signifikant Sicherheit: (ASS vs Placebo) Magenschmerzen: 17,2% vs 7,7% gastrointestinale Blutung: 6,4% vs 2,5% <i>authors conclusion: The PARIS findings suggest that treatment is more likely to influence mortality if initiated early after MI.</i>		Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, ver- blindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen aus- balanciert - Lost to follow-up (Vitalsta- tus): Dipyridamol plus ASS 2 Patienten, ASS Monotherapie 4 Patienten - Intention-to-treat-Analyse
National Insti- tute for Health and Care Ex- cellence (NICE). Stable angina; 2011.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf über- prüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: ASS - Kontrolle: Placebo Endpunkte: Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Revaskula- risation Body of Evidence: 2 RCT mit 2368 Patienten	Effektivität (ASS vs Placebo): <i>nicht-tödlicher Myokardinfarkt</i> (Follow-up 50-60 Monate): 1,2% vs 8%, RR 0,14, 95%CI 0,08-0,25, entsprechend 69 weniger von 1000 (60 weniger bis 74 weniger). Grade moderate. Gesamt mortalität (Follow-up 50 Monate): 8,1% vs 10,3%, RR 0,79, 95%CI 0,6-1,04, entsprechend 22 weni- ger pro 1000 (41 weniger bis 4 mehr). Grade Low. Blutungen (ASS vs Placebo, Follow-up 50 Monate): 2,7% vs 1,6%, RR 1,72, 95%CI 0,93-3,17, entsprechend 12 mehr pro 1000 (1 weniger bis 35 mehr). Grade Low. <i>authors conclusion: The GDG agreed that aspirin should be con- sidered for people with stable angina but did not think it should be offered to all patients. Healthcare professionals should take into consideration bleeding risk and comorbidities when considering prescription of aspirin.</i>	Metaanalyse mit nur 2 RCT. Bei den meis- ten Endpunkten sind nur die Ergebnisse ei- nes RCT verfügbar. Die Qualität wird nach GRADE als überwie- gend gering beurteilt. Die Ergebnisse sind laut NICE-Autoren kon- sistent mit anderen Studienergebnissen zu ASS.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-ca-y

Anhang 9.1.2 Stabile KHK: Gastrointestinale Blutung unter ASS (Empfehlung 7-2)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [cited: 2011 Okt 17].	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 09/2005 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Clopidogrel - Kontrolle: ASS - Patientenpopulation: Patienten mit KHK, ZVK, pAVK und Z.n. gastrointestinaler Blutung Body of Evidence: 2 RCT (Chan 2005: n=320, Follow-up 1 Jahr, Ng 2004: n= 139, Follow-up 8 Wochen)	'Einschlusskriterien Chan 2005: - Z.n. oberer GI-Blutung unter ASS (max. 325mg/d) bei endoskopisch gesicherter Ulcusblutung - endoskopisch gesicherte Abheilung des Ulcus nach 8 Wochen PPI - negativer Helicobacter pylori Test bzw. erfolgreiche Eradikation - fortbestehende Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung Baseline Patientencharakteristika Chan 2005: Alter 72 ± 10Jahre, Männer 66% Effektivität Chan 2005: (Clopidogrel 75mg plus Placebo vs ASS 80mg + Omeprazol 2x20mg) Rezidiv einer Ulcusblutung: 8,6% vs 0,7%, p = 0,001 <i>authors conclusion:</i> <i>Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine Blutungskomplikation erlitten haben, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patienten-relevanten Zusatznutzen führt. Bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel.</i> <i>Die von F. Chan vorgebrachten Erklärungen für die Diskrepanzen bzgl. vorzeitig zensierter Patienten lassen die Möglichkeit offen, dass der in der Publikation angegebene Vorteil von ASS kleiner als berichtet oder im Extremfall gar nicht vorhanden ist. An der generellen Aussage der Autoren, dass die Nicht-Unterlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS+Esomeprazol hinsichtlich rezidivierender Ulcusblutungen nicht nachgewiesen wurde, ändern sie jedoch nichts.</i>	Methodische Beurteilung der Primärstudien: Chan 2005: Diskrepanz in der Publikation zwischen zensierten Patienten (Clopidogrel: 27, ASS: 20) und angegebenen Ereignissen (Clopidogrel: 13 primärer Endpunkt, 8 Todesfälle; ASS: 1 primärer Endpunkt, 4 Todesfälle, 3 lost-to-follow-up) >> Stellungnahme des Autors: Zensur auch auf Grund anderer Ereignisse (untere GI-Blutung, Malignomblutung, unklare Anämie) Die Studie Ng 2004 wird vom IQWiG auf Grund eines Surrogatendpunktes (endoskopisch festgestellte Heilungsrate von Ulzera) und auf Grund methodischer Mängel (keine Verblindung von Studienärzten und Patienten, unklarer Randomisierungsprozess, inkonsistente Angaben) nicht als relevant erachtet.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-ca-n

Anhang 9.1.3 Stabile KHK: Kontraindikationen gegen ASS oder Unverträglichkeit von ASS (Empfehlung 7-3)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 09/2005	'Baseline Patientencharakteristika CAPRIE-Studie: Alter 63 Jahre (Patienten mit KHK: 57 Jahre), Männer 72%	Methodische Beurteilung der Primärstudien:	OCEBM: 1 systematischer Review und

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
schaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [cited: 2011 Okt 17].	Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Clopidogrel - Kontrolle: ASS - Patientenpopulation: Patienten mit KHK, ZVK, pAVK Body of Evidence: 3 RCT - CAPRIE-Studie 1996 (n=19185, Follow-up 1,9 Jahre) - Woodward 2004 (n=184) - Jagroop 2004 (n=20) Außerdem Darstellung der WATCH-Studie im Anhang (nur Kongressberichte zu Teilergebnissen verfügbar). Woodward 2004 und Jagroop 2004 untersuchen Surrogat-Parameter als Endpunkte und sind deshalb nur bezüglich UAW relevant.	1/3 KHK, 1/3 zerebrovaskuläre Erkrankung, 1/3 pAVK Einschlusskriterium KHK: Z.n. Myokardinfarkt < 35 Tage Einschlusskriterium ZVK: Z.n. ischämischem Insult < 26 Wochen Einschlusskriterium pAVK: symptomatische pAVK Effektivität CAPRIE-Studie (Clopidogrel 75mg vs ASS 325mg): Gesamt mortalität: 5,83% vs 5,96%, nicht signifikant Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich): unterschiedliche Angaben in unterschiedlichen Publikationen CAPRIE 1996: 3,21% vs 3,92%, keine statistische Auswertung Bhatt 2000: RR 0,78, 95%CI 0,68-0,94, per-Protokoll Auswertung Cannon 2002: 4,2% vs 5,04% Apoplex (tödlich oder nicht-tödlich): RR 0,94, 95%CI 0,82-1,08 Kompositendpunkt aus vaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Apoplex: 5,32%/Jahr vs 5,83%/Jahr, RR 0,91, 95%CI 0,835-0,997, p=0,043 Subgruppenanalyse für Kompositendpunkt: Das Ergebnis des statistisch signifikanten Heterogenitätstests erbringt den Nachweis, dass der Therapieeffekt zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich zu werten ist, und damit, unter Hinzuziehung der Ergebnisse in den Subgruppen, dass der Effekt für die wegen einer KHK oder ZVK in die Studie eingeschlossenen Patienten geringer ausgeprägt war als für die pAVK-Patienten.	CAPRIE-Studie: leichte Mängel (S.44/45) Woodward 2004: leichte Mängel (S.49) Jagroop 2004: grobe Mängel (open-label Design ohne Angaben zum Randomisierungsverfahren/ Concealment, S.49) Die Ergebnisse zu UAW aus der CAPRIE-Studie sind auf Grund der hohen ASS-Dosis nur eingeschränkt für den deutschen Versorgungskontext zu werten. Für Patienten, die unter ASS ein vaskuläres Ereignis erlitten hatten, lagen keine relevanten Vergleichsstudien zwischen ASS- und Clopidogrel vor >> unklar, ob solche Patienten von einer Umstellung auf Clopidogrel profitieren oder nicht.	Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-ca-n
Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.	COMPASS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum: 3/2013-5/2016 Follow-up: 23 Monate Studiendesign/ Intervention: - run-in-Phase (außer für Patienten mit ACVB) mit Rivaroxaban/Placebo und ASS 100mg - Randomisierung 1:1:1 zu Rivaroxaban 2x2,5mg plus ASS 100mg, Rivaroxaban 2x5mg oder ASS 100mg - Randomisierung stratifiziert nach PPI-Gebrauch Population: 27395 Patienten (weitere 2320 Patienten wurden nach der run-in-Phase ausgeschlossen)	Baseline Patientencharakteristika: Alter 68 Jahre, Männer 78% KHK 91%, Z.n. Myokardinfarkt 62%, Herzinsuffizienz 21% Durchschnittlich 7,1 Jahre nach dem letzten Myokardinfarkt. pAVK 27%, DM 38%, GFR > 60ml/min 77%, PPI 36% Effektivität: primärer Endpunkt: Rivaroxaban-ASS: 4,1%; Rivaroxaban: 4,9%; ASS: 5,4% Rivaroxaban-ASS vs ASS: HR 0,76, 95%CI 0,66-0,86, p<0,001 Rivaroxaban vs ASS: HR 0,90, 95%CI 0,79-1,03, p=0,12 Gesamt mortalität: Rivaroxaban-ASS: 3,4%; Rivaroxaban: 4,0%; ASS: 4,1% Rivaroxaban-ASS vs ASS: HR 0,82, 95%CI 0,71-0,96, p=0,01 Rivaroxaban vs ASS: HR 0,97, 95%CI 0,84-1,12, p=0,67 Myokardinfarkt: (Definition siehe Anhang S.19) Rivaroxaban-ASS: 1,9%; Rivaroxaban: 2,0%; ASS: 2,2% Rivaroxaban-ASS vs ASS/ Rivaroxaban vs ASS: nicht signifikant Apoplex: Rivaroxaban-ASS: 0,9%; Rivaroxaban: 1,3%; ASS: 1,6% Rivaroxaban-ASS vs ASS: HR 0,51, 95%CI 0,44-0,76, p<0,001 Rivaroxaban vs ASS: nicht signifikant	Die Studie wurde vorläufig beendet wegen der Überlegenheit von Rivaroxaban plus ASS. Definition "schwere Blutung": tödlich, kritisches Organ betroffen, Notwendigkeit der Reoperation, Vorstellung in Rettungsstelle (mit oder ohne stationäre Aufnahme) Im Unterschied zu ISTH-Kriterien kein Einschluss von Blutungen auf Grund von Bluttransfusionen/ Hb-Abfall, jedoch Einschluss von Blutungen mit ambulanter Behandlung in Rettungsstelle. (siehe Anhang S.26) Insgesamt erfüllen mehr Blutungen die modifizierten ISTH-Kriterien als die nicht-modifizierten ISTH-Kriterien. In die Nutzen-Risiko-Abwägung wurden nicht alle schweren Blutungen einbezogen, sondern nur tödliche Blutungen und symptomatische Blutungen in ein kriti-	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein verblindetes Komitee aus Studienleitern, Vertretern des Population Health Research Institute und Vertretern des Sponsors Bayer - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: Rivaroxaban-ASS 16,5%, Rivaroxaban 17%, ASS 15,7% - Lost to follow-up (Vitalsta-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Einschlusskriterien: KHK oder pAVK KHK: Z.n. Myokardinfarkt < 20 Jahre oder Mehrgefäß-KHK; Alter ≥65 oder weitere atherosklerotische Erkrankung (z.B. Aorta, Carotiden) oder mindestens 2 CV-Risikofaktoren pAVK: Anhang S.17 primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, Apoplex, Myokardinfarkt	schwere Blutungen (modifiziert nach ISTH Kriterien): Rivaroxaban-ASS: 3,1%; Rivaroxaban: 2,8%; ASS: 1,9% Rivaroxaban-ASS vs ASS: HR 1,7, 95%CI 1,40-2,05, p<0,001 Rivaroxaban vs ASS: HR 1,5, 95%CI 1,25-1,84, p<0,001 Kein signifikanter Unterschied bezüglich tödlicher oder intrakranieller Blutungen. Schwere UAW: Rivaroxaban-ASS: 7,9%; Rivaroxaban: 7,7%; ASS: 7,3% <i>authors conclusion: Among patients with stable atherosclerotic vascular disease, those assigned to rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin had better cardiovascular outcomes and more major bleeding events than those assigned to aspirin alone. Rivaroxaban (5 mg twice daily) alone did not result in better cardiovascular outcomes than aspirin alone and resulted in more major bleeding events.</i>	sches Organ. Subgruppenanalysen (Anhang, S.34) zeigen eine Zunahme schwerer Blutungen mit höherem Alter, die unter Rivaroxaban plus ASS deutlich ausgeprägter ist als unter ASS: Alter 65-75: 3,1% vs 1,9%, HR 1,63 Alter > 75: 5,2% vs 2,5%, HR 2,12	tus):0,02% - Intention-to-treat-Analyse - Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Regionen - Sponsoring: Bayer

Anhang 9.1.4 Stabile KHK: Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-4)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med 2007;167(2):117-24.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 06/2005 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention/ Kontrolle: OAK plus ASS vs OAK mit gleichem Ziel-INR bzw. in gleicher Dosierung wie in der Interventionsgruppe - Follow-up mindestens 3 Monate - mindestens 1 präspezifizierter klinischer Endpunkt Endpunkte: - arterielle Thromboembolie (Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Nowendigkeit zur stationären Aufnahme, Apoplex, TIA, systemische Embolie) - Gesamtmortalität - schwere Blutungen (Transfu-	'Baseline Patientencharakteristika: Durchschnittliches Alter 51-74 Jahre, Anteil an Männern nicht berichtet Effektivität: (OAK plus ASS vs OAK) arterielle Thromboembolie: 6,3% vs 8,8%, OR 0,66, 95%CI 0,52-0,84 Subgruppeanalysen: - mechanische Klappen: OR, 0.27; 95% CI, 0.15-0.49 - VHF: nicht signifikant - KHK: nicht signifikant Gesamtmortalität: nicht signifikant Sicherheit (OAK plus ASS vs OAK) schwere Blutungen: 3,8% vs 2,6%, OR 1,43, 95%CI 1,00-2,02 <i>authors conclusion: Our findings question the current practice of using combined aspirin-OAC therapy except in patients with a mechanical heart valve, given the questionable benefits in reducing thromboembolic events and the increased risk of major bleeding.</i>	- 2 sehr kleine RCT mit KHK-Patienten eingeschlossen (zusammen 150 Patienten) - keine Angaben zum Anteil der KHK-Patienten insgesamt - WARIS II wurde nicht eingeschlossen, da sich in dieser Studie der Ziel-INR in der Kontroll- und Interventionsgruppe unterscheidet (s.u.)	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 7/11 ca-y-ca-ca- y-y-y-y-y-n - Suchbegriffe nicht berichtet - Kontaktierung von Experten berichtet - methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch zwei unabhängige Mitarbeiter, die verblindet sind gegenüber den Studienautoren und dem Journal

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	sion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten, kritische Lokalisation wie z.B. intrakraniell, tödlich) Body of Evidence: 10 RCT mit 4180 Patienten			
Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347(13):969-74 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552 .	WARIS II Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Norwegen Zeitraum (Einschluss von Patienten): 1994-1998 Follow-up: durchschnittlich 4 Jahre (mindestens 2 Jahre) Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu Warfarin mit Ziel-INR 2,8-4,2, ASS 160mg und Warfarin mit Ziel-INR 2,0-2,5 plus ASS 75mg Population: 3630 Patienten Einschlusskriterien: - Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt - Alter < 75 Jahre Ausschlusskriterien (Auswahl): - Malignom - vermutlich schlechte Adhärenz primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex sekundäre Endpunkte: schwere Blutungen (nicht-fatale zerebrale Blutung, Blutung mit notwendiger Transfusion, Blutung mit notwendiger chirurgischer Intervention)	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60 ± 10 Jahre, Männer 76%, LV-EF 52% ± 13 Effektivität: primärer Endpunkt: Warfarin vs Warfarin plus ASS : 16,7% vs 15,0%, RR 0,87, 95% CI 0,71-1,08, p=0,20 Warfarin vs ASS: 16,7% vs 20,0%, p=0,03, NNT/Jahr = 100 Einzelkomponenten: Gesamt mortalität: kein signifikanter Unterschied nicht-fataler Myokardinfarkt: Warfarin vs Warfarin plus ASS: 7,4% vs 5,7% Warfarin vs ASS: 7,4% vs 9,7%, RR 0,74, 95%CI 0,55-0,98, p=0,03 ischämischer Apoplex: Warfarin vs Warfarin plus ASS: 1,4% vs 1,4% Warfarin vs ASS: 1,4% vs 2,7%, RR 0,52, 95%CI 0,28-0,98, p=0,03 Sicherheit: Behandlungsabbruch durch Patienten: Warfarin plus ASS 5,2%, Warfarin 3,6% nicht-fatale schwere Blutungen: Warfarin plus ASS = 28 = 2,3%, Warfarin = 33 = 2,7%, ASS = 8 = 0,6% fataler hämorrhagischer Apoplex: Warfarin = 5, Warfarin plus ASS = 6, ASS = 0	- durchschnittlicher INR Monotherapie Warfarin: 2,8 - durchschnittlicher INR Warfarin plus ASS: 2,2 <i>authors conclusion: Warfarin, in combination with aspirin or given alone, was superior to aspirin alone in reducing the incidence of composite events after an acute myocardial infarction but was associated with a higher risk of bleeding.</i>	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: zentral, permuted blocks - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: - Lost to follow-up: 14 Patienten (Vitalstatus bekannt: alle lebend) - Intention-to-treat-Analyse, aber keine Berücksichtigung periprozeduraler Ereignisse (ASS = 16, Warfarin = 11, ASS plus Warfarin = 9) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Norwegian Council on Cardiovascular Disease

Anhang 9.1.5 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK (Empfehlung 7-5)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. Circulation 2001;104(5):539-43.	Studientyp: RCT, open-label Ort: monozentrisch, USA Zeitraum (Einschluss von Patienten): 09/1998-11/1999 Follow-up: 2 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung innerhalb von 1h nach Stent-Implantation 1:1 zu Ticlopidin (Loading dose 500mg, Erhaltungsdosis 2x250mg) plus ASS 325mg oder Clopidogrel (Loading dose 300mg, Erhaltungsdosis 75mg) plus ASS 325mg Population: 1016 Patienten Einschlusskriterien: - erfolgreiche Stent-Implantation Ausschlusskriterien (Auswahl): - Allergien gegen Studienmedikamente primärer Endpunkt: Abbruch der Studienmedikation	Baseline Patientencharakteristika: Alter 64 Jahre, Männer 60%, Myokardinfarkt < 1 Woche 41% IIb/IIIa-Inhibitoren bei 48% Effektivität: Clopidogrel vs Ticlopidin primärer Endpunkt: 1,6% vs 3,6%, p = 0,043 Häufigster Abbruchgrund: Exanthem (von 2 Patienten im Ticlopidin-Arm nur per Telefon berichtet) schwere Blutungen: 0,4% in beiden Armen Thrombozytopenie: 0,57% vs 1,01%, nicht signifikant sekundäre Endpunkte: CV-Ereignisse: 3,9 vs 4,6%, nicht signifikant Einzelkomponenten: nicht signifikant <i>authors conclusion: Clopidogrel is better tolerated than ticlopidine during a 2-week regimen after intracoronary stent implantation. Combining either thienopyridine with an intravenous platelet IIb/IIIa inhibitor appears to be safe. When applied to a broad spectrum of patients receiving stent implantation, clopidogrel confers similar protection as ticlopidine against subacute stent thrombosis and major adverse cardiac events.</i>	Gegenüber Bertrand 2000 und Müller 2000: Einschluss von Stent-Implantationen in Venenbypass (9% der Patienten) und Patienten mit akutem Myokardinfarkt Loading Dose der Studienmedikation in beiden Armen	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - häufiger angiographisch gesicherter Thrombus im Clopidogrel-Arm (24% vs 18%), übrige Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow-up: nicht berichtet - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Sanofi und Bristol-Meyers Squibb
Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in com-	Name: CLASSICS Studientyp: RCT, verblindet Ort: multizentrisch, Europa Zeitraum (Einschluss von Patienten): 05/1998 - 11/1998 Follow-up: 28 Tage Studiendesign/ Intervention:	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60 ± 10Jahre, Männer 77%, stabile KHK 56% Effektivität: Clopidogrel (mit oder ohne Loading dose) vs Ticlopidin primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus schweren Blutungsereignissen, Pseudoaneurysma der Punktionsstelle, Neutropenie, Thrombozytopenie, Studienabbruch auf Grund eines nicht-kardialen Ereignisses primärer Endpunkt: 4,6% vs 9,1%, RR 0,50 (95% CI 0,31 - 0,81) p = 0,005 Clopidogrel mit LD: 2,9% Clopidogrel ohne LD: 6,3%	Einschluss nur von Patienten mit niedrigem Risiko Vergleich von Ticlopidin gegen Clopidogrel mit und ohne Loading dose	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
bination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000;102(6):624-9.	Randomisierung innerhalb von 6h nach Stent-Implantation zu 1. Clopidogrel (Loading dose 300mg, Erhaltungsdosis 75mg) plus ASS 325mg/d 2. Clopidogrel (keine Loading dose, täglich 75mg) plus ASS 325mg/d oder 3. Ticlopidin 250mg plus ASS 325mg Population: 1020 Patienten Einschlusskriterien: - erfolgreiche Stent-Implantation - Implantation von 1-2 Stents in nur einem Gefäß - nicht Heparin beschichteter Stent - Durchmesser des Zielgefäßes > 2,8mm Ausschlusskriterien (Auswahl): - akuter STEMI oder NSTEMI - Stent-Implantation linker Hauptstamm oder Venenbypass - GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonist < 30d	Signifikanter Unterschied der Einzelkomponenten nur bei Studienabbruch (dermatologische UAW, gastrointestinale UAW, Allergie) sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus kardial bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation des Zielgefäßes sekundärer Endpunkt: Ticlopidin: 0,9% Clopidogrel ohne Loading dose: 1,5% Clopidogrel mit Loading dose: 1,2% Kein statistisch signifikanter Unterschied. <i>authors conclusion: The safety/tolerability of clopidogrel (plus aspirin) is superior to that of ticlopidine (plus aspirin). The 300-mg loading dose was well tolerated, notably with no increased risk of bleeding. Secondary end point data are consistent with the hypothesis that clopidogrel and ticlopidine have comparable efficacy with regard to cardiac events after successful stenting.</i>		- Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow-up: keine Patienten - Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Sanofi und Bristol-Myers Squibb
Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. Circulation 2000;101(6):590-3.	Studientyp: RCT, open-label Zeitraum (Einschluss von Patienten): 09/1998-04/1999 Follow-up: 4 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung unmittelbar nach Stent-Implantation 1:1 zu Ticlopidin (Loading dose 500mg, Erhaltungsdosis 2x250mg) oder	Baseline Patientencharakteristika: Alter 65 ± 10 Jahre, Männer 74%, stabile KHK 50% Effektivität: Clopidogrel vs Ticlopidin primärer Endpunkt: 3,1% vs 1,7%, p = 0,24 Stentthrombose: 2% vs 0,6%, p=0,10, überwiegend bis zum 2. Tag nach Stentimplantation sekundäre Endpunkte: 4,5% vs 9,6% Kein Unterschied bei Blutungen/ Komplikationen an Punktionsstelle/ Apoplex. Leukopenie/Thrombozytopenie: 0 vs 3 Patienten Beendigung Studienmedikation: 2% vs 5,8%, überwiegend wegen Exanthem und gastrointestinalen Beschwerden	Keine Ausschlusskriterien bezüglich des Zielgefäßes, damit bessere Übertragbarkeit auf Praxis. Die hier numerisch erhöhte Zahl an Stentthrombosen im Clopidogrel-Arm ist evtl. Folge der nur bei Clopidogrel fehlenden Loading dose.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: präspezifizierte Randomisierungssequenz, weitere Details nicht beschrieben - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Clopidogrel 75mg ohne Loading dose, jeweils plus ASS 100 Population: 700 Patienten Einschlusskriterien: - erfolgreiche Stent-Implantation Ausschlusskriterien (Auswahl): - kardiogener Schock primärer Endpunkt: kardial bedingter Tod, dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes, angiographisch dokumentierte Stentthrombose, nicht-fataler Myokardinfarkt < 30d	<i>authors conclusion: Noncardiac events were significantly reduced with clopidogrel. However, the more favorable safety profile of clopidogrel might have to be balanced against a slightly lower antithrombotic efficacy if used without a loading dose.</i>		zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow-up: 1 Patient - Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet
Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-Analysis of Randomized and Registry Comparisons of Ticlopidine With Clopidogrel After Stenting. J Am Coll Cardiol 2002; 39:9-14.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 12/2000 Einschlusskriterien: nicht beschrieben Endpunkte: primärer Endpunkt: CV-Ereignisse innerhalb von 30 Tagen entsprechend dem in den Einzelstudien definierten Kompositendpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisierung des Zielgefäßes, subakute Stentthrombose) sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität Body of Evidence: 3 RCT und 7 Registerstudien mit 13955 Patienten	'Effektivität: Clopiogrel vs Ticlopidine primärer Endpunkt: OR 0,51 (95%CI 0,42-0,63), p=0,001 nur RCT: OR 0,90 (95%CI 0,57-1,44) nicht signifikant nur Registerstudien: OR 0,45 (95%CI 0,36-0,57, p=0,001) sekundärer Endpunkt: 0,48% vs 1,09%, OR 0,44 (95%CI 0,29-0,67), p=0,001 nur RCT: OR 0,47 (95%CI 0,17-1,30) nicht signifikant nur Registerstudien: OR 0,45 (95%CI 0,28-0,70, p=0,001) <i>authors conclusion: Based on this data set of almost 14,000 patients, it can be reasonably concluded that clopidogrel plus aspirin is at least as effective as ticlopidine plus aspirin in reducing adverse ischemic events, and, in fact, in addition to its known better safety profile, clopidogrel appears to be more efficacious than ticlopidine. Unless new, large and definitive randomized clinical trials are performed, clopidogrel plus aspirin should be regarded as the standard of care for patients who have received coronary stents.</i>	Unterschiedliche Definitionen der einzelnen CV-Ereignisse in den Primärstudien und kein Bericht über alle CV-Einzelkomponenten in allen Studien. Geringere CV-Ereignisrate v.a. in den Registerdaten möglicherweise beeinflusst durch bessere Compliance der Patienten mit Clopidogrel. Registerdaten teils mit historischer Vergleichsgruppe.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 1/11 ca-ca-n-y-n-n-n-y-n-n qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien ist nicht einsehbar Auf Grund der geringen methodischen (Berichts-) Qualität wird nur die Berechnung der OR in den Evidenzbericht der NVL einbezogen und im übrigen direkt auf die Primärstudien referiert.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, et al. Ticlopidine versus oral anti-coagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1991-1999 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT/ quasi RCT - Intervention: Ticlopidin plus ASS - Kontrolle: OAK/ Heparin, mit oder ohne ASS Endpunkte Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen Sicherheit schwere Blutungen; hämatologische UAW Body of Evidence: 4 RCT mit 2436 Patienten Anteil an Patienten mit elektiver PCI: FANTASTIC: 50% (236/473) ISAR: ca. 30% (akuter MI 23%, instabile Angina 44%) MATTIS: ca. 60% (post-MI 19%, instabile Angina 39%, stabile Angina 37%, stumme Ischämie 5%) STARS: unklar (zurückliegender MI 35%, Z.n. PTCA 16%, Z.n. ACVB 7.5%, Angina pectoris Grad III/IV 60%)	Effektivität: <i>Gesamtmortalität:</i> RR: 0.73, 95% CI: 0.25-2.18, nicht signifikant <i>nicht-tödlicher Myokardinfarkt:</i> RR 0.50, 95%CI 0.3-0.83; 30 Tage NNT 55; 95%CI 34-142 (ähnlicher Effekt bei Berücksichtigung nur von Studien mit verblindetem Outcome-Assessment) <i>Revaskularisationen:</i> RR 0.29 95%CI 0.16-0.56; 30 Tage NNT 33; 95%CI 20-100 (ähnlicher Effekt bei Berücksichtigung nur von Studien mit verblindetem Outcome-Assessment) Sicherheit <i>Blutungen:</i> RR 0.36 (95%CI 0.14 - 1.02) bei starker Heterogenität Bei Ausschluss von STARS (JADS <3) RR 0.24 (95%CI 0.07 - 0.79; 30 Tage NNT = 18; 95% CI:13 to 30) ohne starke Heterogenität <i>Neutropenie/Leukopenie/Thrombozytopenie:</i> RR 5 ;95% CI:1.08 - 23.07; 30 Tage NNT = 142; 95%CI 76 to 1000) Geplante Subgruppenanalyse elektiver Stent vs Stent bei ACS konnte nicht durchgeführt werden, da nur ein RCT (FANTASTIC) eine entsprechende Subgruppenanalyse berichtete. (S.12)	Heterogene Definitionen schwerer Blutungsereignisse in den eingeschlossenen Studien. <i>authors conclusion:</i> The benefits of ticlopidine plus aspirin when compared with oral anticoagulants after coronary stenting are significant on the composite outcome of total mortality, revascularization and non fatal myocardial reinfarction, due to the effect on the reduction of the two latter outcomes. The association of ticlopidine plus aspirin has replaced oral anticoagulants and it is now the standard treatment after coronary stenting in many countries. The haemorrhagic events are significantly reduced by ticlopidine plus aspirin when compared to oral anticoagulants. The haematological side effects of ticlopidine are still a matter of concern, and strict monitoring of blood-cell counts is recommended .	OCEBM: 2 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-n
Wiviott SD. Randomized comparison of prasugrel	Name: JUMBO Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in	Baseline Patientencharakteristika: Alter 59 ± 9Jahre, Männer 77%, DM 27%, instabile AP/NSTEMI 40%	Ähnliche Definition des Myokardinfarkts wie in Wiviott 2006, d.h. Einschluss periprozeduraler Enzymerhöhungen ohne	OCEBM: 2 SIGN:

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
(CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation 2005;111(25):3366-73.	USA und Kanada Dauer: 04/2003-01/2004 Follow-up: 30 Tage Studiendesign/ Intervention: Randomisierung zu Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg / Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 40 mg / Erhaltungsdosis 7,5 mg bzw. 60 mg / 10 mg/Tag bzw. 60 mg / 15 mg/Tag). Zusätzlich erhielten alle Patienten ASS 325 mg. Population: 904 Patienten Einschlusskriterien: - elektive oder dringliche Indikation für PCI - Koronarstenose > 60% mit geplanter PCI durch maximal 2 Koronars-tents (in anderen Gefä-ßen weitere Stents mög-lich) Ausschlusskriterien: - primäre PCI bei STEMI - RIVA-Stenose > 50% - Zielstenose in ACVB - LVEF < 30% oder NYHA III/IV - Alter > 75 Jahre - erhöhtes Blutungsrisi-ko - Z.n. hämorrhagischem oder ischämischem Apoplex < 2 J.	primärer Endpunkt: Rate der nicht durch eine koronare Bypassopera-tion verursachten signifikanten Blutungen (nach den TIMI-Kriterien für Major- und Minor-Blutungen) primärer Endpunkt: (Prasugrel vs Clopidogrel) 1,7% vs 1,2%, HR 1,42 (95% CI 0,40 - 5,08) sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt, Apoplex, Re-Verschluss des Zielgefäßes, Re-Hospitalisierung aufgrund eines wiederkehrenden ischämischen Ereignisses sekundärer Endpunkt: (Prasugrel vs Clopidogrel) 7.2% vs 9.4%, HR 0,76 (95%CI 0,46-1,24) <i>authors conclusion:</i> <i>In this study, designed to assess safety, prasugrel and clopidogrel, when administered at the time of PCI, resulted in low rates of bleeding, al-though modest increases associated with prasugrel cannot be excluded given the low power of the study resulting from lower-than-expected bleeding rates in both treatment groups.</i>	klinische Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Prasugrel teilweise in nicht zulassungs-konformen Dosierungen untersucht. Hochselektierte Patienten. Populationsgröße berechnet mit ange-strebter 80% Power und Annahme einer 2,5fach erhöhten Blutungsrate.	- Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen aus-balanciert - Drop-out Rate: 16,3%, keine Angabe zur Drop-out Rate in den Studienarmen - keine Aussage zur Durch-führung einer Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Stu-dienzentren - Sponsoring: Eli Lilly/ Sankyo Pharma

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Trenk D. 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):2159-64.	Name: TRIGGER-PCI Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Dauer: Screening 07/2009 - 03/2011, Studie vorzeitig gestoppt 03/2011 nachdem 236 Patienten das 6-monatige Follow-up beendet hatten und nur 1 Ereignis aufgetreten war Follow-up: 6 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Clopidogrel und Prasugrel Population: 423 Patienten (konsekutives Screening von 3525 Patienten, davon 626 mit PRU > 208) Einschlusskriterien: - Z.n. elektiver PCI mit mindestens 1 DES ohne periinterventionelle Komplikationen - Z.n. Aufsättigung mit Clopidogrel 600mg und Aspirin während oder bis maximal 24h vor PCI - high on-treatment platelet reactivity (HTPR) mit > 208 P2Y12 reaction units [PRU] by the Verify-Now test 2-7h nach der ersten Erhaltungsdosis von Clopidogrel am ersten Tag nach PCI Ausschlusskriterien: - STEMI/NSTEMI < 14d Gewicht < 60kg - täglich NSAR	Baseline Patientencharakteristika: Alter 66 ± 8 Jahre, Männer 73 %, DM 42% Effektivität: PRU: median (interquartile range) Prasugrel: Baseline 245 (225 to 273), 90 Tage 80 (42 to 124) Clopidogrel: Baseline 249 (225 to 277), 90 Tage 241 (194 to 275) primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod oder Myokardinfarkt nach 6 Monaten Follow-up 1 Myokardinfarkt im Clopidogrel-Arm an Tag 140 Sicherheit: (Prasugrel vs Clopidogrel) TIMI-Major Blutungen ohne Assoziation zu ACVB: 3 vs 1 <i>authors conclusion: Higher-risk populations are likely more dependent on adequate suppression of platelet reactivity for optimal results than the TRIGGER-PCI cohort. Thus, future randomized trials are warranted to examine the risk– benefit ratio of allocating higher-risk patients with stable CAD and high on-clopidogrel platelet reactivity to more potent platelet inhibition before and after PCI.</i>	Der Wechsel zu Prasugrel bei Patienten mit hoher Plättchenreaktivität unter Clopidogrel und stabiler KHK zeigte keinen Vorteil von Prasugrel. Die Ereignisrate war in beiden Studienarmen sehr gering.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - sehr hohe Drop-out Rate in beiden Studienarmen, überwiegend durch vorzeitige Beendigung der Studie: Prasugrel 76/212 = 36%, Clopidogrel 74/211 = 35 % - keine Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Isshiki T. Prasugrel, a third-generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. Circ J 2014;78(12):292-34.	Name: PRASFIT-Elective Studientyp: RCT Ort: multizentrisch, Japan Dauer: 08/2011-12/2012 Follow-up: Behandlungsdauer 24-48 Wochen, durchschnittlich 39 Wochen. Nachbeobachtung 2 Wochen. Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Prasugrel (20mg Loading Dose, 3,75mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300mg Loading dose, 75mg Erhaltungsdosis). Zusätzlich ASS 81-100mg. Population: 742 Patienten Einschlusskriterien: stabile KHK mit geplanter PCI Ausschlusskriterien: - Myokardinfarkt oder instabile AP < 72h - Z.n. intrakranieller Blutung - Z.n. ischämischem Apoplex plus Alter > 75J. oder Apoplex < 6 Monate oder OAK - schlecht kontrollierter Hypertonus - Blutungsneigung	Baseline Patientencharakteristika: Alter 67 ± 7Jahre, Männer 70%, Z.n. ischämischem Apoplex/TIA 3% < 60kg 30% Effektivität (Prasugrel vs Clopidogrel) primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem ischämischem Apoplex bis Woche 24 primärer Endpunkt: 4,1% vs 6,7%, kein Konfidenzintervall angegeben nicht-fataler Myokardinfarkt: 3,2% vs 6,5%, kein Konfidenzintervall Sicherheit: TIMI-Major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 0% vs 2,2% schwere UAW: 20,8% vs 21,0% <i>authors conclusion: These results support the risk-benefit profile of an adjusted dosing regimen of prasugrel in Japanese patients undergoing PCI. Larger studies are required to confirm these findings.</i>	Ähnliche Definition des Myokardinfarkts wie in Wiviott 2006, d.h. Einschluss periprozeduraler Enzym-erhöhungen ohne klinische Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Bereits bei der Planung der Studie war ersichtlich, dass keine ausreichend große Anzahl japanischer Patienten eingeschlossen werden konnte, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Im Unterschied zu PRASFIT-ACS wurden hier auch Patienten mit Z.n. Apoplex/TIA eingeschlossen. Es traten keine erhöhten Blutungsraten unter Prasugrel auf. Berücksichtigt wurden hierbei wie in den übrigen Studien keine ACVB-assoziierten Blutungen. Gabe der Loading Dose 6-96h vor PCI. Durchschnittliche Gabe der Loading Dose vor PCI: Prasugrel 2.3±0.9 Tage, Clopidogrel 2.3±1.1 Tage. Ein Teil der Patienten (n=?) erhielt keine Loading Dose, sondern 14-21 Tage vor PCI die Erhaltungsdosis.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate bis Woche 24 nicht berichtet - nur Analyse derjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Daiichi Sankyo

Anhang 9.1.6 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK: Elektive PCI und Indikation zur OAK (Empfehlung 7-6 und Empfehlung 7-7)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Agarwal N. Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The American journal of medicine 2017; 130(11):1280–9.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 12/2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT und Kohortenstudien - Intervention: Duale Therapie (OAK plus 1 Thrombozytenaggregationshemmer) - Kontrolle: Triple Therapie (OAK plus 2 Thrombozytenaggregationshemmer) Endpunkte: primärer Endpunkt: schwerwiegende Blutungen sekundäre Endpunkte (u.a.): Gesamtmortalität, Myokardinfarkt Body of Evidence: 2 RCT (PI-ONEER und WOEST, insgesamt 1988 Patienten) und 9 Kohortenstudien (5288 Patienten), durchschnittliches Follow-up 10,8 Monate	'Baseline Patientencharakteristika: Alter 70 Jahre, Männer 70% häufigste Indikation für OAK: VHF Effektivität: Triple Therapie vs Duale Therapie primäre Endpunkte: RR 1,54, 95%CI 1,20-1,98 sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität: RR 0,98, 95%CI 0,68-1,43 Myokardinfarkt: RR 0,85, 95%CI 0,67-1,09 <i>authors conclusion: In patients receiving anticoagulant therapy, a strategy of single antiplatelet therapy confers a benefit of less major bleeding with no difference in all-cause mortality, cardiovascular mortality, major adverse cardiac events, myocardial infarction, stent thrombosis, or thromboembolic event rate compared with dual antiplatelet therapy.</i>	Metaanalyse schloss Studien mit unterschiedlichen Definitionen "schwerer Blutungen" und unterschiedlichen Zeitdauern der Triple Therapie ein.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 7/11 y-y-y-n-n-y-y-n-y-n - Ausschluss unpublikierter Abstracts - keine Auflistung ausgeschlossener Studien - Qualitätsbewertung der Primärstudien nicht in Konklusion einbezogen - Sponsoring der Primärstudien nicht berichtet
Cannon CP. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. The New England journal of medicine 2017; 377(16):1513–24.	RE-DUAL PCI Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in 41 Ländern Zeitraum (Einschluss von Patienten): 07/2014-10/2016 Follow-up: 14 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu Dabigatran 2x110mg, Dabigatran 2x150mg, Warfarin (Ziel-INR 2-3) plus ASS (max. 100mg, bei Z.n. BMS für 1 Monat, bei Z.n. DES für drei Monate). Alle Patienten sollen zusätzlich Clopidogrel oder Ticagrelor für 1 Jahr erhalten. Die Wahl zwischen Clopidogrel und Ticagrelor	Baseline Patientencharakteristika: Alter 71 Jahre, Männer 76% Indikation für PCI: 51% ACS, 44% stabile Angina pectoris 83% DES, 15% BMS Ticagrelor: Dabigatran 110mg/150mg 12%, Triple Therapie 8% Durchschnittliche Zeit im Ziel-INR: 64% Effektivität: Primärer Endpunkt >> Überlegenheit Sekundärer Endpunkt >> Nicht-Unterlegenheit, gepowert nur für die Kombination aus 110mg/150mg Dabigatran vs Triple Therapie primärer Endpunkt: 110mg Dabigatran vs Triple Therapie 15,4% vs 26,9%, HR 0,52, 95% CI 0,42-0,63, p<0,001 primärer Endpunkt: 150mg Dabigatran vs Triple Therapie 20,2% vs 25,7%, HR 0,72, 95%CI 0,58-0,88, p<0,002) sekundärer Endpunkt: 110mg/150mg Dabigatran vs Triple Therapie	Die Studie ist bezüglich des sekundären Endpunktes nur gepowert für die Kombination aus 110mg/150mg Dabigatran vs Triple Therapie. Die Nicht-Unterlegenheit bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse konnte nur unter Einschluss ungeplanter Revaskularisationen gezeigt werden. Bei einem unverblindeten Design ist besonders dieser Endpunkt einem hohen Verzerrungsrisiko ausgesetzt. Im Vergleich 150mg Dabigatran vs Triple Therapie werden in der Triple-Therapie-Gruppe nur diejenigen Patienten analysiert, welche auch in die 150mg Gruppe hätten randomisiert werden können (d.h. außerhalb der USA nur Patienten bis 80 Jahre).	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: interactive voice-response system - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studie: Dabigatran 110mg 9,7%, Dabigatran 150mg 7,7%, TT 13,5% - Lost to follow-up bezüglich

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	relor liegt im Ermessen des Studienarztes. Population: 2725 Patienten Einschlusskriterien: - nicht-valvuläres VHF - Z.n. PCI < 120 Stunden Ausschlusskriterien (Auswahl): - biologischer oder mechanischer Herzklappenersatz - Z.n. Apoplex/ gastrointestinale Blutung/ große Op < 1 Monat - Dauerbehandlung mit NSAR primärer Endpunkt: schwerwiegende oder klinisch relevante Blutung (laut ISTH, siehe Supplement S. 26) sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex, systemischer Embolie, Tod, ungeplanter Revaskularisierung	13,7% vs 13,4%, HR 1,04, 95%CI 0,84-1,29, p=0,005 sekundärer Endpunkt: 110mg Dabigatran vs Triple Therapie 15,2% vs 13,4%, HR 1,13, 95%CI 0,90-1,43, p=0,30 sekundärer Endpunkt: 150mg Dabigatran vs Triple Therapie 11,8% vs 12,8%, HR 0,89, 95%CI 0,67-1,19, p=0,44 sekundärer Endpunkt ohne ungeplante Revaskularisationen: 110mg/150mg Dabigatran vs Triple Therapie 9,6% vs 8,5%, HR 1,17, 95%CI 0,90-1,53, p=0,11 Sicherheit: 110mg Dabigatran vs 150mg Dabigatran vs Triple Therapie schwerwiegende UAW: 42,7% vs 39,6% vs 41,8% Tödliche UAW: 3,9% vs 3,2% vs 4,3%	Nach 3 Monaten erhielten ca. 95% der Patienten Clopidogrel oder Ticagrelor zusätzlich zu Warfarin/ Dabigatran. Nach einem Jahr waren es - entgegen dem geplanten Vorgehen - nur noch ca. 60%. In der Triple-Therapie-Gruppe erhielten - ebenfalls abweichend von dem geplanten Vorgehen - nach drei Monaten noch ca. 30% eine Therapie mit ASS. (Supplement S.32) <i>authors conclusion: With respect to the results for both the bleeding and thromboembolic-event end points, we may only speculate on the relative contributions of the omission of aspirin and the type of oral anticoagulant in the dual-therapy groups and the triple-therapy group.</i>	Vitalstatus: Dabigatran 110mg 2,2%, Dabigatran 150mg 0,8%, TT 4,1% - Intention-to-treat-Analyse bezüglich Effektivität; bezüglich UAW nur Einschluss der Patienten mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (2678) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Boehringer Ingelheim
Gibson CM. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. The New England Journal of Medicine 2016; 375(25):2423–34.	PIONEER AF-PCI Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum (Einschluss von Patienten): 05/2013-07/2015 Follow-up: 12 Monate Studiendesign/ Intervention: Vor Randomisierung Festlegung der geplanten Dauer der DAPT und des P2Y12-Inhibitors durch den Studienarzt. Anschließend stratifizierte Randomisierung 1:1:1 zu - Rivaroxaban 1x15mg plus P2Y12-Inhibitor (Gruppe 1) - Rivaroxaban 2x2,5mg plus P2Y12-Inhibitor plus ASS 75-100mg, nach 1 oder 6 Monaten evtl. Wechsel auf Rivaroxaban 15mg plus ASS 75-100mg	Baseline Patientencharakteristika: Alter 70 Jahre, Männer 75%, Z.n. ACS 60% (18% STEMI) Clopidogrel 93% (Rivaroxaban) bzw. 96% (Vit K Antagonist) Prasugrel 2% (Rivaroxaban) bzw. 1% (Vit K Antagonist) Ticagrelor 5% (Rivaroxaban) bzw. 3% (Vit K Antagonist) Durchschnittliche Zeit im Ziel-INR: 65% Effektivität: Rivaroxaban 15mg vs Vit K Antagonist primärer Endpunkt: 16,8% vs 26,7%, HR 0,59, 95%CI 0,47-0,76, p<0,001 sekundärer Endpunkt: 6,5% vs 6,0%, HR 1,08, 95%CI 0,69-1,68, p=0,750 <i>authors conclusion: Among participants with atrial fibrillation who underwent PCI with stenting, administration of either low-dose rivaroxaban (15 mg once daily) plus a P2Y12 inhibitor for 12 months or very-lowdose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus DAPT for 1, 6, or 12 months was associated with a lower rate of clinically significant bleeding than was standard therapy with</i>	Relevant für den Vergleich Triple Therapie vs Duale Therapie ist nur die Interventionsgruppe mit Rivaroxaban 15mg. Die Studie war nicht gepowert für einen Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer Intervention bezüglich des sekundären Endpunktes.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: interactive voice-response system - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee (alle kardiovaskulären Ereignisse sowie Major- und Minor-Blutungen, 15% der Blutungen mit ärztlicher Behandlung) bzw. klassifiziert durch einen Computergestützten Algorithmus (85% der Blutungen mit ärztlicher Behandlung) - Patientencharakteristika zwi-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	(Gruppe 2) - Vit K Antagonist (Ziel-INR 2,0-3,0) plus P2Y12-Inhibitor plus ASS 75-100mg, nach 1 oder 6 Monaten evtl. Wechsel auf Vit K Antagonist plus ASS 75-100mg (Gruppe 3) Maximal 15% der Teilnehmer sollten als P2Y12-Inhibitor Ticagrelor oder Prasugrel erhalten, die übrigen Clopidogrel. Population: 2124 Patienten, davon 1415 Patienten im Vergleich Duale Therapie vs Triple Therapie (709 Gruppe 1 709 vs Gruppe 3) Einschlusskriterien: - nicht-valvuläres VHF - PCI mit Entfernung der Katheterschleuse < 72h Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. Apoplex/TIA - gastrointestinale Blutung < 12 Monate - Z.n. Stentthrombose < 12 Monate primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Major- und Minor-Blutungen (nach TIMI) und Blutungen mit ärztlichem Behandlungsbedarf sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, Myokardinfarkt, Apoplex	<i>a vitamin K antagonist plus DAPT for 1, 6, or 12 months. The three groups had similar efficacy rates, although the observed broad confidence intervals diminish the surety of any conclusions regarding efficacy.</i>		schen den Gruppen weitgehend ausbalanciert (etwas häufiger Prasugrel/Ticagrelor bei Rivaroxaban) - Abbruch der Studie (nach mindestens einmaliger Einnahme der Studienmedikation): 21% Rivaroxaban 15mg vs 21% Rivaroxaban 5mg vs 29% Vit K Antagonist - Lost to follow-up: kein Patient - Intention-to-treat-Analyse, zusätzlich "modifizierte ITT-Analyse" (mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Janssen Scientific Affairs, Bayer Pharmaceuticals.
Dewilde WJ. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous	WOEST Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Belgien und Niederlanden Zeitraum (Einschluss von Patienten): 11/2008-11/2011 Follow-up: 1 Jahr	Baseline Patientencharakteristika: Alter 70 Jahre, 80% Männer 20% EF < 30% 27% ACS als Indikation für PCI; 30% BMS, 65% DES Indikation für OAK: 69% VHF, 11% mechanischer Klappenersatz, 20% Sonstiges (LAE, apikales Aneurysma etc.) Effektivität: DT vs TT	Die Studie war nicht gepowert für einen Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer Intervention bezüglich des sekundären Endpunktes. Keine Überprüfung von Blutungsereignissen, die keiner medizinischen Behandlung bedurften.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Computer generierte Randomisierungssequenz; Zuordnung durch fort-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet (London, England) 2013; 381(9872):1107–15. Dewilde WJ. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet (London, England) 2013; 381(9872):1107–15.	Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu OAK plus Clopidogrel 75mg (DT = duale Therapie) oder OAK plus Clopidogrel 75mg plus ASS 80-100mg (TT = Triple Therapie) Population: 573 Patienten Einschlusskriterien: - Indikation zur OAK - Indikation zur PCI bzw. Z.n. PCI < 4h Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. intrakranieller Blutung - Ulcus ventriculi/ duodeni < 6 Monate - Major Blutung (nach TIMI) < 12 Monate primärer Endpunkt: alle Blutungsereignisse, klassifiziert nach TIMI, GUSTO, BARC sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Re-vaskularisation des Zielgefäßes, Stentthrombose	primärer Endpunkt: Alle Blutungen: 19,4% vs 44,4%, HR 0,36, 95%CI 0,26-0,50, p<0,001 TIMI Major oder Minor: HR 0,40, 95%CI 0,27-0,58 GUSTO Severe oder Moderate: HR 0,42, 95%CI 0,23-0,76 Nicht signifikant separat für TIMI Major und GUSTO Severe. BARC 1/2/3: jeweils signifikant Bluttransfusionen: 3,9% vs 9,5%, OR 0,39, 95%CI 0,17-0,84, p=0,011 Kein Unterschied bei intrakraniellen Blutungen (je 1,1%). Deutlicher Unterschied bei gastrointestinalen Blutungen: 2,9% vs 8,8% Subgruppenanalysen: Anhang S.5 sekundärer Endpunkt: 11,1% vs 17,6%, HR 0,60, 95%CI 0,38-0,95, p=0,025 Gesamtmortalität: 2,5% vs 6,3%, p=0,027 Kein signifikanter Unterschied der übrigen Einzelkomponenten. <i>authors conclusion: In this randomised trial of patients taking oral anticoagulants and undergoing PCI, treatment with clopidogrel and oral anticoagulants was associated with a significantly lower risk of bleeding complications than was aspirin, clopidogrel, and oral anticoagulation. Although the trial was small, we saw no evidence of an increased risk of thrombotic events by the withholding of aspirin.</i>	Entsprechend dem Studienprotokoll war für 75% (DT) bzw. 79% (TT) der Patienten die 1-jährige Clopidogrel-Therapie empfohlen (ACS oder DES). Der tatsächliche Gebrauch nach 1 Jahr war für die OAK 93% (DT) vs 91% (TT), für Clopidogrel 81% (DT) vs 79% (TT) und für ASS 67% (TT). Die Grafik 6 im Anhang S.8 suggeriert, dass ASS häufig bereits innerhalb des ersten Monats abgesetzt wurde. Genau Angaben lassen sich der Grafik jedoch nicht entnehmen. Es ist unklar, ob das Studienprotokoll für die gesamte TT-Gruppe eine Aspirin-Therapie für ein Jahr vorsah oder ob wie bei Clopidogrel eine risikoadaptierte Dauer geplant war. Die Grafik 6 im Anhang S.8 lässt ersteres vermuten.	laufend numerierte verschlossenen Briefumschläge - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee, sofern die Ereignisse eine medizinische Behandlung erforderten - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen weitgehend ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: OAK 7% (DT) vs 9% (TT); ASS 33% (TT) - Ausschluss aus der Analyse (Lost to follow-up, keine PCI erfolgt, Widerruf der Einwilligung): TT 1,7%, DT 1,8% - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Antonius Ziekenhuis Foundation, Strect Foundation

Anhang 9.1.7 Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK: Keine Indikation zur Antikoagulation (Empfehlung 7-8)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Verma S. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass sur-	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 2015 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: Z.n. ACVB (auch Subgruppenanalyse möglich) - Intervention: a) duale Thrombozytenag-	'Baseline Patientencharakteristika: Alter ca. 60 Jahre, Männer ca. 80% Effektivität: Gesamtmortalität: <i>Clopidogrel plus ASS vs ASS Monotherapie</i> elektiver ACVB: RR 0.56, 95 % CI 0.18–1.67, p = 0.29 ACVB nach ACS: RR 1.18, 95 % CI 0.83–1.66, p = 0.36 <i>Ticagrelor/Prasugrel plus ASS vs Clopidogrel plus ASS:</i> nur Subgruppenanalysen von RCTs zu ACVB nach ACS (PLATO/ TRI-	Bei Patienten mit elektivem ACVB erfolgte die Randomisierung zum Zeitpunkt der aortokoronaren Bypassoperation. Die Behandlung mit der Studienmedikation und das Follow-up dauerten zwischen 1 Monat und 12 Monaten. Bei Patienten mit ACS erfolgte der ACVB 20-100 Tage nach Randomisierung. Die Behandlung mit der Studien-	OCEBM: 2 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 ca-ca-y-y-y-y-y-y-y-y

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
gery? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Surg 2015;15:112.	gregationshemmung vs Monotherapie ASS b) duale Thrombozytenaggregationshemmung höherer vs niedriger Intensität Endpunkte: primärer Endpunkt: Gesamtmortalität sekundäre Endpunkte: nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Apoplex, schwere Blutungen Body of Evidence: Clopidogrel plus ASS vs ASS: elektiver ACVB: 5 RCTs mit 986 Patienten ACVB nach ACS : 2 RCTs mit 2155 Patienten Ticagrelor/Prasugrel plus ASS vs ASS. ACVB nach ACS: 2 RCTs mit 1695 Patienten	TON-TIMI): RR 0.49, 95%CI 0.33–1.71, $p < 0.001$ nicht-tödlicher Myokardinfarkt/ nicht-tödlicher Apoplex: In allen Subgruppen keine signifikanten Effekte. Blutungen: elektiver ACVB mit Clopidogrel plus ASS vs ASS Monotherapie (nur nicht ACVB-assozierte Blutungen): $10/366 = 2,7\%$ vs $6/364 = 1,6\%$, RR 1,50, 95%CI 0,55-4,11 <i>authors conclusion: Based on the available but limited RCT data, resumption of anti-platelet therapy post operatively with higher intensity DAPT (prasugrel or ticagrelor with ASA) but not lower intensity DAPT (clopidogrel and ASA) appears to reduce all-cause mortality by about 50 % in patients with ACS who undergo CABG. With the caveat that the data are primarily based on retrospective subgroup analysis from single RCTs of ACS patients who progress to CABG, the net clinical benefit (efficacy vs. bleeding) appears to favour the use of ticagrelor in these patients. No significant benefits or harms were detected for DAPT after elective CABG, however, few such patients have been studied in randomized trials.</i>	medikation und das Follow-up dauerten zwischen 7,5 Monaten und 14,5 Monaten.	- kein Verweis auf Protokoll, aber präspezifizierte Subgruppenanalysen - keine doppelte Extraktion berichtet

Anhang 9.1.8 Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4): Ticagrelor plus ASS

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361(11):1045-57.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch und multinational Dauer: Rekrutierung 10/2006-07/2009, Follow-up bis 02/2009 Follow-up: 12 Monate, Exposition zu Studienmedikation median 277 Tage Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Ticagrelor (180mg Loading dose, 2x90mg/d Erhaltungsdosis) und Clopidogrel (300-600mg Loading dose, 1x75mg/d Erhaltungsdosis) - Start der Studienmedikation median ca. 11h nach Symptombeginn (IQR 4,8-19,8h) und ca. 30min vor PCI bei	Baseline Patientencharakteristika: Alter 62 Jahre, Alter > 75 Jahre 15%, Männer 72% DM 25%, Z.n. ischämischem Apoplex 4% Indexereignis: STEMI 38%, NSTEMI 43%, instabile AP 17% primäre PCI: 61%, PCI während Studiendauer: 65% Primärer ACVB: 4,5%, ACVB während Studiendauer: 10% Effektivität (Ticagrelor vs Clopidogrel) nach 12 Monaten: primärer Endpunkt: $9,8\%$ vs $11,7\%$, ARR 1,9%, HR 0,84 (95% CI 0,77 - 0,92) $p < 0,001$ sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkt: $5,8\%$ vs $6,9\%$, $p=0,005$	Subgruppenanalyse nach Regionen ordnet Europa in eine gemeinsame Subgruppe zum Mittleren Osten und Afrika ein. In der TRITON-Studie lag die Gesamtmortalität im Clopidogrel-Arm trotz des längeren Follow-ups von 14,5 Monaten nur bei 2,9%. Auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientencharakteristika (TRITON: bei 26% STEMI als Indexereignis) ist die Mortalitätsrate in PLATO auffallend hoch: Selbst in der Subgruppe der Patienten mit STEMI lag bei TRITON die Mortalität	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: Ticagrelor 23,4%, Clopidogrel 21,5% - Lost to follow-up bezüglich Vitalstatus: 5 Patienten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	STEMI bzw. ca. 4h vor PCI bei NSTEMI - Begleitmedikation mit ASS 75-325mg/d - Pausierung vor ACVB 5d bei Clopidogrel und 1-3d bei Ticagrelor Population: 18624 Patienten Einschlusskriterien: - ACS mit Symptombeginn < 24h - NSTEMI/ instabile AP plus mindestens 2 Kriterien (ST-Senkung/ erhöhte Biomarker/ mindestens 1 CV-Risikofaktor) - STEMI mit geplanter primärer PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - Fibrinolysetherapie < 24h - OAK - erhöhtes Risiko für Bradykardie (z.B. Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II oder III°, Z.n. Synkope) - Begleitmedikation mit starker Beeinflussung des P450 3A primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex	CV-Mortalität: 4,0% vs 5,1%, p=0,001 Gesamtmortalität: 4,5% vs 5,9%, p<0,001 Apoplex: 1,5% vs 1,3%, nicht signifikant, p=0,22 hämorrhagischer Apoplex: 0,2% vs 0,1%, nicht signifikant, p=0,1 Prädefinierte Subgruppenanalysen des primären Endpunktes: Nordamerika (n=1814), 11,9% vs 9,6%, HR 1,25 (95%CI 0,93-1,67). Geringerer Effekt von Ticagrelor bei Patienten mit Gewicht < des geschlechtsbezogenen medianen Gewichts und bei Patienten mit lipidsenkender Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung Sicherheit: TIMI Major Blutungen: 7,9% vs 7,7% , nicht signifikant Major Blutungen (Studienkriterien): 11,6% vs 11,2%, nicht signifikant fatale Blutungen: gleich häufig mit 0,3% TIMI Major Blutungen, nicht ACVB-assoziert: 2,8% vs 2,2%, p=0,03 Major Blutungen (Studienkriterien), nicht ACVB-assoziert: 7,4% vs 7,9%, p=0,03 EKG-Veränderungen: siehe Scirica, 2011 Dyspnoe: 13,8% vs 7,8%, p<0,001 Signifikant häufiger Anstieg von Kreatinin und Harnsäure unter Ticagrelor vorzeitige Beendigung der Studienmedikation wg UAW: 7,4% vs 6,0%, p<0,001	unter Clopidogrel nur bei 4,3% (IQWiG 2011, Tabelle 51). Major Blutungen nach Studienkriterien: tödliche/ intrakranielle/ intraperikardiale Blutungen mit kardialer Tamponade, Blutungen mit hypovolämischem Schock/ Abfall des Hämoglobins um mindestens 5g/dl/ Indikation zur Transfusion Definition Myokardinfarkt entsprechend Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007;116:2634-53 <i>authors conclusion: In patients who have an acute coronary syndrome with or without ST-segment elevation, treatment with ticagrelor as compared with clopidogrel significantly reduced the rate of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke without an increase in the rate of overall major bleeding but with an increase in the rate of non-procedure-related bleeding.</i>	- Lost to follow-up bezüglich CV-Ereignisse/ Blutungen: Ticagrelor 849/9333 = 9%, Clopidogrel 812/9291 = 9% - Intention-to-treat-Analyse - Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren mit negativem Effekt in Nordamerika - Sponsoring: AstraZeneca, als Teil des "executive and operating committee" beteiligt am Design und der Durchführung der Studie.
Storey RF. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy). Am J Cardiol 2011;108(11):154-6.	Studientyp: Substudie von PLATO Ort: multizentrisch in 5 Ländern Studiendesign/ Intervention: Einschluss in Substudie zum Zeitpunkt der Aufnahme in PLATO oder bis 1 Monat nach Randomisierung Messung der O2-Sättigung und Lungenfunktionstests - 30-40 Tage nach Randomisierung - höchstens 10 Tage vor Ende des Follow-ups - 30 Tage nach Ende des Follow-ups Population: 199 Patienten Einschlusskriterien: siehe PLATO Ausschlusskriterien: - fortgeschrittene Lungenerkrankung - Herzinsuffizienz - ACVB nach Indexereignis Endpunkt:	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60 Jahre, Männer 80%, Endpunkte: 1. Testung nach durchschnittlich 31 Tagen Studienmedikation Ticagrelor: FEV1 2,81 ±0,73 Clopidogrel: FEV1 2,70 ± 0,84 Keine signifikanten Unterschiede, auch nicht auf andere Parameter. 2. Testung nach durchschnittlich 211 Tagen Studienmedikation Keine signifikanten Unterschiede. 3. Testung durchschnittlich 32 Tagen nach letzter Studienmedikation Keine signifikanten Unterschiede. <i>authors conclusion: No effect of ticagrelor on pulmonary function was seen in this cohort of patients with acute</i>	Die Funktionstests konnten auf Grund des akuten Krankheitsbildes der Patienten nicht vor Erhalt der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Aussagekraft der Studie ist limitiert durch den Ausschluss von pulmonal vorerkrankten Patienten und durch die sehr hohe Drop-out Rate.	OCEBM: 2 SIGN: - Verblindung der die Lungenfunktion beurteilenden Ärzte nicht berichtet - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - sehr hohe Drop-out Rate, v.a. in der Ticagrelor-Gruppe: Ticagrelor 30/101 = 30%, Clopidogrel 22/98 = 22%

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	O2-Sättigung und Parameter der Lungenfunktionstests während und nach Beendigung der Studienmedikation, v.a. FEV1	<i>coronary syndromes compared to clopidogrel.</i>		
Storey RF. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. J Am Coll Cardiol 2010;56(3):185-93.	Studientyp: präspezifizierte Subgruppenanalyse eines RCT Ort: USA und Großbritannien Dauer: Randomisierung 10/2007 - 03/2009 Follow-up: 6 Wochen unter Studienmedikation, Nachbeobachtung für 100 Studiendesign/ Intervention: Randomisierung zu Ticagrelor (n=57), Clopidogrel (n=54) oder Placebo (n=12) Kardiale und pulmonale Funktionstest vor erster Studienmedikation und nach 6 Wochen. Kardiale Parameter: RR, Hf, LV-EF, BNP, EKG Pulmonale Parameter: u.a. FEV1, FVC, Atemfrequenz, SpO2 Population: 123 Patienten Einschlusskriterien: - stabile Angina pectoris mit nachgewiesener KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. koronarer Revaskularisation - laufende Medikation mit ASS 75-100/d Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. ACS < 1 Jahr - Herzinsuffizienz - COPD - Asthma bronchiale - FEV1 oder FVC unterhalb der Norm - Nikotinabusus < 1 Monat präspezifizierte Subgruppenanalyse: Auftreten von Dyspnoe, Veränderung kardiopulmonaler Funktionsparameter	Baseline Patientencharakteristika: Alter 63Jahre, Männer 75% Ticagrelor vs Clopidogrel vs Placebo Dyspnoe: 38,6% vs 9,3% vs 8,3% Ticagrelor vs Clopidogrel, $p < 0.001$ Ticagrelor vs Placebo, $p < 0.05$ moderate Dyspnoe = störend, aber mit normalen Aktivitäten vereinbar: Ticagrelor 3 Patienten, Clopidogrel 1 Patient Übrige Fälle leicht = Dyspnoe gut tolerierbar Studienabbruch wg Dyspnoe: Ticagrelor 3 Patienten, Clopidogrel und Placebo 0 Patienten Persistierende Dyspnoe nach Beendigung der Studienmedikation: Ticagrelor 3 Patienten, Clopidogrel 2 Patienten, Placebo 1 Patient Kardiale Parameter: kein signifikanter Effekt Pulmonale Parameter: kein signifikanter Effekt Serumbikarbonat: kein signifikanter Effekt <i>authors conclusion: Dyspnea is commonly associated with ticagrelor therapy, often arising during the first week of treatment, and is usually mild or moderate in severity and often transient despite continued treatment. Ticagrelor treatment was not associated with any adverse changes in cardiac or pulmonary function after 6 weeks of treatment in this study of patients who were free of active lung disease at commencement of the study, including patients who had dyspnea during therapy. Further studies of ticagrelor in patients with active lung disease are now warranted.</i>	Die Aussagekraft der Studie ist limitiert durch den Ausschluss von pulmonal vorerkrankten Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Studie war zu klein, um einen Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Ticagrelor und Dyspnoe nachzuweisen bzw. auszuschließen. Der weitere klinische Verlauf von Patienten mit Dyspnoe unter Ticagrelor bleibt unklar. Es wurden auch sehr kurze Episoden von Dyspnoe (wenige Minuten) mitgezählt.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation bei 3/57 = 5% der Patienten unter Ticagrelor vs 0% unter Clopidogrel und Placebo - On-treatment-Analyse (mindestens 1 Dosis der Studienmedikation) - Sponsoring: AstraZeneca (statistische Analyse)
Scirica BM. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events	Studientyp: Substudie von PLATO Ort: multizentrisch Studiendesign/ Intervention: 1. LZ-EKG für 1 Woche bei 1. Gabe der Studienmedikation	Baseline Patientencharakteristika: Alter 63 Jahre, Männer 73%, 90% Betablocker Sicherheit: (Ticagrelor vs Clopidogrel) primärer Endpunkt: ventrikuläre Pausen ≥ 3sec 1. LZ-EKG: 5,8% vs 3,6%, HR 1,61 (95%CI 1,14-2,26)	Die Aussagekraft der Studie ist limitiert durch den Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Bradykardien. An der EKG-Kontrolle nach 1 Monat nahmen nur noch etwa	OCEBM: 2 SIGN: - EKG-Beurteilung durch verblindete Ärzte

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. J Am Coll Cardiol 2011;57(19):1908-16.	2. LZ-EKG 1 Monat nach Randomisierung Population: 2908 Patienten Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien: siehe PLATO primärer Endpunkt: ventrikuläre Pausen $\geq$ 3sec sekundäre Endpunkte: ventrikuläre Pausen $\geq$ 5sec ventrikuläre/ supraventrikuläre Tachykardie ($\geq$ 4 Schläge mit Hf > 100/min)	2. LZ-EKG: 2,1% vs 1,7%, HR 1,26 (95%CI 0,67-2,38) Jeweils SA-Blockierungen deutlich häufiger als AV-Blockierungen. sekundäre Endpunkte: ventrikuläre Pausen $\geq$ 5sec 1. LZ-EKG: 2,0% vs 1,2%, HR 1,66 (95%CI 0,92-3,01) 2. LZ-EKG: 0,8% vs 0,6%, HR 1,36 (95%CI 0,47-3,91) Jeweils SA-Blockierungen deutlich häufiger als AV-Blockierungen. ventrikuläre/ supraventrikuläre Tachykardie: nicht signifikant Bradykardien mit klinischer Symptomatik: Synkope: 0,3% vs 0,1% Schrittmacher-Implantation: 0,5% vs 1,0% <i>authors conclusion: Ticagrelor compared with clopidogrel increased the incidence of ventricular pauses on cECG monitoring, predominately via SA node suppression, during the first week after hospitalization for ACS. However, most of these ventricular pauses were asymptomatic and transient, and ticagrelor treatment was not associated with an increased occurrence of clinical manifestations of bradycardia.</i>	zwei Drittel der randomisierten Patienten teil. Die fehlende Signifikanz bei der EKG-Kontrolle dürfte auch der deutlich verringerten Patientenzahl geschuldet sein.	- Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - sehr hohe Drop-out Rate: Ticagrelor 33%, Clopidogrel 30%
Goto S. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. Circ J 2015;79(11):2452-60.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Dauer: Randomisierung 02/2011 - 07/2012 Follow-up: 12 Monate Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Ticagrelor (180mg Loading dose, 2x90mg/d Erhaltungsdosis) und Clopidogrel (300mg Loading dose, 1x75mg/d Erhaltungsdosis) - Begleitmedikation mit ASS 75-100mg/d - Pausierung vor ACVB 5d bei Clopidogrel und 1-3d bei Ticagrelor Population: 801 Patienten Einschlusskriterien: - ACS mit Symptombeginn < 24h - geplante primäre PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - Fibrinolysetherapie < 24h - OAK	Baseline Patientencharakteristika: Alter 67Jahre, Männer 76%, 90% Japaner, 6% Koreaner, 4% Chinesen STEMI 52%, NSTEMI 46%, instabile AP 2%, PCI 85% Numerisch häufiger (p-Werte nicht angegeben) im Ticagrelor-Arm: Alter > 75 Jahre, DM, Hypertonus, Dyslipidämie Numerisch seltener (p-Werte nicht angegeben) im Ticagrelor-Arm: Z.n. TIA, Z.n. Dyspnoe Effektivität: (Ticagrelor vs Clopidogrel) primärer Endpunkt: 9,0% vs 6,3%, HR 1,47 (95%CI 0,88-2,44) Subgruppenanalyse des primären Endpunktes: instabile AP/NSTEMI: 6,5% vs 6,6%, HR 1,01 (95%CI 0,45-2,25) STEMI: 11,7% vs 6,2%, HR 1,94 (95% CI 0,99-3,81) Post-hoc Analyse mit Ausschluss von periprozeduralen Myokardinfarkten aus primärem Endpunkt: 4,5% vs 3,3%, HR 1,39 (95%CI 0,68-2,85) Periprozedurale Myokardinfarkte absolut: 18 vs 12	Das Design von PHILO war nicht dazu konzipiert, signifikante Behandlungseffekte nachzuweisen. Ziel war es vielmehr, mit PLATO konsistente Effekte zu zeigen, da in PLATO keine Patienten aus Japan und nur sehr wenige Patienten aus Südkorea oder Taiwan eingeschlossen waren. Im Unterschied zu PLATO wurden bei PHILO nur Patienten mit geplanter PCI eingeschlossen. Das mediane Körpergewicht lag bei PHILO deutlich unter dem medianen Körpergewicht bei PLATO (62kg vs 80kg). Die Studienautoren vermuten eine dadurch verursachte höhere Blutungsrate im Ticagrelorarm. Die Studienautoren führen die geringe Blutungsrate im Clopidogrel-Arm auf die hohe Prävalenz von Trägern eines CYP2C19 loss-of-function Allels in Asien zurück. Nicht vereinbar mit dieser Hypo-	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: central interactive web response/ voice system - doppelte Verblindung, außerdem Beurteilung der Endpunkte durch ein verblindetes Komitee - statistische Analyse durch Sponsor, überprüft durch unabhängiges Forschungszentrum - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen nicht vollständig ausbalanciert (p-Werte nicht angeben) - ähnliche Drop-out Rate in den Studienarmen: Ticagrelor 16,5%, Clopidogrel 15,6%

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- erhöhtes Risiko für Bradykardie (z.B. Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II oder III°, Z.n. Synkope) - Begleitmedikation mit starker Beeinflussung des P-450 3A primärer Endpunkt Effektivität: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex; dabei Einschluss (wie in PLATO) von asymptomatischen periprozeduralen Myokardinfarkten Primärer Endpunkt Sicherheit: Major Blutungen (entsprechend den PLATO-Kriterien)	Spontane Myokardinfarkte absolut: 6 vs 3 Sicherheit: (Ticagrelor vs Clopidogrel) Major Blutungen: 10,3% vs 6,8%, HR 1,54 (95%CI 0,94-2,53) Minor Blutungen: 15,2% vs 9,2%, HR 1,75 (95%CI 1,15-2,67) Major/minor Blutungen: 23,8% vs 14,7%, HR 1,76 (95%CI 1,23-2,40) Blutungsrate mit und ohne Zusammenhang zu ACVB erhöht. Dyspnoe: 5,7% vs 2,4%, kein p-Wert angegeben SUE: 22,7% vs 28,2% <i>authors conclusion: In ACS patients from Japan, Taiwan and South Korea, event rates of primary safety and efficacy endpoints were higher, albeit not significantly, in ticagrelor-treated patients compared with clopidogrel-treated patients. This observation could be explained by the small sample size, imbalance in clinical characteristics and low number of events in the PHILO population.</i>	diese scheint die ebenfalls geringere CV-Ereignisrate im Clopidogrel-Arm.	- Intention-to-treat-Analyse bezüglich Effektivität - On-treatment-Analyse bezüglich Sicherheit (mindestens 1 Dosis der Studienmedikation) - Sponsoring: AstraZeneca
Lu Y. Clinical effect of ticagrelor administered in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention. Exp Ther Med 2016;11(6):2177-84.	Studientyp: RCT Ort: Hospital of Zhengzhou University, China Dauer: Randomisierung 03/2013-05/2013 Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention: Randomisierung zu Clopidogrel (n=108) und Ticagrelor (n=95) plus ASS in beiden Studienarmen Population: 203 Patienten Einschlusskriterien: ACS mit erfolgreicher PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - NYHA III/IV - schwere Nieren-/ Leberinsuffizienz - bekannte Blutungsneigung Endpunkte: Plättchenaggregationsrate kardiovaskuläre Ereignisse Blutungsergebnisse	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60Jahre, Männer 55% Effektivität: Ticagrelor vs Clopidogrel Angina pectoris: 2,1% vs 8,3%, p=0,05 Bezüglich Myokardinfarkten und Mortalität sehr geringe CV-Ereignisrate ohne signifikante Ergebnisse. Sicherheit: Ticagrelor vs Clopidogrel Dyspnoe: 6,3% vs 0%, p=0,03 Blutungen: 2,1% vs 0,9%, nicht signifikant <i>authors conclusion: The present study showed that ticagrelor reduced the incidence of adverse cardiovascular events in ACS patients who had received PCI, without increasing the risk of bleeding. However, the present study presented certain limitations, such as a small sample group and short duration of follow-up; thus, the clinical effect and adverse reactions of ticagrelor administration require further confirmation.</i>	Kleine randomisierte, a.e. unverblindete Studie bei chinesischen Patienten mit ACS. Keine signifikanten Effekte bei insgesamt geringen Ereignisraten bezüglich "harter" kardiovaskulärer Endpunkte.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung nicht berichtet - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate wohl 0% - Sponsoring: nicht berichtet
Wang H. Efficacy and safety outcomes of ticagrelor	Studientyp: RCT Ort: Hospital of Harbin, China Dauer: Randomisierung 08/2013 -	Baseline Patientencharakteristika: Alter 79Jahre, Männer 68%, Effektivität:	Kleine randomisierte, verblindete Studie bei älteren chinesischen Patienten mit ACS. Numerisch deutlicher und statis-	OCEBM: 2 SIGN:

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
lor compared with clopidogrel in elderly Chinese patients with acute coronary syndrome. Ther Clin Risk Manag 2016;12:1101-5.	11/2014 Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Clopidogrel und Ticagrelor plus ASS in beiden Studienarmen Population: 200 Patienten Einschlusskriterien: - Alter > 65 Jahre - ACS Ausschlusskriterien (Auswahl): - schwere Nieren-/ Leberinsuffizienz - bekannte Blutungsneigung primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Blutungen	primärer Endpunkt: Ticagrelor vs Clopidogrel 11% vs 22%, HR 0,473 (95%CI 0,23-0,98), p=0,043 sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität: 9% vs 16%, nicht signifikant Myokardinfarkt: 6% vs 15%, p=0,045 Apoplex: 2% vs 3%, nicht signifikant Sicherheit: alle Blutungen: 21% vs 14%, nicht signifikant Lebensbedrohliche Blutungen: 4% vs 3%, nicht signifikant <i>authors conclusion: The current study in elderly Chinese patients with ACS demonstrated that ticagrelor reduced the primary efficacy end point at no expense of increased bleeding risk compared with clopidogrel, suggesting that ticagrelor is a suitable alternative for use in elderly Chinese patients with ACS.</i>	tisch signifikanter Effekte bezüglich der Gesamtmortalität und Rate an Myokardinfarkten. Numerisch deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Effekt bezüglich der Blutungsrate.	- Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: 0% - Sponsoring: nicht berichtet
Zhang Y. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial. Acta Cardiol 2016;71(3):309-16.	Studientyp: RCT Ort: Hospital of Yunnan, China Dauer: Randomisierung 09/2013 - 06/2014 Follow-up: 6 Monate Studiendesign/ Intervention: Test bei 329 Patienten auf CYP2C19 Genotyp Randomisierung der Träger eines loss-of-function Allels (n=181) 1:1 zu Ticagrelor und Clopidogrel (150mg über 7 Tage, dann 75mg) Population: 181 Patienten Einschlusskriterien: ACS mit primärer PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - schwere Nieren-/ Leberinsuffizienz - bekannte Blutungsneigung primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex, Stentthrombose	Baseline Patientencharakteristika: Alter 70 Jahre, Männer 50% Effektivität: Ticagrelor vs Clopidogrel primärer Endpunkt: 20% vs 4,4%, p<0,001 sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkt: 3,3% vs 12,2%, signifikant Stentthrombose: 0,4% vs 6,7%, signifikant CV-Tod: 1,7% vs 2,2%, nicht signifikant Sicherheit: Schwere Blutungen: 1,6% vs 2,2%, nicht signifikant <i>authors conclusion: The study also provides evidence that ticagrelor is a better choice for IM or PM patients, with good efficiency and safety profile.</i>	Kleine randomisierte, unverblindete Studie bei chinesischen Patienten mit Genotyp CYP2C19 und ACS. Numerisch deutlicher und statistisch signifikanter Effekte bezüglich der Rate an Myokardinfarkten.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - keine Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate wohl 0% - Sponsoring: nicht berichtet
Wang S. Safety and efficacy of ticagrelor with emergency percu-	Studientyp: RCT Ort: Hospital of Harbin, China Dauer: Randomisierung 07/2014-06/2015	Baseline Patientencharakteristika: durchschnittliches Alter nicht berichtet, Männer 56% Effektivität: Ticagrelor vs Clopidogrel primärer Endpunkt:	Kleine randomisierte, a.e. unverblindete Studie bei älteren chinesischen Patienten mit STEMI und Demenz. Numerisch deutlicher und statistisch signifikanter	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
taneous coronary intervention in senile patients with ST-segment elevation myocardial infarction and dementia. International journal of clinical and experimental medicine 2016;9(6):11831-7.	Follow-up: 30 Tage Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Ticagrelor und Clopidogrel Population: 174 Patienten Einschlusskriterien: - STEMI - Demenz - Alter 60-79 Ausschlusskriterien (Auswahl): - exazerbierte COPD - Bradykardie mit Hf < 50/min - Z.n. intracerebraler Blutung primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt	3,45% vs 5,75%, OR 0,76 (95% CI 0,43 - 0,92) p=0,025 sekundäre Endpunkte: CV-Mortalität: 2,3% vs 4,6%, signifikant Myokardinfarkt: 1,15% vs 5,75%, signifikant Apoplex: nicht signifikant Sicherheit: Obere gastrointestinale Blutung: 4,6% vs 2,3%, signifikant Dyspnoe: 13,8% vs 5,8%, signifikant <i>authors conclusion: These findings indicate that ticagrelor offers some outcome advantages over clopidogrel in treating STEMI patients with dementia who undergo PCI, as seen for a broader population, as this intervention can reduce vascular-cause mortality, stroke, and recurrent myocardial infarction risks. Although bleeding was more frequent with ticagrelor treatment, it appeared to be less severe than with clopidogrel treatment.</i>	Effekte bezüglich der Rate an Myokardinfarkten und der CV-Mortalität.	Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung nicht berichtet - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate wohl 0% - Sponsoring: nicht berichtet
Tang X. Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. J Cardiovasc Pharmacol 2016;68(2):115-20.	Studientyp: RCT Ort: Zhujiang Hospital, China Dauer: Randomisierung 01/2013 - 04/2015 Follow-up: 6 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Ticagrelor und Clopidogrel Population: 400 Patienten Einschlusskriterien: - STEMI - geplante PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - kardiogener Schock - OAK - Malignom - bei Koronarangiographie Nachweis einer Stentthrombose/ Notwendigkeit einer aortokoronaren Bypass-Operation/ Ausschluss einer KHK primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex, ungeplante Revaskularisationen	Baseline Patientencharakteristika: Alter 64 Jahre, Männer 72% Effektivität: Ticagrelor vs Clopidogrel primärer Endpunkt: 5 vs 14 Patienten, OR 0,34 (95%CI 0,12-0,96), p=0,034 Kein signifikanter Effekt auf Einzelkomponenten. Sicherheit: TIMI-Major und TIMI-Minor Blutungen: 10 vs 7 Patienten, nicht signifikant <i>authors conclusion: Among patients with STEMI undergoing PPCI, ticagrelor reduces the incidence of MACCE and the composite end point of cardiovascular death, nonfatal MI, and stroke compared with clopidogrel. Ticagrelor also reduces the need for GPIIb/IIIa inhibitors. However, no significant difference was observed in the risk of bleeding between the 2 groups</i>	Kleine randomisierte, verblindete Studie bei chinesischen Patienten mit STEMI. Numerisch deutlicher und statistisch signifikanter Effekt bezüglich des Kompositendpunkts.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Nutzung von Briefumschlägen - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert mit Ausnahme der Gabe von GPIIb/IIIa Inhibitoren (Ticagrelor 10 Patienten, Clopidogrel 21 Patienten) - Ausschluss nach Randomisierung auf Grund des Koronarbefundes: Ticagrelor 9 Patienten, Clopidogrel 10 Patienten - Lost to follow-up: Ticagrelor 1 Patient, Clopidogrel 0 Patienten - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet

Anhang 9.1.9 Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4): Prasugrel plus ASS

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001-15. ergänzend: Wiviott SD et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J 2006;152(4):627-35.	Name: TRITON-TIMI 38 Studientyp: RCT Ort: multizentrisch und multinational Dauer: Randomisierung 11/2004 - 01/2007, Follow-up bis maximal 09/2007 Follow-up: 6-15 Monate, median 14,5 Monate Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Prasugrel (60mg Loading Dose, 10mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300mg Loading dose, 75mg Erhaltungsdosis) - Basistherapie ASS, empfohlen 75 - 162mg Population: 13608 Patienten Einschlusskriterien: - instabile AP/NSTEMI mit hohem Risiko (TIMI Risk Score ≥ 3 plus ST-Senkung ≤ 1mm oder erhöhte Biomarker) - STEMI < 12h vor Randomisierung bzw. < 14 Tage vor Randomisierung bei primär konservativer Behandlung - Indikationsstellung zur PCI auf Grund der Klinik (STEMI < 12h) oder durch diagnostische Koronarangiographie (bei instabiler AP/NSTEMI/STEMI > 12h) Ausschlusskriterien (Auswahl): Kardiovaskulär: refraktäre ventrikuläre Arrhythmie, Herzinsuffizienz NYHA IV. Blutungen: bekannte Blutungsneigung; Z.n. hämorrhagischem Apoplex, Z.n. ischämischem Apoplex ≤ 3 Monate, intrakranielle Neoplasien, arteriovenöse Fehlbildung oder Aneurysmen; INR > 1,5; Thrombozytenzahl < 100 000 /mm³, Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dL). Vorherige / begleitende Therapie: Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) ≤ 5 Tage vor der PCI, OAK, täglich NSAR oder COX-2 Inhibitoren. primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Apoplex Sicherheit: TIMI major/minor Blutungen;	Baseline Patientencharakteristika: Alter median 61 Jahre, Alter ≥ 75: 13%, Männer 74% 99% PCI, 94% Stenting, CABG 1% 10074 = 74% mit instabiler AP/ NSTEMI; 3534 = 26% mit STEMI Erste Gabe der Studienmedikation... ...vor PCI: 25% ... während oder maximal 1h nach PCI: 74% ... mindestens 1h nach PCI: 1% Effektivität: Prasugrel vs Clopidogrel, bis Studienende primärer Endpunkt: instabile AP/NSTEMI: HR 0,82 (95%CI 0,73-0,93) p=0,002 STEMI: HR 0,79 (95%CI 0,65-0,97), p=0,02 Gesamt: 9,9% vs 12,1%, ARR 2,2%, HR 0,81 (95%CI 0,73-0,9), p<0,001 nicht-fataler Myokardinfarkt: 7,3% vs 9,5%, ARR 2,2%, HR 0,76 (95%CI 0,67-0,85), p<0,001 fataler Myokardinfarkt: 21/6741 = 0,4% vs 5/6716 = 0,7%, p=0,02 Dringliche Re-Vaskularisierung: 2,5% vs 3,7%, p<0,001 Kein signifikanter Effekt auf Apoplex, allgemeine kardiovaskuläre Mortalität (ohne vorhergehenden Myokardinfarkt) oder Gesamtmortalität. Blutungen: - TIMI major/minor Blutungen: 5% vs 3,8%, HR 1,31 (95%CI 1,11-1,56), p=0,002 - TIMI major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 2,4% vs 1,8%, HR 1,32 (95%CI 1,03-1,68), p=0,03 - TIMI major Blutungen im Zusammenhang zu ACVB: 24/179 = 13,4% vs 6/189 = 3,2%, HR 4,73 (95%CI 1,90-11,82), p<0,001 - lebensbedrohliche Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 1,4% vs 0,9%, OR 1,52 (95%CI 1,08-2,13), p=0,01 - fatale, nicht ACVB-assoziierte Blutungen: 0,4% vs 0,1%, p=0,002 sonstige UAW:	Als Myokardinfarkte gelten angepasst an die Standarddefinition des ACC (Wiviott 2006): - Periprozedurale CK-MB-Erhöhung (< 48h nach PCI/ACVB), auch asymptomatisch - ST-Erhöhung plus Brustschmerz/ Dekompensation - CK-MB/Troponin-Erhöhung plus ST-Erhöhung oder Brustschmerz <i>authors conclusion: In patients with acute coronary syndromes with scheduled percutaneous coronary intervention, prasugrel therapy was associated with significantly reduced rates of ischemic events, including stent thrombosis, but with an increased risk of major bleeding, including fatal bleeding. Overall mortality did not differ significantly between treatment groups.</i>	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten; Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow up: 14 Patienten = 0,1% - Drop-out Rate nicht in der Publikation berichtet, laut IQWiG-Bericht 2011: Prasugrel 410 (6%), Clopidogrel 394 (5,8%) - Intention-to-treat-Analyse bezüglich Effektivität; bei Blutungen nur Einschluss der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben - kein signifikanter Unterschied der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Daiichi Sankyo und Eli Lilly

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	TIMI major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB	alle außer Blutungen: 22,5% vs 22,8%, p=0,52 ED Kolonkarzinom: 0,2% vs 0,1%, p=0,03		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Auftrag A09-02 Version 1.0 Stand: 11.07.2011. 2011 (IQWiG-Berichte; 89) [cited: 2017-09-29]. http://www.iqwig.de/download/A09-02_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 22.03.2011 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Prasugrel plus ASS - Kontrolle: Clopidogrel plus ASS oder Monotherapie ASS - Patientenpopulation: Patienten mit ACS Body of Evidence: 2 RCT (TRITON und JUMBO) Effektivität und Sicherheit von TRITON wurden hinsichtlich folgender Aspekte neu analysiert: Effektivität/ Sicherheit bezogen auf Zulassungsdauer von 360 Tagen und folgende Zulassungspopulation: - Alter < 75 Jahre - Gewicht > 60kg - kein Z.n. TIA/Apoplex 10804 Patienten, davon 7938 = 73,5% mit instabiler AP/NSTEMI und 2866 = 26,5% mit STEMI Analyse klinisch auffälliger, nicht tödlicher Myokardinfarkte: Zusätzlich zu erhöhten Biomarkern muss mindestens 1 weiteres Kriterium erfüllt sein: Ischämieschmerz > 20min, ST-Streckenabweichung, hämodynamische Dekompensation Analyse der Blutungskomplikationen unter Einbezug ACVB-assoziiierter Blutungen: Bei der primären Entscheidung für eine PCI kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein ACVB im weiteren Verlauf doch noch durchgeführt werden muss. signifikante Blutungen = alle TIMI-Minor und TIMI-Major Blutungen, unabhängig von ihrer Assoziation mit ACVB	Neue Analyse der Ergebnisse von TRITON: Effektivität bei Zulassungspopulation nach 360 Tagen, Prasugrel vs Clopidogrel: Kein signifikanter Effekt auf Gesamtmortalität oder CV-Mortalität <i>Klinisch auffälliger, nicht-fataler Myokardinfarkt:</i> 1,3% vs 2,5%, ARR 1,2%, HR 0,53 (95%CI 0,40-0,71), p<0,001 <i>Primärer Endpunkt mit klinisch auffälligem Myokardinfarkt:</i> 3,0% vs 4,2%, ARR 1,2%, HR 0,69 (95%CI 0,57-0,85), p<0,001 Blutungen bei Zulassungspopulation nach 360 Tagen, Prasugrel vs Clopidogrel: <i>signifikante Blutungen:</i> 3,6% vs 2,8%, HR 1,29 (95%CI 1,04-1,59), p=0,02 <i>hämorrhagische UE:</i> 26,9% vs 20,4%, HR 1,44 (95%CI 1,32-1,58), p<0,001 <i>hämorrhagische SUE:</i> 4,7% vs 3,3%, HR 1,45 (95%CI 1,19-1,71), p<0,001 <i>lebensbedrohliche Blutungen:</i> 1,1% vs 0,7%, HR 1,72 (95%CI 1,15-2,58), p=0,008 Kein signifikanter Effekt auf tödliche oder intrakranielle Blutungen. Kolon-Ca: - Keine Auswertung auf Basis der „preferred terms“ über mehrere Organklassen. Neoplasien, die z.B. als „Operation aufgrund einer Neoplasie“ kodiert wurden, wurden daher ggf. nicht erfasst. - Die höhere Blutungsrate unter Prasugrel könnte zu einer häufigeren gastrointestinalen Diagnostik und damit zu einer häufigeren Identifikation von Neoplasien geführt haben, ohne dass sie tatsächlich häufiger aufgetreten sind.	Kritik am Studiendesign von TRITON: Die Gabe der Studienmedikation war erst möglich, nachdem die Indikation zur Durchführung einer PCI gestellt wurde. Patienten mit NSTEMI/instabiler AP erhielten Clopidogrel deshalb erst während bzw. kurz nach der PCI. Das Studiendesign widerspricht somit aktuellen Leitlinien, welche auf Grund der Latenzzeit von Clopidogrel eine sofortige Gabe bei Diagnosestellung empfehlen. Das IQWiG bezweifelt deshalb den adäquaten Einsatz der Kontrollintervention und die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-y-ca-y
Wiviott SD. Random-	Name: JUMBO	Baseline Patientencharakteristika:	Ähnliche Definition des Myokardinfarkts	OCEBM: 2

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
ized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation 2005;111(25):3366-73.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in USA und Kanada Dauer: 04/2003-01/2004 Follow-up: 30 Tage Studiendesign/ Intervention: Randomisierung zu Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg / Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 40 mg / Erhaltungsdosis 7,5 mg bzw. 60 mg / 10 mg/Tag bzw. 60 mg / 15 mg/Tag). Zusätzlich erhielten alle Patienten ASS 325 mg. Population: 904 Patienten Einschlusskriterien: - elektive oder dringliche Indikation für PCI - Koronarstenose > 60% mit geplanter PCI durch maximal 2 Koronarstents (in anderen Gefäßen weitere Stents möglich) Ausschlusskriterien (Auswahl): - primäre PCI bei STEMI - RIVA-Stenose > 50% - Zielstenose in ACVB - LVEF < 30% oder NYHA III/IV - Alter > 75 Jahre - erhöhtes Blutungsrisiko - Z.n. hämorrhagischem oder ischämischem Apoplex < 2 J. primärer Endpunkt: Rate der nicht durch eine koronare Bypassoperation verursachten signifikanten Blutungen (nach den TIMI-Kriterien für Major- und Minor-Blutungen) sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt, Apoplex, Re-Verschluss des Zielgefäßes, Re-Hospitalisierung aufgrund eines wiederkehrenden ischämischen Ereignisses	Alter 59 ± 9Jahre, Männer 77%, DM 27%, instabile AP/NSTEMI 40% primärer Endpunkt: (Prasugrel vs Clopidogrel) 1,7% vs 1,2%, HR 1,42 (95% CI 0,40 - 5,08) sekundärer Endpunkt: (Prasugrel vs Clopidogrel) 7.2% vs 9.4%, HR 0,76 (95%CI 0,46-1,24) <i>authors conclusion:</i> <i>In this study, designed to assess safety, prasugrel and clopidogrel, when administered at the time of PCI, resulted in low rates of bleeding, although modest increases associated with prasugrel cannot be excluded given the low power of the study resulting from lower-than-expected bleeding rates in both treatment groups.</i>	wie in Wiviott 2006, d.h. Einschluss periprozeduraler Enzymerhöhungen ohne klinische Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Prasugrel teilweise in nicht zulassungskonformen Dosierungen untersucht. Hochselektierte Patienten. Populationsgröße berechnet mit angestrebter 80% Power und Annahme einer 2,5fach erhöhten Blutungsrate.	SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: 16,3%, keine Angabe zur Drop-out Rate in den Studienarmen - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Eli Lilly/ Sankyo Pharma
Roe MT. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012;367(14):1297-	Name: TRILOGY-ACS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch, multinational Dauer: 06/2008 - 09/2011 Follow-up: median 17,1 Monate, Behandlung mit Prasugrel median 14,8 Monate (IQR 8,2-23,6 Monate)	Baseline Patientencharakteristika: < 75 Jahre: Alter 62 Jahre (IQR 56-68), Männer 64% Indexereignis: NSTEMI 67%, instabile AP 32% Gesamtpopulation: Alter 66 Jahre (IQR 58-74), Männer 61%, Effektivität: (Prasugrel vs Clopidogrel)	Prasugrel zeigte keinen Effekt auf CV-Endpunkte bei Patienten mit konservativ behandeltem ACS. 170 Patienten erhielten im Verlauf einen ACVB. ACVB-assoziierte Blutungen wurden nicht berichtet. Die Häufigkeit von nicht ACVB-	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - doppelte Verblindung; Beur-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
309.	Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Clopidogrel 75mg/Tag und Prasugrel 10mg bei Patienten < 75 Jahre bzw. Prasugrel 5mg bei Patienten ≥ 75 J oder Gewicht < 60kg Zusätzlich ASS 100 in beiden Studienarmen Population: 7243 Patienten < 75 J.; 2083 Patienten ≥ 75 J. Einschlusskriterien: - ACS < 10 Tage - konservative Therapie - mindestens 1 der Kriterien erfüllt: Alter > 60 J./ DM/Z.n. Myokardinfarkt/ Z.n. PCI oder ACVB Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. Apoplex/TIA - PCI oder ACVB < 30 Tage - OAK primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler Apoplex bei Patienten < 75 J. Sicherheits-Endpunkt: TIMI-Major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB	primärer Endpunkt: < 75 Jahre: 10,1% vs 11,0%, HR 0,91 (95% CI 0,79 - 1,05), p=0,21 ≥ 75 J: keine Analyse, da bei Patienten < 75 J. kein signifikanter Effekt gefunden wurde Gesamtpopulation: 13,3% vs 13,9%, HR 0,96 (0,86-1,07), p=0,45 sekundäre Endpunkte: Explorative Analyse der Patienten ≥ 75 J. Sicherheit: (Prasugrel vs Clopidogrel) TIMI-Major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: < 75 Jahre: 1,1% vs 0,8%, p=0,27 Gesamtpopulation: 1,3% vs 1,0%, p=0,29 Malignome: (Gesamtpopulation) 1,9% vs 1,8%, p=0,79 <i>authors conclusion: Among patients with unstable angina or myocardial infarction without ST-segment elevation, prasugrel did not significantly reduce the frequency of the primary end point, as compared with clopidogrel, and similar risks of bleeding were observed.</i>	assoziierte Blutungen unterschied sich in beiden Studienarmen nicht. Effektivität und Sicherheit von Prasugrel bei Patienten > 75 Jahren wird nicht berichtet. In der Subgruppenanalyse (Appendix Fig. S3) werden Patienten < 65 und > 65 miteinander verglichen.	teilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: keine Teilnahme an letzter Visite Prasugrel 16%, Clopidogrel 16%; Beendigung der Studienmedikation: Prasugrel 24%, Clopidogrel 22% - Ausschluss von 120 Patienten aus 4 Studienzentren wegen Verstößen gegen das Studienprotokoll - nur Analyse derjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Eli Lilly, Daiichi Sankyo
Saito S. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. Circ J 2014;78(7):1684-92.	Name: PRASFIT-ACS Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Japan Dauer: 12/2010-06/2012 Follow-up: Behandlungsdauer 24-48 Wochen, abhängig u.a. von verwendetem Stenttyp. Durchschnittlich 30 Wochen. Nachbeobachtung 2 Wochen. Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Prasugrel (20mg Loading Dose, 3,75mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300mg Loading dose, 75mg Erhaltungsdosis). Zusätzlich ASS (81-330mg Erstdosis, 81-100mg Erhaltungsdosis). Gabe der Loading Dose nach Möglichkeit vor PCI. Population: 1363 Patienten Einschlusskriterien: - ACS < 72h (Ischämieschmerz > 10min	Baseline Patientencharakteristika: Alter 65 ± 11Jahre, Männer 79% Indexereignis: instabile AP 21%, NSTEMI 29%, STEMI 50% Effektivität (Prasugrel vs Clopidogrel) primärer Endpunkt: 9,4% vs 11,8%, HR 0,77 (95% CI 0,56 - 1,07) Kein signifikanter Effekt auf Einzelkomponenten: nicht-fataler Myokardinfarkt: 7,6% vs 10,1%, HR 0,74 (95%CI 0,52-1,06) Gesamtmortalität: 1,3% vs 1,2% Sicherheit: TIMI-Major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 1,9% vs 2,2% Kein signifikanter Unterschied bei tödlichen Blutungen: 0,3% vs 0,1% alle Blutungsereignisse ohne Zusammenhang zu ACVB:	Ähnliche Definition des Myokardinfarkts wie in Wiviott 2006, d.h. Einschluss periprozeduraler Enzym-erhöhungen ohne klinische Symptomatik oder EKG-Veränderungen. Im Unterschied zu Wiviott 2006 wurden - nicht-ischämische Schlaganfälle aus dem primären Kompositendpunkt ausgeschlossen - keine Patienten mit Z.n. ischämischem Apoplex/TIA eingeschlossen Bereits bei der Planung der Studie war ersichtlich, dass keine ausreichend große Anzahl japanischer Patienten eingeschlossen werden konnte, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Die HR bezüglich des primären Endpunkts und der Rate an nicht-fatalen Myokardinfarkten fiel ähnlich wie in Wiviott 2006 aus.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: zufällige Nummernliste, generiert durch SAS Software - doppelte Verblindung; Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - bezogen auf die durchschnittliche Behandlungsdauer von 30 Wochen hohe Drop-out Rate: Prasugrel 27%, Clopidogrel 29% - nur Analyse derjenigen Pa-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	plus ST-Hebung oder T-Negativierung oder erhöhte Biomarker) - geplante PCI Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. hämorrhagischem oder ischämischem Apoplex/TIA - Blutungsneigung - schlecht kontrollierter Hypertonus - OAK, täglich NSAR primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem ischämischen Apoplex bis Woche 24 Sicherheits-Endpunkt: TIMI-Major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB	49,8 vs 36,4%, HR 1,48 (1,25-1,74) schwere UAW: 27.4% (188/685) vs 25.4% (172/678) <i>authors conclusion: Prasugrel 20/3.75 mg was associated with a low incidence of ischemic events, similar to the results of TRITON-TIMI 38, and with a low risk of clinically serious bleeding in Japanese ACS patients.</i>		tienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und nicht schwerwiegend gegen das Studienprotokoll verstoßen haben - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Daiichi Sankyo
Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001-15. ergänzend: Wiviott SD et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J 2006;152(4):627-35.	Name: TRITON-TIMI 38 Studientyp: RCT Ort: multizentrisch und multinational Dauer: Randomisierung 11/2004 - 01/2007, Follow-up bis maximal 09/2007 Follow-up: 6-15 Monate, median 14,5 Monate Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Prasugrel (60mg Loading Dose, 10mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300mg Loading dose, 75mg Erhaltungsdosis) - Basistherapie ASS, empfohlen 75 - 162mg Population: 13608 Patienten Einschlusskriterien: - instabile AP/NSTEMI mit hohem Risiko (TIMI Risk Score ≥ 3 plus ST-Senkung ≤ 1mm oder erhöhte Biomarker) - STEMI < 12h vor Randomisierung bzw. < 14 Tage vor Randomisierung bei primär konservativer Behandlung - Indikationsstellung zur PCI auf Grund der Klinik (STEMI < 12h) oder durch diagnostische Koronarangiographie (bei instabiler AP/NSTEMI/STEMI > 12h) Ausschlusskriterien (Auswahl): Kardiovaskulär: refraktäre ventrikuläre Arrhythmie, Herzinsuffizienz NYHA IV. Blutungen: bekannte Blutungsneigung; Z.n.	Baseline Patientencharakteristika: Alter median 61 Jahre, Alter ≥ 75: 13%, Männer 74% 99% PCI, 94% Stenting, CABG 1% 10074 = 74% mit instabiler AP/ NSTEMI; 3534 = 26% mit STEMI Erste Gabe der Studienmedikation... ...vor PCI: 25% ... während oder maximal 1h nach PCI: 74% ... mindestens 1h nach PCI: 1% Effektivität: Prasugrel vs Clopidogrel, bis Studienende primärer Endpunkt: instabile AP/NSTEMI: HR 0,82 (95%CI 0,73-0,93) p=0,002 STEMI: HR 0,79 (95%CI 0,65-0,97), p=0,02 Gesamt: 9,9% vs 12,1%, ARR 2,2%, HR 0,81 (95%CI 0,73-0,9), p<0,001 nicht-fataler Myokardinfarkt: 7,3% vs 9,5%, ARR 2,2%, HR 0,76 (95%CI 0,67-0,85), p<0,001 fataler Myokardinfarkt: 21/6741 = 0,4% vs 5/6716 = 0,7%, p=0,02 Dringliche Re-Vaskularisierung: 2,5% vs 3,7%, p<0,001 Kein signifikanter Effekt auf Apoplex, allgemeine kardiovaskuläre Mortalität (ohne vorhergehenden Myokardinfarkt) oder Gesamtmortalität. Blutungen: - TIMI major/minor Blutungen:	Als Myokardinfarkte gelten angepasst an die Standarddefinition des ACC (Wiviott 2006): - Periprozedurale CK-MB-Erhöhung (< 48h nach PCI/ACVB), auch asymptomatisch - ST-Erhöhung plus Brustschmerz/ Dekompensation - CK-MB/Troponin-Erhöhung plus ST-Erhöhung oder Brustschmerz <i>authors conclusion: In patients with acute coronary syndromes with scheduled percutaneous coronary intervention, prasugrel therapy was associated with significantly reduced rates of ischemic events, including stent thrombosis, but with an increased risk of major bleeding, including fatal bleeding. Overall mortality did not differ significantly between treatment groups.</i>	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten; Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost to follow up: 14 Patienten = 0,1% - Drop-out Rate nicht in der Publikation berichtet, laut IQWiG-Bericht 2011: Prasugrel 410 (6%), Clopidogrel 394 (5,8%) - Intention-to-treat-Analyse bezüglich Effektivität; bei Blutungen nur Einschluss der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben - kein signifikanter Unterschied der Resultate zwischen verschiedenen Studi-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	hämorrhagischem Apoplex, Z.n. ischämischen Apoplex ≤ 3 Monate, intrakranielle Neoplasien, arteriovenöse Fehlbildung oder Aneurysmen; INR > 1,5; Thrombozytenzahl < 100 000 /mm³, Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dL). Vorherige / begleitende Therapie: Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) ≤ 5 Tage vor der PCI, OAK, täglich NSAR oder COX-2 Inhibitoren. primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Apoplex Sicherheit: TIMI major/minor Blutungen; TIMI major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB	5% vs 3,8%, HR 1,31 (95%CI 1,11-1,56), p=0,002 - TIMI major Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 2,4% vs 1,8%, HR 1,32 (95%CI 1,03-1,68), p=0,03 - TIMI major Blutungen im Zusammenhang zu ACVB: 24/179 = 13,4% vs 6/189 = 3,2%, HR 4,73 (95%CI 1,90-11,82), p<0,001 - lebensbedrohliche Blutungen ohne Zusammenhang zu ACVB: 1,4% vs 0,9%, OR 1,52 (95%CI 1,08-2,13), p=0,01 - fatale, nicht ACVB-assoziierte Blutungen: 0,4% vs 0,1%, p=0,002 sonstige UAW: alle außer Blutungen: 22,5% vs 22,8%, p=0,52 ED Kolonkarzinom: 0,2% vs 0,1%, p=0,03		enzentren - Sponsoring: Daiichi Sankyo und Eli Lilly

Anhang 9.1.10 Evidenzberichte: DAPT bei Z.n. akutem Koronarsyndrom (Kapitel 7.1.4)

Die untenstehende Tabelle gibt einen Überblick über die identifizierten Phase 3-Studien mit mindestens 500 Patienten bei drei klinisch relevanten Indikationen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Mit Ausnahme der PLATO-Studie schlossen alle Studien Patienten mit primär geplanter aortokoronarer Bypassoperation aus. Bei der PLATO-Studie machten Patienten mit primär geplanter Bypassoperation mit 4,5% nur einen sehr kleinen Anteil der Gesamtpopulation aus. [42] Entsprechendes gilt für die konservative Therapie des STEMI. Auf eine Darstellung der Evidenz zu diesen Indikationen wurde deshalb verzichtet.

Übersicht Studien

	NSTEMI/instabile AP		STEMI
Primäre Therapie	konservativ	PCI	PCI
Prasugrel plus ASS versus Clopidogrel plus ASS	TRILOGY-ACS	PRASFIT-ACS TRITON	PRASFIT-ACS TRITON
Ticagrelor plus ASS versus Clopidogrel plus ASS	PLATO	PLATO PHILO	PLATO PHILO

Evidenzbericht DAPT mit Ticagrelor nach akutem Koronarsyndrom:

In einer systematischen Suche wurden sieben RCT identifiziert, die bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Ticagrelor und Clopidogrel verglichen. Die auf Grund ihrer Größe wesentliche PLATO-Studie schloss 18624 Patienten ein. Diese wurden zusätzlich zu einer Basistherapie mit ASS zu Ticagrelor (180 mg Loading Dose, 2x täglich 90 mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300-600 mg Loading dose, 1x täglich 75 mg Erhaltungsdosis) randomisiert. Bei 60% der eingeschlossenen Patienten bestand eine instabile Angina pectoris oder ein NSTEMI, bei 38% ein STEMI. Das Follow-up lag bei 12 Monaten.

Primärer Effektivitäts-Endpunkt der PLATO-Studie war ein Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex. Für diesen Endpunkt wurde eine absolute Risikoreduktion von 1,9% gezeigt (HR 0,84; 95% KI 0,77; 0,92; $p < 0,001$). Der Effekt auf den Kompositendpunkt beruhte auf einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (4,0% vs 5,1%, $p=0,001$) und einer Reduktion der Infarktrate (5,8% vs 6,9%, $p=0,005$), während sich die Häufigkeit von Schlaganfällen nicht signifikant unterschied (1,5% vs 1,3%). Als Myokardinfarkte galten dabei auch asymptomatische periprozedurale Enzymanstiege. [42]

Die größte absolute Risikoreduktion zeigte sich bei der Gesamtmortalität (4,5% vs 5,9%). [42] Damit ist die Mortalitätsrate insgesamt, v.a. aber im Clopidogrel-Arm, bei PLATO deutlich höher als in vergleichbaren Studien. So lag beispielsweise die Mortalitätsrate in der TRITON-Studie trotz des dort längeren Follow-ups von 14,5 Monaten unter Clopidogrel bei 2,9% und selbst in der Subgruppe der Patienten mit STEMI nur bei 4,3%. [43]

Unter Ticagrelor traten signifikant gehäuft schwerwiegende Blutungen auf, die in keinem Zusammenhang zu einer aortokoronaren Bypassoperation standen (nach TIMI Major Kriterien 2,8% vs 2,2%, $p=0,03$). ACVB-assoziierte TIMI Major Blutungen waren unter Ticagrelor dagegen numerisch etwas seltener als unter Clopidogrel (5,3% vs 5,8%, $p=0,32$). Fatale Blutungen waren mit 0,3% in beiden Armen gleich häufig. Bei PLATO bestand bei 6% der Patienten ein Z.n. ischämischen Apoplex oder TIA. Eine Subgruppenanalyse zeigte für diese Patienten keine von der Gesamtpopulation abweichenden Effekte bezüglich des primären Endpunktes und bezüglich schwerwiegender Blutungen.

Unter Ticagrelor trat deutlich gehäuft Dyspnoe auf (13,8% vs 7,8%, $p<0,001$) und führte bei etwa 1 von 100 Patienten zum Absetzen von Ticagrelor (0,9% vs 0,1%, $p<0,001$). [42] Eine Substudie von PLATO untersuchte verschiedene pulmonale Funktionsparameter bei 199 Patienten. Die Funktionstests wurden auf Grund des akuten Krankheitsbildes der Patienten nicht vor Erhalt der Studienmedikation durchgeführt, sondern erst 30-40 Tage nach Randomisierung. Eine Kontrolle erfolgte kurz vor Beendigung der Hauptstudie. Zwischen den beiden Studienarmen zeigten sich dabei keine Unterschiede. Die Aussagekraft der Substudie ist limitiert durch den Ausschluss von pulmonal vorerkrankten Patienten und durch die hohe Drop-out Rate v.a. unter Ticagrelor (30% vs 22%). [44]

Eine weitere Substudie von PLATO untersuchte das Auftreten von Bradyarrhythmien bei 2908 Patienten mittels LZ-EKG über jeweils eine Woche. Das erste LZ-EKG erfolgte bei Randomisierung, das zweite LZ-EKG einen Monat nach Studienbeginn. Der primäre Endpunkt - ventrikuläre Pausen mit einer Dauer von mindestens 3sec – trat mit 5,8% versus 3,6% unter Ticagrelor signifikant gehäuft auf. Ventrikuläre Pausen mit einer Dauer von mindestens 5sec fanden sich unter Ticagrelor numerisch gehäuft ohne statistische Signifikanz (2,0% vs 1,2%). Bei der Kontrolle nach einem Monat hatte sich die Häufigkeit ventrikulärer Pausen deutlich verringert und unterschied

sich zwischen den beiden Studienarmen nicht mehr signifikant. Auch diese Substudie ist limitiert durch ihre selektierte Patientenpopulation (Ausschluss von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Bradykardien) und eine sehr hohe Drop-Out-Rate (Ticagrelor 33%, Clopidogrel 30%). [45] In der Gesamtpopulation traten Synkopen unter Ticagrelor numerisch leicht gehäuft auf (1,1% vs 0,8%, $p=0,08$). Die Implantationsrate von Schrittmachern unterschied sich in beiden Gruppen nicht. [42]

Bei einer prädefinierten Subgruppenanalyse nach Regionen zeigte sich für Nordamerika (USA und Kanada, $n=1814$) ein negativer Effekt von Ticagrelor auf den primären Endpunkt (11,9% vs 9,6%, HR 1,25; 95% KI 0,93; 1,67). Eine zufallsbedingte Abweichung des Effektschätzers wurde von der FDA als sehr unwahrscheinlich eingeschätzt ($p=0,0095$ für den Interaktionstest zwischen USA vs Nicht-USA). Eine Besonderheit der US-amerikanischen Patientenpopulation ist die häufige Einnahme von ASS in einer hohen Dosis von mindestens 300mg. Die FDA prüfte deshalb eine mögliche Interaktion zwischen der ASS-Dosis und der Effektstärke von Ticagrelor, gelangte jedoch zu keinem sicheren Ergebnis, da außerhalb der USA die Einnahme von hochdosiertem Aspirin sehr selten war (280 von 17 211 Patienten). [46]

In der systematischen Recherche wurden neben der Zulassungsstudie PLATO sechs kleinere RCT aus dem asiatischen Raum identifiziert. Die hierunter größte PHILO-Studie randomisierte 801 überwiegend japanische Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu Ticagrelor (180mg Loading dose, 2x90mg/d Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300 mg Loading dose, 1x75mg/d Erhaltungsdosis). Im Unterschied zu PLATO wurden bei PHILO nur Patienten mit geplanter PCI eingeschlossen und die Begleittherapie mit ASS sollte in einer niedrigen Dosis von 75-100mg/Tag erfolgen. Die Endpunkte entsprachen dem Studiendesign von PLATO. Der primäre Endpunkt trat unter Ticagrelor numerisch gehäuft auf (9,0% vs 6,3%, HR 1,47, 95%CI 0,88-2,44), ebenso schwerwiegende Blutungen (10,3% vs 6,8%, HR 1,54, 95%CI 0,94-2,53). Das mediane Körpergewicht lag bei PHILO deutlich unter dem medianen Körpergewicht bei PLATO (62 kg vs 80 kg). Die Studienautoren vermuten eine dadurch verursachte höhere Blutungsrate im Ticagrelorarm, während sie die geringe Blutungsrate im Clopidogrel-Arm auf die hohe Prävalenz von Trägern eines CYP2C19 loss-of-function Allels in Asien zurückführen. Nicht vereinbar mit dieser Hypothese scheint die ebenfalls geringere kardiovaskuläre Ereignisrate im Clopidogrel-Arm. [47] Fünf kleine, überwiegend unverblindete RCTs mit chinesischen Patienten ($n = 174$ bis 400, Follow-up 30 Tage bis 1 Jahr) zeigten bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte inkonsistente Ergebnisse. [48–50]

Evidenzbericht DAPT mit Prasugrel nach akutem Koronarsyndrom:

In einer systematischen Suche wurden vier RCT identifiziert, die bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Prasugrel und Clopidogrel verglichen. Bei konservativ behandelten Patienten zeigte TRILOGY-ACS ($n=7243$, Follow-up median 17 Monate) keinen Vorteil einer Behandlung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel. Der primäre Endpunkt (Kompositendpunkt aus CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler Apoplex) wurde von 10,1% versus 11,0% der Patienten erreicht (HR 0,91; 95% KI 0,79; 1,05; $p = 0,21$). [51] Zwei kleinere Studien fanden bei Patienten mit dringlicher PCI weder einen signifikanten Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte noch auf nicht-ACVB assoziierter Blutungen: Bei der Phase-2 Studie JUMBO-TIMI 26 ($n = 904$, 40% mit Z.n. NSTEMI/instabiler AP, Follow-up 30 Tage) wurde Prasugrel in verschiedenen, teils nicht zulassungskonformen Dosierungen untersucht. [52] In der Studie PRASFIT-ACS ($n = 1 363$, Follow-up 24-48 Wochen) wurden japanische Patienten zu einer reduzierten Dosis von Prasugrel oder einer Standarddosis von Clopidogrel randomisiert. [53]

Die auf Grund ihrer Größe wesentliche TRITON-Studie schloss 13608 Patienten mit ACS und geplanter PCI ein. Diese wurden zusätzlich zu einer Basistherapie mit ASS zu Prasugrel (60mg Loading Dose, 10mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300mg Loading dose, 75mg Erhaltungsdosis) randomisiert. Bei 74% der eingeschlossenen Patienten bestand eine instabile Angina pectoris oder ein NSTEMI, bei 26% ein STEMI. Das mediane Follow-up lag bei 14,5 Monaten. [43] Die Nutzenbewertung des IQWiG bezog sich auf den Teil der Studienpopulation, für welche Prasugrel laut EMA zulassen ist, d.h. auf Patienten ohne Apoplex oder TIA in der Anamnese, mit einem Lebensalter < 75 Jahre und einem Gewicht > 60kg („Zulassungspopulation“, $n = 10804$). Für die ausgeschlossenen Subgruppen hatte sich in der Analyse der EMA ein deutlich schlechteres Nutzen-Risiko-Verhältnis für Prasugrel gezeigt. Auf Grund einer Zulassungsbeschränkung auf 12 Monaten berücksichtigte das IQWiG außerdem nur Ereignisse bis zu einem Follow-up von 360 Tagen. [54]

Primärer Effektivitäts-Endpunkt der TRITON-Studie war ein Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Apoplex. Für diesen Endpunkt wurde eine absolute Risikoreduktion von 2,2% gezeigt (9,9% vs 12,1%, HR 0,81; 95% KI 0,73; 0,9; $p < 0,001$). Der Effekt auf den Kompositendpunkt beruhte in erster Linie auf einer Reduktion nicht-fataler Myokardinfarkte, zu denen auch asymptomatische periprozedurale Enzymanstiege gehören (7,3% vs 9,5%, ARR 2,2%, HR 0,76, 95% KI 0,67; 0,85, $p < 0,001$). [52] Das IQWiG forderte zusätzliche Daten zur Ereignisrate von klinisch auffälligen Myokardinfarkten an, d.h. zu Myokardinfarkten, bei denen zusätzlich zur CK-MB Erhöhung entweder ein Ischämieschmerz, eine ST-Streckenabweichung oder eine hämodynamische Dekompensation bestand. Myokardinfarkte mit klinischer

Symptomatik wurden bei der Zulassungspopulation im ersten Behandlungsjahr um absolut 1,2% reduziert, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 47% (1,3% vs 2,5%, HR 0,53, 95%CI 0,40-0,71, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität, die allgemeine kardiovaskuläre Mortalität und das Risiko für nicht-fatale Schlaganfälle wurden weder in der Studien- noch in der Zulassungspopulation gesenkt. [54]

Primärer Sicherheitsendpunkt der Studie waren TIMI-major Blutungen, die nicht assoziiert waren mit einer aorto-koronaren Bypass-Operation. Hierfür zeigte sich eine absolute Risikoerhöhung von 0,6% unter Prasugrel (2,4% vs 1,8%, HR 1,32, 95% KI 1,03; 1,68, $p = 0,03$). [52] Das IQWiG betrachtete auch TIMI-Minor Blutungen als patientenrelevant. Da bei der primären Entscheidung für eine PCI nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein ACVB im weiteren Verlauf doch noch durchgeführt werden muss, schloss das IQWiG in seine Analyse alle TIMI-Minor und TIMI-Major Blutungen ein, die innerhalb von einem Jahr in der Zulassungspopulation aufgetreten waren, unabhängig davon, ob sie mit einem ACVB assoziiert waren. Dabei fand das IQWiG eine absolute Zunahme der Blutungshäufigkeit um 1,2% unter Prasugrel (3,6% vs 2,8%, HR 1,29, 95% KI 1,04; 1,59, $p = 0,02$). Fatale, nicht ACVB-assoziierte Blutungen waren in der Studienpopulation signifikant häufiger (0,4% vs 0,1%, $p = 0,002$). Auch unter Einschluss ACVB-assoziiierter Blutungen fand sich dagegen keine signifikante Zunahme fataler Blutungen in der Zulassungspopulation. [54]

Laut Studienautoren haben pharmakologische Untersuchungen gezeigt, dass die durch Prasugrel innerhalb von 30min erreichte Plättchenhemmung der maximalen Wirkung von Clopidogrel nach sechs Stunden entspricht. [52] Die unterschiedlichen Latenzzeiten von Clopidogrel und Prasugrel wurden in der TRITON-Studie jedoch nicht berücksichtigt. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI wurden überwiegend erst nach einer diagnostischen Koronarangiographie eingeschlossen und erhielten deshalb Clopidogrel bzw. Prasugrel erst während bzw. kurz nach der PCI. Patienten mit STEMI und klinischer Indikation zur primären PCI konnten entsprechend dem Studiendesign unmittelbar nach Diagnosestellung randomisiert werden. Dies geschah jedoch laut IQWiG-Bericht nur bei 25% der STEMI –Patienten. Insgesamt erhielten 74% der Studienpopulation ihre erste Studienmedikation erst während bzw. kurz nach der PCI, im Mittel etwa 38 Stunden nach Symptombeginn [54] und damit deutlich später als beispielsweise Patienten in der PLATO-Studie (erste Gabe der Studienmedikation median elf Stunden nach Symptombeginn, IQR 4,8-19,8h). [42] Das IQWiG verneint deshalb den adäquaten Einsatz der Vergleichsbehandlung. Außerdem bezweifelt das IQWiG die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die reale klinische Situation, da aktuelle Leitlinien bei NSTEMI die sofortige Gabe von Clopidogrel bei Diagnosestellung empfehlen. [54]

Anhang 9.2 Lipidsenker

Anhang 9.2.1 Statine: Allgemeine Empfehlung für Patienten mit KHK (Empfehlung 7-10)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: nicht angegeben, vermutlich bis Anfang 2004 Einschlusskriterien: - RCT - Haupteffekt der untersuchten Intervention besteht in der Lipidsenkung - keine Verzerrung bezüglich der Lipidsenkung - mindestens 1000 Patienten - Studiendauer mindestens 2 Jahre Endpunkte: - Gesamtmortalität - koronare Revaskularisation - Apoplex - Neudiagnosen von Malignomen - schwerwiegendes kardiales Ereignis (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt) - schwerwiegendes CV-Ereignis (CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) Body of Evidence: 14 RCT mit 90056 Patienten, davon 47% mit KHK, 21% mit Diabetes und 24% Frauen. Durchschnittliches Follow-up von 4,7 Jahren.	durchschnittliche LDL-Differenz Statin vs Placebo nach 1 Jahr: 1,09 (0,35 - 1,77mmol/l) Effektivität (Statin vs Placebo) über ein Follow-up von 4,7 Jahren: schweres CV-Ereignis: 14,1% vs 17,8% bzw. 6354/45054 vs 7994/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,79 (95%CI 0,77-0,81), p < 0,001 >> Für Patienten mit KHK: 48 verhinderte CV-Ereignisse pro 1000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren. nicht-fataler Myokardinfarkt: 4,4% vs 6,2% bzw. 2001/45054 vs 2769/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,77 (95%CI 0,74-0,80); p < 0,001 koronare Revaskularisation: 5,8% vs 7,6% bzw. 2620/45054 vs 3434/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,76 (95%CI 0,73-0,80), p < 0,001 >> Für Patienten mit KHK: 27 verhinderte Revaskularisationen pro 1000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren. Apoplex: 3,0% vs 3,7% bzw. 1340/45054 vs 1617/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,83 (0,78-0,88), p < 0,001 >> Für Patienten mit KHK: 8 verhinderte Apoplex pro 1000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren. Tod durch KHK: 3,4% vs 4,4% bzw. 1548/45054 vs 1960/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,81 (95% CI 0,76-0,85), p < 0,001 >> Für Patienten mit KHK: 14 verhinderte kardiale Todesfälle pro 1000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren Gesamtmortalität: 8,5% vs 9,7% bzw. 3832/45054 vs 4354/45002 RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,88 (95% CI 0,84-0,91); p < 0,001 Sicherheit:	Die Metaanalyse zu Statinen vs Kontrolle schließt auch Studien ein, in denen überwiegend Patienten ohne KHK behandelt wurden (insgesamt haben 47% der Patienten eine KHK). Eine Subgruppenanalyse zu Patienten mit KHK wird nicht berichtet. Aussagen zu Patienten mit KHK basieren auf folgenden Berechnungen: 1. Der Effekt der Primärstudien wird gewichtet in Abhängigkeit von der absoluten LDL-Differenz, die in der jeweiligen Studie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach einem Jahr erreicht wurde. Hieraus wird für jeden Endpunkt die durchschnittliche RR pro 1mmol/l LDL-Senkung errechnet. 2. Aus der RR pro 1mmol/l LDL-Senkung und dem geschätzten Ausgangsrisiko wird die ARR für Patienten mit bekannter KHK errechnet. Die Annahme einer Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und RR CV-Ereignisse stützt sich auf Fig. 3. Die Bezugnahme auf Studien erfolgt in dieser Abbildung allerdings ohne Angabe des Studiennamens/ der Referenz. <i>authors conclusion: First, assessment of baseline risk should be based on any type of occlusive vascular event (rather than on coronary events alone), since lowering LDL cholesterol with a statin lowers the risks not just of coronary events but also of revascularisation procedures and of ischaemic strokes. Secondly, treatment goals for statin treatment should aim chiefly to achieve substantial absolute reductions in LDL cholesterol (rather than to achieve particular target levels of LDL cholesterol), since the risk reductions are proportional to the ab-</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT Analyse von Primärdaten AMSTAR 3/11 y-ca-ca-ca-n-y-n-y-n-n qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien ist nicht angegeben Webtables können nicht eingesehen werden. Im publizierten Protokoll wird eine Suchstrategie skizziert, die auch eine umfangreiche Hand-suche einschließt; es werden allerdings keine Details zu benutz-ten Datenbanken berichtet.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
		<i>hämorrhagischer Apoplex</i>: nicht signifikant <i>Malignome</i>: kein Unterschied (6,4% vs 6,4%) <i>Rhabdomyolyse</i>: nicht-signifikanter Exzess von 0,1% absolut, $p = 0,4$	<i>solute LDL cholesterol reductions.</i>	
Baigent C, Blackwell L. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. <i>Lancet</i> 2010;376(9753):1670-81.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 11/1994 (Bechluss des Protokolls) bis 12/2009 Einschlusskriterien: - RCT - Haupteffekt der untersuchten Intervention besteht in der Lipidsenkung - keine Verzerrung bezüglich der Lipidsenkung - mindestens 1000 Patienten - Studiendauer mindestens 2 Jahre Endpunkte: - Gesamtmortalität - koronare Revaskularisation - Apoplex - Neudiagnosen von Malignomen - schwerwiegendes kardiales Ereignis (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt) - schwerwiegendes CV-Ereignis (CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) Body of Evidence: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 5 RCT mit 39612 Patienten, davon 2 RCT mit 8650 Patienten mit ACS und 3 RCT mit 30953 Patienten mit stabiler KHK Statin vs Placebo: 21 RCT mit 129526 Patienten, davon 14 RCT mit 90056 aus der CTT-Metaanalyse von 2005 plus 7 neue RCT mit 39470 Patienten, davon 1 RCT mit	zusätzliche durchschnittliche LDL-Senkung intensive vs nicht-intensive Statintherapie nach 1 Jahr: 0,51mmol/l schweres CV-Ereignis: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: RR 15% (95% CI 18-11), $p < 0,001$, 4,5%/Jahr vs 5,3%/Jahr RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 28% (95% CI 34-22%), $p < 0,001$ Statin vs Placebo: RR 22 (95%CI 24-19), $p < 0,001$, 2,8% vs 3,6%/Jahr RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 21% (95%CI 23-19%), $p < 0,001$ nicht-fataler Myokardinfarkt: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 1,3%/Jahr vs 1,5%/Jahr Statin vs Placebo: 0,9%/Jahr vs 1,2%/Jahr koronare Revaskularisationen: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 2,6%/Jahr vs 3,2%/Jahr Statin vs Placebo: 1,2%/Jahr vs 1,6%/Jahr Apoplex: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 0,6%/Jahr vs 0,7%/Jahr Statin vs Placebo: 0,7%/Jahr vs 0,8%/Jahr Tod durch KHK: intensive vs nicht-intensive Statintherapie: nicht signifikant Statin vs Placebo: 0,5%/Jahr vs 0,6%/Jahr Gesamtmortalität (nur Gesamtanalyse): 2,1%/Jahr vs 2,3%/Jahr RR pro LDL-Reduktion von 1mmol/l: 0,90 (95%CI 0,87–0,93), $p < 0,001$ Sicherheit: <i>nicht-vaskulärer Tod/ Inzidenz Malignome</i>: nicht signifikant <i>Rhabdomyolyse</i>: Statin vs Kontrolle: 14 vs 9, Exzess von 1/10000, intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 14 vs 6, Exzess von 4/10000 (alle zusätzlichen Fälle unter Simvastatin 80mg/d) <i>hämorrhagischer Apoplex</i> (mit Einschluss von Sparcl und Corona): -signifikanter Exzess von 1,21 (95%CI 1,05-1,41) pro 1mmol/l LDL-Reduktion ($p = 0,01$)	Die Metaanalyse zu Statinen vs Kontrolle schließt überwiegend Studien ein, in denen Patienten ohne KHK behandelt wurden. KHK-Patienten haben 2010 einen Anteil von 35% (gegenüber 47% in der CTT-Analyse von 2005). Eine Subgruppenanalyse zu Patienten mit KHK wird nicht berichtet. Im Unterschied zur Analyse von 2005 werden keine Berechnungen zur ARR von Patienten mit KHK angegeben. Die zusätzliche ARR durch eine intensive Statintherapie vs eine nicht-intensive Statintherapie ist sehr gering und am deutlichsten bei koronaren Revaskularisationen ausgeprägt. Ein signifikanter Effekt auf die CV-Mortalität durch eine Steigerung der Statintherapie wurde nicht gezeigt. Die Annahme einer Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und RR CV-Ereignisse stützt sich auf Fig. 1. Die Abbildung zeigt eine Verringerung der Heterogenität zwischen den jeweils erreichten RR auf CV-Ereignisse, wenn eine Wichtung der RR pro LDL-Senkung von 1mmol/l erfolgt. <i>authors conclusion: These findings suggest that the primary goal for patients at high risk of occlusive vascular events should be to achieve the largest LDL cholesterol reduction possible without materially increasing myopathy risk.</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCTs Analyse von Primärdaten 3 Studien wurden auf Grund nicht verfügbarer Primärdaten nicht in die Analyse miteinbezogen: CORONA, SPARCL, GREACE AMSTAR 3/11 y-ca-ca-ca-n-y-n-y-n-n qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien ist nicht angegeben Im publizierten Protokoll wird eine Suchstrategie skizziert, die auch eine umfangreiche Hand-suche einschließt; es werden allerdings keine Details zu benutzten Datenbanken berichtet.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	KHK-Patienten, 2 RCT mit Di- alyse-Patienten, 1 RCT mit Herzinsuffizienz-Patienten. Insgesamt 35% KHK- Patienten. Medianes Follow- up 4,8 Jahre.			
Fulcher J, O'Con- nell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL- lowering therapy among men and women: meta- analysis of indi- vidual data from 174,000 partici- pants in 27 ran- domised trials. Lancet 2015;385(9976):1 397-405.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 11/1994 (Be- schluss des Protokolls) bis 2010 Einschlusskriterien: - RCT - Haupteffekt der untersuchten Intervention besteht in der Lip- idsenkung - keine Verzerrung bezüglich der Lipidsenkung - mindestens 1000 Patienten - Studiendauer mindestens 2 Jahre Endpunkte: - Gesamtmortalität - koronare Revaskularisation - Apoplex - Neudiagnosen von Maligno- men - schwerwiegendes kardiales Ereignis (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt) - schwerwiegendes CV- Ereignis (CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, koronare Re- vaskularisation, Apoplex) Body of Evidence: 1 zusätz- licher RCT eingeschlossen im Vgl. zur Analyse von 2010 (Corona) d.h. jetzt Einschluss von 27 RCT mit insgesamt 174149 Patienten (5 RCT in- tensive vs nicht-intensive Sta- tintherapie, 22 RCT Statin vs Placebo). Davon 26,8% Frau- en. Medianes Follow-up 4,9 Jahre (2-7 J.)	Baseline Charakteristika Frauen vs Männer: Alter 65,1 vs 61,8 Jahre Diabetes mellitus 23,6% vs 17,8% CV-Grunderkrankung 46,6% vs 64,6% Ausgangswert-LDL: kein Unterschied Effektivität (Statin/intensive Statintherapie vs Placebo/nicht- intensive Statintherapie). Heterogenitätstest jeweils adjus- tiert nach geschlechtsunabhängigen Unterschieden: schweres CV-Ereignis bei Patienten mit CV- Grunderkrankung: Männer: 4,5%/Jahr vs 5,6%/Jahr RR pro 1mmol/l LDL-Reduktion: 0,72 (95%CI 0,66-0,80) Frauen: 4,0%/Jahr vs 4,7%/Jahr RR pro 1mmol/l LDL-Reduktion: 0,84 (95%CI 0,77-0,91) Heterogenitätstest: p = 0,43 schweres CV-Ereignis bei unterschiedlichem CV- Ausgangsrisiko: geringe Heterogenität (p=0,11) zw. Frauen/ Männern bei CV < 10% starke Heterogenität (p=0,03) zw. Frauen/ Männern bei CV 10-20% keine Heterogenität (p>0,32) zw.Frauen/ Männern bei CV > 20% Gesamtmortalität: Männer: 2,4% vs 2,6%/Jahr RR pro 1mmol/l LDL-Reduktion: 0,90 (95%CI 0,86-0,95) Frauen: 2,0% vs 2,2%/Jahr RR pro 1mmol/l LDL-Reduktion: 0,91 (95%CI 0,84-0,99) Heterogenitätstest: p=0,43 Sicherheit: (Statin/intensive Statintherapie vs Placebo/nicht- intensive Statintherapie) Kein Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz an Malignomen bei Frauen (1,2% vs 1,1%/Jahr) bzw. Männern (1,6% vs 1,6%).	Entgegen der Konklusion der Autoren gibt es auch nach Adjustierung zu ge- schlechtsunabhängigen Unterschieden Hinweise auf eine geringere Effektivität der Statintherapie bei Frauen mit gerin- gem CV-Risiko. Die Datenbanken der CTT-Collaboration enthalten keine Informationen zu Neudi- agnosen von Diabetes mellitus. <i>authors conclusion: In men and women at an equivalent risk of cardiovascular dis- ease, statin therapy is of similar effective- ness for the prevention of major vascular events.</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Me- taanalyse von RCTs Analyse von Primärdaten AMSTAR 3/11 y-ca-ca-ca-n-y-n-n-y-n-n qualitative Bewertung der einge- schlossenen Studien ist nicht angegeben Im publizierten Protokoll wird ei- ne Suchstrategie skizziert, die auch eine umfangreiche Hand- suche einschließt; es werden al- lerdings keine Details zu benutz- ten Datenbanken berichtet.
Herrington WG,	Studientyp: Metaanalyse	Patientencharakteristika:	Die ARR wurde nicht angegeben, da die	OCEBM: 1

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4(10):829-39.	Suchzeitraum: 11/1994 (Bechluss des Protokolls) bis 2010 Einschlusskriterien: - RCT - Haupteffekt der untersuchten Intervention besteht in der Lipidsenkung - keine Verzerrung bezüglich der Lipidsenkung - mindestens 1000 Patienten - Studiendauer mindestens 2 Jahre Endpunkte: - Gesamtmortalität - koronare Revaskularisation - Apoplex - Neudiagnosen von Malignomen - schwerwiegendes kardiales Ereignis (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt) - schwerwiegendes CV-Ereignis (CV-Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) Body of Evidence: 28 RCT mit 183419 Patienten, darunter 2 RCT zu Patienten mit Dialyse (4D und Aurora), 1 RCT zu Patienten mit Z.n. Nierentransplantation (ALERT). Im Vgl. zu CTT 2015 zusätzlich 1 RCT zu Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, z.T. dialysepflichtig, mit einem Vgl. von Simvastatin+Ezetimib vs Placebo (SHARP).	eGFR mind. 60ml/min: 68% eGFR 45-59ml/min: 19% eGFR 30-44ml/min: 6% eGFR <30ml/min ohne Dialyse: 3% Dialysepflichtig: 4% Der LDL-Ausgangswert ist bei Patienten mit GFR<30ml/min niedriger als bei Patienten mit einer GFR>30ml/min. Effektivität: Mit Ausnahme der koronaren Revaskularisation zeigte sich für alle schweren CV-Endpunkte ein Trend zu geringeren proportionalen Effekten (RR pro 1mmol/l LDL-Senkung): bei nicht-fatalem Myokardinfarkt p=0,06, bei KHK-bedingtem Tod p=0,2, bei Apoplex p=0,07. Subgruppenanalysen zeigten für Patienten mit einer GFR <30ml/min keine signifikanten Effekte bei allerdings auch sehr kleinen Ereigniszahlen (< 500 für singuläre Endpunkte). Sicherheit: keine Hinweis auf erhöhte Rate an UAW bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz <i>authors conclusion: Even after allowing for the smaller reductions in LDL cholesterol achieved by patients with more advanced chronic kidney disease, and for differences in outcome definitions between dialysis trials, the relative reductions in major vascular events observed with statin-based treatment became smaller as eGFR declined, with little evidence of benefit in patients on dialysis. In patients with chronic kidney disease, statin-based regimens should be chosen to maximise the absolute reduction in LDL cholesterol to achieve the largest treatment benefits.</i>	Charakteristika der Studienpopulationen nicht mit den Charakteristika entsprechenden Patientengruppen übereinstimmen. So stammen beispielsweise 78% der Studienteilnehmer mit einer eGFR<30ml/min aus der SHARP Studie und haben deshalb entsprechend den Einschlusskriterien keine bekannte KHK. Aus unselektierten Kohortenstudien lassen sich die absoluten Risiken bei unterschiedlichen Kategorien der Niereninsuffizienz abschätzen. Hieraus - und mit Hilfe der durch die CTT angegebenen RR - lässt sich die ARR ermitteln. Die Feststellung von KHK-bedingten Todesfällen ist bei chronischer Niereninsuffizienz mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet, da sie sich häufig mit einem atypischen klinischen Bild präsentieren und die Interpretation erhöhter Biomarker erschwert ist. Neukategorisierung der kardialen Todesfälle bei Aurora durch unabhängige Klinikärzte, die verblindet waren gegenüber der zugeteilten Studienmedikation >> nur 8% der Todesfälle als KHK-bedingt kategorisiert (zuvor 32%)	systematischer Review und Metaanalyse von RCTs Analyse von Primärdaten AMSTAR 3/11 y-ca-ca-ca-n-y-n-n-y-n-n qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien ist nicht angegeben Im Protokoll wird eine Suchstrategie skizziert, die auch eine umfangreiche Handsuche einschließt; es werden allerdings keine Details zu benutzten Datenbanken berichtet.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and re-	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 11.12.2013 Einschlusskriterien: - Intervention: Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Effektivität (Statin vs Placebo) bei Patienten mit CV-Erkrankung: - Gesamtmortalität (15 RCTs, GRADE High) 9,9% vs 11,4%, RR 0,87 (95% CI 0,83-0,91) 15 weniger von 1000 (von 10 weniger bis 19 weniger) - CV-Mortalität (14 RCTs, GRADE High) 6% vs 7,6%, RR 0,79 (95%CI 0,75-0,84)	Die Hochdosis-Statintherapie reduzierte bei KHK-Patienten signifikant die Häufigkeit nicht-fataler Myokardinfarkt im Vergleich zur moderaten Dosis mit einer ARR von 1% über einen durchschnittlichen Follow-up von etwa 5 Jahren (Armitage 2010, 12064 Patienten, FU 6,7 Jahre; de	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
duction, including lipid modification. 2014. http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997 .	- Kontrolle: Statin in hoher, moderater oder niedriger Dosis oder Placebo - Studientyp: RCT und SR von RCT - Follow-up mindestens 1 Jahr Endpunkte: - Gesamtmortalität - CV-Mortalität - nicht-fataler Myokardinfarkt - Apoplex - Lebensqualität - UAW (Rhabdomyolysis, Myalgie, Transaminasenerhöhung, Neudiagnose DM) - LDL-Senkung Body of Evidence: 34 RCT Statin vs Placebo (davon 18 RCT in der Sekundärprävention); 17 RCT Statin vs Statin (davon 14 RCT in der Sekundärprävention)	14 weniger von 1000 (von 12 weniger bis 19 weniger) - nicht-fataler Myokardinfarkt (13 RCTs, GRADE Moderate) 5,1% vs 7,3%, RR 0,7 (95% CI 0,66-0,75) 22 weniger von 1000 (von 18 weniger bis 25 weniger) - Apoplex (11 RCTs, GRADE Moderate) 4% vs 5,2%, RR 0,78 (95% CI 0,72-0,84) 11 weniger von 1000 (von 8 weniger bis 14 weniger) Effektivität (Statin Hochdosis vs Niedrigdosis): - Gesamtmortalität (2 RCTs, GRADE LOW) 2% vs 3,3%, RR 0,61 (95% CI 0,43-0,86) - CV-Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt, Apoplex: nicht signifikant Effektivität (Statin Hochdosis vs moderate Dosis): - Gesamtmortalität (4 RCTs, GRADE High): nicht signifikant - nicht-fataler Myokardinfarkt (4 RCTs, GRADE High): 6% vs 7%, RR 0,85 (95% CI 0,78-0,92) Sicherheit (Statin vs Placebo): Neudiagnose Diabetes (10 RCTs, GRADE HIGH): 4,7% vs 4,3%, RR 1,09 (1,03-1,17), 4 mehr pro 1000 (1 mehr bis 7 mehr) Rhabdomyolysis: nicht signifikant RR 1,21 (95%CI 0,69-2,12) Transaminasen-Anstieg >3fach der Norm: (16 RCTs, GRADE HIGH): 0,66% vs 0,35%, RR 1,9 (95%CI 1,56-2,32), 3 mehr pro 1000 (2 mehr bis 5 mehr) <i>authors conclusion: High- and medium-intensity statin intensity groups had a beneficial effect on non-fatal MI. There was small evidence of benefit for low intensity statins although the effect may not be clinically important. The difference between high-intensity statins and medium-intensity statins for non-fatal MI was small and may not be clinically important. There was a small benefit on CV mortality for all intensity statins but this may not be clinically important. Evidence for stroke was inconsistent with statin intensity, and only a small benefit was found for stroke with medium-intensity statin. There was a small benefit for all-cause mortality which may not be clinically important.</i>	Lemos 2004, 4497 Patienten, FU 2 Jahre; Larosa 2005, 10001 Patienten, 4,9 Jahre; Pedersen 2005, 8888 Patienten, FU 4,8 Jahre). Dies entspricht den Ergebnissen der CTT von 2010 (Myokardinfarktrate intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 1,3%/Jahr vs 1,5%/Jahr). Ein Effekt auf die Mortalität durch die Steigerung der Statintherapie wurde weder in der CTT-Analyse noch von NICE gezeigt.	AMSTAR 9/11 y-ca-y-ca-y-y-y-y-y-y
Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ro-	Effektivität: Bei einer Dosis von 10mg werden folgende LDL-Senkungen erreicht: Atorvastatin: 37%; Fluvastatin: 15%; Lovastatin: 21%; Pravastatin: 20%; Rosuvastatin: 43%; Simvastatin: 27% Bei jedem Statintyp führt eine Verdopplung der Statindosis	Die Publikation enthält auch eine Metaanalyse zu CV-Endpunkten, in die Studien mit Nicht-Statinen eingeschlossen sind. Die Extraktion wurde beschränkt auf die Metaanalyse zur LDL-Senkung durch Statine.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT deutliche Effektgröße auf die LDL-Senkung

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326(7404):1423-7.	suvastatin in fester Dosis - Kontrolle: Placebo - Follow-up mindestens 2 Wochen Ausschlusskriterium: - Patientenpopulation mit chronischer schwerer Niereninsuffizienz oder Z.n. Organtransplantation Endpunkt: LDL-Reduktion in Abhängigkeit von dem Statintyp und seiner Dosierung Body of Evidence: 164 RCT mit 24000 Patienten in der Interventionsgruppe und 14000 Patienten in der Kontrollgruppe	zu einer zusätzlichen LDL-Senkung von 5-6%. Die absolute LDL-Reduktion ist größer bei Patienten mit höheren LDL-Ausgangswerten; die relative LDL-Reduktion ist unabhängig von den LDL-Ausgangswerten. Statine steigerten den HDL-Wert um durchschnittlich 0,07mmol/l (0,06 bis 0,08mmol/l) ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Dosierung.		AMSTAR 0/11 ca-ca-n-ca-n-n-ca-n-ca-n-n Auch unter Einbezug der webtables sehr wenig Informationen zur Methodik verfügbar.
Mafham M, Emberson J, Landray MJ, Wen CP, Baigent C. Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis. PLoS One 2011; 6:e25920.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1966 - 01/09/2008 Einschlusskriterien: - Studientyp: Kohortenstudien und RCTs - Assoziation zwischen GFR und Gesamtmortalität oder schweren CV-Ereignissen, adjustiert auf Alter und Geschlecht - Follow-up (geplant) mindestens 1 Jahr - Population mindestens 500 Patienten Ausschlusskriterien: - Studienpopulation mit vorbestehender CKD - Studienpopulation mit schwerer nicht-CV-Erkrankung Endpunkte: Assoziation zwischen eGFR und - Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, instabiler AP, Apoplex, TIA, koronarer Re-	'Baseline Patientencharakteristika: Geschlecht, Alter, CV-Erkrankung nur für Einzelstudien berichtet; GFR weder auf Ebene der Einzelstudien noch in der Metaanalyse berichtet Effektivität: RR pro 30% verringerter eGFR für schwere CV-Ereignisse: <i>Patienten mit bekannter CV-Erkrankung:</i> retrospektive Kohortenstudien: RR 1,34 (95%CI 1,30-1,38) prospektive Kohortenstudien: RR 1,25 (95%CI 1,18-1,32) RCTs: RR 1,20 (95%CI 1,17-1,23) Starke Heterogenität bei retrospektiven Kohortenstudien: p<0,001 Mäßige Heterogenität bei prospektiven Kohortenstudien: p=0,05 Geringe Heterogenität bei RCT: p=0,51 RR pro 30% verringerter eGFR für Gesamtmortalität: <i>Patienten mit bekannter CV-Erkrankung:</i> alle Studien: RR 1,23 (95%CI 1,22-1,23) Starke Heterogenität bei Kohortenstudien, nicht bei RCTs (p=0,43) <i>authors conclusion:</i> Lower eGFR was consistently associated with a moderate increase in the risk of death and MVEs. If these relationships are causal and continuous, then around one fifth of vascular events among those over 70 years might be attributable to	Es besteht eine starke Heterogenität zwischen den Kohortenstudien. Dies ist laut den Autoren u.a. erklärlich durch die stark differierenden CV-Endpunkte in den Studien. Leider wird nicht berichtet, welche CV-Endpunkten in den jeweiligen Studien als Kompositendpunkt zusammen gefasst werden. Die Autoren begründen nicht, weshalb sie Studien ausschließen, in denen Patienten mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung untersucht werden. Es ist anzunehmen, dass durch dieses Ausschlusskriterium die durchschnittliche GFR nur gering vermindert ist. Leider wird weder die durchschnittliche GFR berichtet noch der prozentuale Anteil der Patienten in den verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT AMSTAR 2/11 ca-ca-n-n-y-n-n-y-n-n Sponsoring: durchgeführt von der University of Oxford, keine externen Sponsoren

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	vaskularisation, nicht-koronarer Revaskularisation, CV-Tod - Gesamtmortalität Body of Evidence: 50 Studien (davon 15 RCT) mit 2 Millionen Patienten bezüglich des Endpunkts schwere CV-Ereignisse und 67 Studien (davon 23 RCT) mit 5 Millionen Patienten bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität	renal impairment.		
Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet 2017;389(10088): 2473-81.	Studientyp: post hoc Vergleich der angegebenen UAW während verblindetem RCT und open-label Extensionsstudie Dauer: RCT 02/1998 - 12/2002, Extension 12/2002-06/2005 Follow-up: RCT median 3,3 Jahre (IQR 2,7-3,7); Extension median 2,3 Jahre (IQR 2,2-2,4) Studiendesign/ Intervention: Open-label Randomisierung zu Amlodipin oder Atenolol und verblindete Randomisierung 1:1 zu Atorvastatin 10mg oder Placebo; anschließend nicht-randomisierte open-label Extensionsstudie mit Atorvastatin als Therapieangebot. Population: RCT 10180 Patienten; Extension 9899 Patienten (65% Atorvastatin, 35% kein Atorvastatin) Einschlusskriterien: - 40-79 Jahre - Hypertonus plus mindestens 3 weitere CV-Risikofaktoren Ausschlusskriterien: - Z.n. Myokardinfarkt - antianginöse Therapie - Gesamtcholesterin > 6,5mmol/l	Baseline Patientencharakteristika: Alter > 60 Jahre 64%, Männer 81 % Vergleich UE Atorvastatin vs Placebo/ Nicht-Atorvastatin: Muskel-assoziierte UE: RCT: 2,03%/Jahr vs 2,00%/Jahr, nicht signifikant Extension: 1,26%/Jahr vs 1,00%/Jahr, HR 1,41 (95% CI 1,10-1,79), p=0,006 Erektile Dysfunktion und kognitive Beeinträchtigungen: RCT und Extension nicht signifikant Schlafstörungen: bei RCT signifikant seltener unter Atorvastatin (1%/Jahr vs 1,46%/Jahr), bei Extension nicht signifikant <i>authors conclusion:</i> <i>These analyses illustrate the so-called nocebo effect, with an excess rate of muscle-related AE reports only when patients and their doctors were aware that statin therapy was being used and not when its use was blinded. These results will help assure both physicians and patients that most AEs associated with statins are not causally related to use of the drug and should help counter the adverse effect on public health of exaggerated claims about statin-related side-effects.</i>	Die Patientencharakteristika sind während des RCT gut ausbalanciert. In der Extensionsphase sind Atorvastatin-Nutzer eher Männer, eher Nicht-Raucher und eher Diabetiker. In der Extensionsphase gilt ein Patient als "Atorvastatin-Nutzer" wenn er mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Atorvastatin eingenommen hat. Patienten nahmen in der Extensionsphase seltener das Angebot einer Atorvastatin-Behandlung an, wenn sie während des RCT über Muskelbeschwerden klagten. Dies erklärt wahrscheinlich das insgesamt geringere Auftreten von Muskelbeschwerden in der Extensionsphase im Vergleich zum RCT (2,26% vs 4,03%). Der absolute Exzess von Muskelbeschwerden unter Atorvastatin ist auch in der Extensionsphase mit 0,26% sehr gering. Es bleibt unklar, ob dieser geringfügige Exzess mitbeeinflusst ist durch nicht ausbalancierte Patientencharakteristika.	OCEBM: 2 Datenerhebung UAW: Spontaner Bericht von UE bei Visiten nach 6 Wochen, 3 Monaten und anschließend alle 6 Monate; keine spezifischen Frage zu vermuteten UEs. Zunächst wörtliches Festhalten der UEs, dann Klassifikation entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities. Anschließend Klassifikation der UEs durch zwei verblindete Ärzte entsprechend 4 Kategorien an Hand präspezifizierter Kriterien (Kriterien berichtet im Anhang): Muskel-assoziiert; erektile Dysfunktion; Schlafstörungen; kognitive Beeinträchtigung. Bei fehlender Übereinstimmung Beurteilung durch dritten, ebenfalls verblindeten Arzt. Sponsoring: Pfitzer, stellt 2 nicht stimmberechtigte Mitglieder des unabhängigen Komitees

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Behandlung mit Statin oder Fibrat			

Anhang 9.2.2 Statine: Herzinsuffizienz und KHK (Empfehlung 7-12)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Tavazzi L. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372(9645):1231-9.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch, Italien Dauer: Randomisierung 08/2002 - 02/2005, letztes Follow-up 03/2008 Follow-up: 3,9 Jahre (IQR 3-4,4 Jahre) Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Rosuvastatin 10mg und Placebo - Randomisierung 1.1 zu n-3 PUFA und Placebo Population: 4574 Patienten Einschlusskriterien: - NYHA II-IV, unabhängig von der Ätiologie - LV-EF < 40% oder LV-EF > 40% plus mindestens eine stationäre Behandlung auf Grund der Herzinsuffizienz - laufende Medikation entsprechend ESC-Leitlinie Ausschlusskriterien: - ACS oder koronare Revaskularisation < 1 Monat - Kreatinin > 221mmol/l - AST/ALT > 1,5 der oberen Normgrenze - jede CK-Erhöhung primärer Endpunkt: - Zeit bis zu Tod jeglicher Ursache/ Hospitalisation auf Grund CV-Erkrankung sekundäre Endpunkte: - CV-Mortalität	Baseline Patientencharakteristika: Alter 68 ± 11 Jahre, Männer 78% Genese der HF: ischämisch (40%), dilatativ (35%), hypertensiv (18%) LV-EF > 40%: 10% der Patienten Effektivität: (Rosuvastatin vs Placebo) - kein signifikanter Unterschied bezüglich der primären oder sekundären Endpunkte - Gesamtmortalität ITT-Analyse: 657 vs 644 Patienten bzw. 29% vs 28%; HR 1,00 (95,5% CI 0,89-1,22), p=0,9 - Gesamtmortalität per protocol-Analyse: 429 vs 377 Patienten bzw. 29% vs 27%; HR 1,12 (95,5% CI 0,97-1,29), p=0,16 - Kompositendpunkt aus Gesamtmortalität/ Hospitalisation auf Grund CV-Erkrankung: 57% vs 56%; HR 1,01 (95,5% CI 0,91-1,11), p=0,9 - keine Beeinflussung durch gleichzeitige Einnahme von n-3 PUFA Vordefinierte Subgruppenanalysen: Alter, LV-EF, Ursache der HF, NYHA, Diabetes mellitus, LDL-C Ausgangswert, gleichzeitige Einnahme beider Studienmedikamente (Rosuvastatin plus n-3 PUFA); keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppenanalysen Lipidparameter (Rosuvastatin vs Placebo) - LDL-C Veränderung nach 1 Jahr: - 1,01mmol/l vs + 0,24mmol/l - CrP-Veränderung nach 3 Monaten: -0,45mg/l vs 0,1mg/l Sicherheit: (Rosuvastatin vs Placebo, absolute Patientenzahlen): - Abbruchrate gleich hoch - Gesamtzahl UAW ohne signifikanten Unterschied - häufigste UAW: gastrointestinale Störungen: 34 vs 46 - CK-Anstieg > 5fach: 9 vs 2 - CK-Anstieg > 10fach: 1 vs 1 - subjektive Muskelbeschwerden: 23 vs 21 - schwerwiegende UAW: 2 vs 0 (akutes Nierenversagen, akute Dermatitis)	Die Studienergebnisse sind limitiert durch die hohe Drop-out Rate von mehr als einem Drittel der Patienten. Eine ergänzende per-protocol Analyse zeigt allerdings ebenfalls keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität. Auch die Subgruppenanalyse der Patienten mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz ist ohne signifikante Ergebnisse <i>authors conclusion:</i> <i>In conclusion, results from the GISSI-HF trial might help physicians in taking the following decisions. First, not prescribing statins to patients with heart failure of non-ischaeamic cause. Second, stopping statins in patients with heart failure of ischaemic cause if the physician is convinced of the drug's futility or to avoid multiple drug use or to not worsen compliance to other drugs that are proven to be effective in heart failure. Last, maintaining treatment in specific cases if the physician deems it useful, being reassured in doing so by the proven safety of the statins in this population of patients.</i>	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: computergestützt - Verblindung von Patienten und Studienärzten, Beurteilung aller Ereignisse durch ein verblindetes Komitee auf der Basis vorab vereinbarter Definitionen - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: Placebo 36%, Rosuvastatin 35% - Intention-to-treat-Analyse, zusätzlich per protocol Analyse der Gesamtmortalität mit ausschließlicher Analyse der Patienten mit einer Einnahmetreue > 80% - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Pfizer, Sigma-Tau und AstraZeneca; kein Einfluss auf Studiendesign, Durchführung, Datensammlung, Analyse, Interpretation und Berichterstellung

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Myokardinfarkt - Apoplex - Hospitalisation auf Grund jeglicher Ursache - Hospitalisation auf Grund einer CV-Erkrankung - Hospitalisation auf Grund einer Herzinsuffizienz			
Kjekshus J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357(22):2248-61.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Dauer: Randomisierung 09/2003 - 04/2005, Follow-up bis 05/2007 Follow-up: 2,7 Jahre Studiendesign/ Intervention: - run-in Phase mit Placebo für 2-4 Wochen (Adhärenzkontrolle) - Randomisierung 1:1 zu 10mg Rosuvastatin oder Placebo Population: 5459 Patienten vor run-in Phase, bei Randomisierung 5011 Patienten Einschlusskriterien: - Alter > 60 Jahre - NYHA II-IV - ischämische Genese der Herzinsuffizienz - LV-EF < 40% bei NYHA III/IV/ bzw. LV-EF < 35% bei NYHA II Ausschlusskriterien (Auswahl): - dekompensierte Herzinsuffizienz - Myokardinfarkt < 6 Monate - instabile AP, Apoplex, koronare Revaskularisation < 3 Monate	Baseline Patientencharakteristika: Alter 73 ± 7 Jahre, Männer 76%, Z.n. Myokardinfarkt 60% Effektivität: (Rosuvastatin vs Placebo) primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Mortalität, nicht fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler Apoplex 692 vs 732 Patienten bzw. 11,4% vs 12,3% HR 0,92 (95%CI 0,83-1,02), p=0,12 sekundäre Endpunkte: - Gesamtmortalität: 728 vs 759 Patienten bzw. 11,6% vs 12,2% HR 0,95 (95%CI 0,86-1,05), p=0,31 - CV-Mortalität: 581 vs 593 Patienten bzw. 9,3% vs 9,6% HR 0,97 (95%CI 0,87-1,09), p=0,31 - koronares Ereignis: 554 vs 588 Patienten bzw. 9,3% vs 10,0% HR 0,92 (95%CI 0,82-1,04), p=0,18 - Anzahl der hospitalisierten Patienten: auf Grund jeglicher Ursache: nicht signifikant auf Grund CV-Erkrankung: 1104 vs 1164 Patienten bzw. 22,9% vs 25%, HR 0,92 (95%CI 0,85-0,99), p=0,04 - Anzahl der Hospitalisierungen: auf Grund jeglicher Ursache/CV-Erkrankung/Herzinsuffizienz: signifikant Lipidparameter: - LDL-C Veränderung nach 3 Monaten: - 1,58mmol/l vs + 0,05mmol/l - CrP-Veränderung bei letztem Follow-up: - 1mg/l vs 0,3mg/l Sicherheit: keine signifikanten Unterschiede bei UAW, auch nicht bei Neuagnosen DM oder CK-Anstieg	Keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und des Kompositendpunkts aus CV-Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex Signifikante Reduktion der Hospitalisierungen auf Grund kardiovaskulärer Erkrankungen, die sich bei der Gesamtzahl der Hospitalisierungen deutlicher zeigt als bei der Anzahl hospitalisierter Patienten Hospitalisierungen auf Grund instabiler Angina werden nicht signifikant beeinflusst, ebenso nicht die Rate an Myokardinfarkten oder Schlaganfällen. Es bleibt deshalb unklar, welche kardiovaskuläre Erkrankung in ihrer Schwere oder Inzidenz positiv durch die Statintherapie beeinflusst wird und deshalb seltener eine Hospitalisierung erfordert. <i>authors conclusion:</i> <i>In summary, we found that daily treatment with 10 mg of rosuvastatin did not reduce the composite outcome of death from cardiovascular causes or nonfatal myocardial infarction or stroke in vulnerable, elderly patients with ischemic, systolic heart failure who had already received extensive treatment with drugs for cardiovascular disease. However, rosuvastatin reduced the number of hospitalizations for cardiovascular causes.</i>	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: zentral, computergestützt - Verblindung von Patienten und Studienärzten, keine Verblindung des "data and safety monitoring board" - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: Placebo 22%, Rosuvastatin 19% - Analyse aller Patienten mit mindestens einmaliger Einnahme der Studienmedikation - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: AstraZeneca, zuständig für die Datensammlung, außerdem Mitarbeit an Studiendesign und Durchführung. Statistische Analyse entsprechend dem Studienprotokoll unabhängig vom Sponsor.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- klinisch relevantes Vitium - CK > 2,5 der oberen Normgrenze - schlechte Adhärenz in der run-in Phase (<80% Einnahme)		es, in addition to effectively reducing levels of LDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein.	
Takano H. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). Circ J 2013;77(4):917-25.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Japan Dauer: Randomisierung 06/2006-06/2008, Follow-up bis 04/2011 Follow-up: 2,8 Jahre Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Pitavastatin 2mg und Kontrollgruppe ohne Studienmedikation Population: 574 Patienten Einschlusskriterien: - 20-79 Jahre - NYHA II/III - LV-EF < 45% - LDL-C < 170mg/dl Ausschlusskriterien (Auswahl): - Myokardinfarkt < 3 Monate - koronare Revascularisation/CRT/CRT-ICD < 3 Monate primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod und Hospitalisierung wg Herzinsuffizienz sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Hospitalisierung wg Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, instabile AP, Apoplex	Baseline Patientencharakteristika: Alter 62± 12Jahre, Männer 82%, NYHA II 90%, IHD 27%, DCM 55% LDL-C 125mg/dl, LV-EF >30% bei 72% Effektivität: (Pitavastatin vs Kontrolle) primärer Endpunkt: insgesamt nicht signifikant (18% vs 19,9%) a priori geplante Subgruppenanalyse mit LV-EF > 30% signifikant: HR 0,53 (95%CI 0,31-0,90), p=0,018 Keine Signifikanz in den übrigen Subgruppenanalysen (Z.n. Myokardinfarkt, IHD, Alter etc.) sekundäre Endpunkte: nicht signifikant bei insgesamt kleinen Ereigniszahlen Lipidparameter: - LDL-C Veränderung nach 2 Jahren: - 41,7mg/dl vs -10mg/dl (Das Studiendesign erlaubt eine Lipidsenkung durch Nicht-Statine) - CrP-Veränderung bei letztem Follow-up: - 1mg/l vs 0,3mg/l Sicherheit: keine signifikanten Unterschiede	Pitavastatin wurde auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften ausgewählt (im Unterschied zum hydrophilen Rosuvastatin). Die Studie untersucht eine kleine Patientenpopulation mit gering ausgeprägter Herzinsuffizienz. Dies führt zu sehr kleinen Ereigniszahlen. Das einzige signifikante Ergebnis in der Subgruppe der Patienten mit LV-EF > 30% hat ein sehr breites Konfidenzintervall. <i>authors conclusion:</i> Pitavastatin showed significant reduction of cardiac death and hospitalization for worsening HF in the group of patients with LVEF ≥30%, although not in the entire population. These results suggest that pitavastatin has protective effects on Japanese patients with mild HF.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: minimization method - open-label, aber verblindete Beurteilung der Endpunkte nach prädefinierten Definitionen - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - sehr geringe Drop-out Rate: Placebo 1%, Pitavastatin 0% - keine Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Japan Heart Foundation, Health Labor Sciences Research Grant
Vrtovec B. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of	Studientyp: RCT Ort: Advanced Heart Failure Center, Ljubljana Dauer: nicht berichtet	Baseline Patientencharakteristika: Alter 63 Jahre, Männer 60%, LV-EF 25%, LDL-C 95mg/dl, IHD 59% Effektivität: (Atorvastatin vs Kontrolle)	Sehr geringe absolute LDL-Reduktion im Vergleich zu den übrigen Studien (0,36mmol/l)	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. J Card Fail 2008;14(2):140-4.	Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Atorvastatin 10mg/d und Kontrollgruppe ohne Studienmedikation Population: 110 Patienten prädefinierte Subgruppe: Patienten mit hoher QT-Variabilität Einschlusskriterien: - LV-EF < 30% - Gesamtcholesterin > 150mg/dl - NYHA III seit mindestens 2 Monaten Ausschlusskriterien (Auswahl): - laufende Medikation mit Lipidsenkern - laufende Medikation mit Antiarrhythmika Typ III - ICD/ CRT - überwiegende Stimulation durch HRST - VHF primärer Endpunkt: sudden death (akute Symptome maximal 1h vor Tod)	primärer Endpunkt: sudden death: 3/55 = 5% vs 12/55 = 22%, p=0,012 andere Endpunkte: Tod durch Pumpversagen: 5/55 = 9% vs 8/55 = 15%, p=0,38 Gesamtmortalität: 9/55 = 16% vs 20/55 = 36%, p=0,017 Lipidparameter: Veränderung des Gesamtcholesterins nach 6 Monaten: - 15mg/dl vs -1mg/dl Sicherheit: nicht berichtet	Limitationen der Studie: - sehr kleine Fallzahl, deshalb trotz statistischer Signifikanz vermutlich sehr weite Konfidenzintervalle (Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet) - keine Verblindung - hochselektierte Patientenpopulation - wenig präzise definierter Endpunkt (sudden death) <i>authors conclusion: On this basis, the results of our study have to be considered as preliminary data and interpreted with caution not to provide favorable false-positive results.</i>	Concealment: fortlaufend nummerierte, verschlossene Briefumschläge - open-label Studie, wohl auch unverblindete Beurteilung des Endpunktes - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate: kein Verlust im Follow-up berichtet - Sponsoring: nicht berichtet

Anhang 9.2.3 Strategien der Lipidsenkung: Zielwertstrategie (Empfehlung 7-14)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1966-07/2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - nur eine abweichende Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe (Statin/ Nicht-Statin vs Placebo, Nicht-Statin plus Statin vs Statin oder niedrig-	'Baseline Patientencharakteristika: Altersdurchschnitt 62 Jahre, Männer 76%, LDL-C 122,3mg/dl Effektivität der untersuchten Interventionen: 1. Statine RR 0,77 (95%CI 0,81-0,84) p < 0,001 pro 1mmol/l LDL-Senkung 2. Nicht-Statine, welche zur Hochregulierung hepatischer LDL-C Rezeptoren führen und für welche Studien mit klinischen Endpunkten vorliegen (Diät, ileale Bypass-Chirurgie, Gallensäurebinder, Ezetimib) RR 0,75 (95%CI 0,66-0,86) p = 0,002 pro 1mmol/l LDL-Senkung	Aus unklaren Gründen variiert die gewählte Zusammensetzung des Kompositendpunktes je nach Studie. So wird beispielsweise bei OSLER, nicht aber bei ODYSSEY Long term die Anzahl der koronaren Revaskularisationen hinzu gezählt. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf ARR und die RR: Ohne koronare Revaskularisationen ergibt sich bei	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten gewählter Kompositendpunkt variiert ohne Angabe von Gründen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316(12):1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673306 . Ref ID: 26604	dosiertes Statin vs hochdosiertes Statin) - berichtete Endpunkte enthalten Myokardinfarkt - Follow-up mindestens 6 Monate - Studienpopulation mindestens 50 Patienten Ausschlusskriterien: - Studienpopulation mit besonderen Komorbiditäten (z.B. Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz) - experimentelle Interventionen Endpunkte: primärer Endpunkt: Assoziation zwischen der RR schwerer CV-Ereignisse (CV-Tod, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisation, Apoplex) und der absoluten LDL-C Senkung Body of Evidence: 49 RCT mit 9 verschiedenen Interventionen und 312175 Patienten und einem durchschnittlichen Follow-up von 4,3 Jahren	Heterogenität im Vgl. zu Statinen: P = 0,72 Gruppe1/2 kombiniert (d.h. Statine, Diät, ileale Bypass-Chirurgie, Gallensäurebinder, Ezetimib): RR 0,77 (95%CI 0,75-0,79) p<0,001 3. Nicht-Statine, welche nicht zur Hochregulierung hepatischer LDL-C Rezeptoren führen (<i>Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren</i>) Niacin: RR 0,94 (95%CI 0,89-0,99) pro 1mmol/l LDL-Senkung Heterogenität im Vgl. zu Gruppe1/2: P = 0,24 Fibrate: RR 0,94 (95%CI 0,93-0,94) pro 1mmol/l LDL-Senkung Heterogenität im Vgl. zu Gruppe1/2: P = 0,2 CETP-Inhibitoren: RR 1,01 (95%CI 0,94-1,09) pro 1mmol/l LDL-Senkung Heterogenität im Vgl. zu Gruppe1/2: P = 0,002 4. <i>PCSK9-Inhibitoren</i> RR 0,49 (95%CI 0,34-0,71) pro 1mmol/l LDL-Senkung Heterogenität im Vgl. zu Gruppe1/2: P = 0,25 <i>authors conclusion:</i> <i>In this meta-regression analysis, the use of statin and nonstatin therapies that act via upregulation of LDL receptor expression to reduce LDL-C were associated with similar RRs of major vascular events per change in LDL-C. Lower achieved LDL-C levels were associated with lower rates of major coronary events.</i>	ODYSSEY Long term eine Ereignisrate von 27/1553 = 1,7% vs 26/788 = 3,3%, entsprechend einer RR von 48%. Unter Hinzunahme von koronaren Revaskularisationen (entsprechend dem definierten Endpunkt) ergibt sich eine Ereignisrate von 75/1553 = 4,8% vs 50/788 = 6,3%, entsprechend einer RR von 24%.	AMSTAR 5/11 ca-ca-y-y-n-n-y-n-y-y-n
Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for	Studientyp: Sekundäranalyse von JUPITER (Ridker 2008), doppelblinder, placebo-kontrollierter RCT Ort: multizentrisch und multinational Dauer: Screening 02/2003-12/2006, vorzeitige Beendigung der Studie wg Benefit 03/2008 Follow-up: median 1,9 Jahre Studiendesign/ Intervention: - 4-wöchige run-in Phase zur Adhärenzkontrolle	Baseline Patientencharakteristika: Alter 66 (IQR 60-71) Jahre, Männer 62%, CrP 4,2mg/dl LDL-C: 108mg/dl (IQR 94-119) Apolipoprotein B 109mg/dl (IQR 95-122) Effektivität: Endpunkte der Sekundäranalyse. - Variabilität der LDL-C Reduktion unter Rosuvastatin 20mg/d - Assoziation zwischen erreichter LDL-C Reduktion und CV-Ereignissen Lipidparameter/ Variabilität der LDL-C Reduktion: median 50% LDL-C Reduktion A: 46% mit LDL-C Reduktion > 50% B: 43% mit LDL-C Reduktion 1-49% C: 11% ohne LDL-C Reduktion oder mit Anstieg:	Studie zur Primärprävention in einer hochselektierten Patientenpopulation (weniger als 20% der gescreenten Patienten eingeschlossen) mit niedrigen bis normalen LDL-Werten bei erhöhtem CrP. Sehr niedrige Ereigniszahlen bei JUPITER (Rosuvastatin vs Placebo): primärer Endpunkt 142/8901 (1,6%) vs 251/8901 (2,8%) HR 0,56 (95%CI 0,46-0,69) Die Ereignisse des primären Kompositendpunkts sind überwiegend arterielle Revaskularisationen (71 vs 131).	OCEBM: 2 SIGN: - auf Grund der Sekundäranalyse können laut den Autoren Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden, welche die Reaktion auf die Studienmedikation beeinflussen; denkbar wäre dies z.B. bei Nikotinabusus - Randomisierungsverfahren/ Concealment: interactive voice-response system

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J 2016;37(17):1373-9.	- Randomisierung 1:1 zu Rosuvastatin 20mg/d Population: 17082 Patienten Einschlusskriterien: - Alter > 60 Jahre bei Frauen bzw. > 50 Jahre bei Männern - LDL-C < 130mg/dl - Triglyceride < 500mg/dl - hsCRP > 2mg/l - Adhärenz in der run-in Phase (Einnahmetreue > 80%) Ausschlusskriterien (Auswahl): - bekannte CV-Erkrankung - Diabetes mellitus - lipidsenkende Medikation - postmenopausale Hormonersatztherapie - Autoimmunerkrankung/ Einnahme von Immunsuppressiva	primärer Endpunkt aus JUPITER: Kompositendpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Apoplex, Hospitalisierung wg instabiler Angina, arterielle Revaskularisation, CV-Tod Subgruppenanalyse primärer Endpunkt: A: 40/3640 = 1,1%, HR 0,42 (95%CI 0,30–0,60) B: 49/3365 = 1,5%, HR 0,61 (95%CI 0,44–0,83) C: 15/851 = 1,8%, HR 0,91 (95%CI 0,54–1,53) Placebo: 189/7743 = 2,4%, HR 1,0 Entsprechende Analysen außerdem für Non-HDL und Apo B. <i>authors conclusion:</i> <i>As documented for low- and moderate-intensity regimens, variability in % LDL-C reduction following high-intensity statin therapy is wide yet the magnitude of this % reduction directly relates to efficacy. These data support guideline approaches that incorporate % reduction targets for statin therapy as well as absolute targets, and might provide a structure for the allocation of emerging adjunctive lipid-lowering therapies such as PCSK9 inhibitors should these agents prove broadly effective for cardiovascular event reduction.</i>	Als signifikante Prädiktoren für eine starke LDL-Senkung unter Rosuvastatin werden identifiziert: männliches Geschlecht, Kaukasier, höheres Alter, höherer BMI, niedriges CrP (P<0,05). Darüber hinaus fällt auf, dass mehr Patienten in Gruppe C als in Gruppe A rauen (19,4% vs 12,9%).	- Verblindung von Patienten und Studienärzten, außerdem verblindete Beurteilung der Endpunkte - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Lost-to-Follow-up: Placebo 0,4%, Rosuvastatin 0,4%; Adhärenz insgesamt zur Studienmedikation am Studienende: 75% (Adhärenz der Placebo-/Rosuvastatin-Gruppe nicht berichtet); Drop-out Rate insgesamt nicht berichtet - in der post-hoc Analyse keine Intention-to-treat-Analyse - Vergleich der Resultate zwischen USA/Kanada vs übrige Länder (nicht heterogen) - Sponsoring: AstraZeneca
Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Is-	Studientyp: retrospektive Kohortenstudie Ort: Israel Einschluss: Index-LDL 01/2009-12/2013 Follow-up: 1,6 Jahre Datenquelle: Clalit Health Services Population: 31619 Patienten Einschlusskriterien: - 30-84 Jahre - KHK - Statintherapie - Adhärenz zu Statintherapie > 80% (an Hand der verschriebenen Rezepte) Ausschlusskriterien (Auswahl): - maligne Erkrankung	Baseline Patientencharakteristika: Alter 67,3 ± 9,8Jahre, Männer 73% Einteilung nach Index LDL-C (Messung nach > 1 Jahr Statintherapie): A) niedrig = LDL-C < 70mg/dl; 29% der Patienten B) mäßig = LDL-C 70-100mg/dl; 53% der Patienten C) hoch = LDL-C 100-130mg/dl; 18% der Patienten signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen: A vs B: mehr Komorbiditäten (DM, HF, schwere CKD und häufiger Polypharmazie (8 oder mehr Medikamente) B vs C: häufiger DM und häufiger Polypharmazie >> adjustierte HR für DM und CKD, nicht für HF und Polypharmazie >> propensity score matching (u.a. DM, CKD, Polypharmazie, aber nicht für HF) Endpunkt: A) 29,5% - 2681/9086 B) 27,4% - 4595/16782 C) 30,6% - 1759/5751 A vs B: aHR 1,02 (95% CI 0,97-1,07), p=0,54 B vs C: aHR 0,89 (95% CI 0,84-0,94), p<0,001	43% der gescreenten Patienten wurden auf Grund mangelnder Statinadhärenz ausgeschlossen. Die Adhärenz während des Follow-up wurde nicht in der gesamten Patientenpopulation geprüft. Für eine Subgruppe ohne Variabilität des LDL-Wertes im ersten Follow-up Jahr zeigten sich aber übereinstimmende Ergebnisse mit der Gesamtpopulation (Subanalyse nicht publiziert). Die Baseline Patientencharakteristika unterscheiden sich bezüglich der Komorbiditäten signifikant. Mit verschiedenen statistischen Methoden wird versucht, dies auszugleichen. Nicht berücksichtigt wird eine bekannte Herzinsuffizienz (A 18,7%, B 15,4%, C 15,6%).	OCEBM: 3 kurzes Follow-up signifkante Unterschiede der Baseline Patientencharakteristika Sponsoring: Clalit Research Institute (beteiligt am Design, der Durchführung der Studie und der Freigabe zur Publikation)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
chemic Heart Dis- ease Tak- ing Statin Treatment. JAMA In- tern Med 2016;176(8) :1105-13.	- Nüchtern-Glukose > 300mg/dl - LDL-C > 130mg/dl (unter Statintherapie) - Triglyceride > 600mg/dl (unter Statintherapie) Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Ereignissen (Myokardinfarkt, instabiler AP, Apoplex, PTCA, ACVB) und Gesamtmortalität	Ähnliche Ergebnisse bei Berücksichtigung einer Kohorte mit einer Adhärenz > 50%. <i>authors conclusion:</i> <i>Patients with LDL-C levels of 70 to 100mg/dL taking statins had lower risk of adverse cardiac outcomes compared with those with LDL-C levels between 100 and 130mg/dL, but no additional benefit was gained by achieving LDL-C of 70mg/dL or less. These population-based data do not support treatment guidelines recommending very low target LDL-C levels for all patients with preexisting heart disease.</i>		
Wei L1, MacDonald TM, Wat- son AD, Murphy MJ. Efficacy of two statin prescribing strategies with re- spect to adherence and cardio- vascular outcomes: observa- tional study. Phar- macoepi- demiol Drug Saf. 2007 Apr;16(4):3 85-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998	Studientyp: retrospektive Kohortenstudie Datenquelle: Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO) database in Schottland Berücksichtigung von Daten zwischen 01/1989 und 12/2002 Follow-up: 2,9 Jahre Population: Zielwertstrategie 13387 Patienten, Strategie der festen Dosis 2976 Patienten, hiervon Ausschluss von 144 Patienten wegen erfolgter Dosiserhöhung Einschlusskriterien: - Wohnort in Tayside - in Behandlung bei einem Hausarzt für mindestens 5 Jahre - mindestens 3 Monate Follow-up in der Datenbank Ausschlusskriterien (Auswahl): vorangegangene Statintherapie in den zurückliegenden 5 Jahren primärer Endpunkt: Adhärenz zur Statintherapie sekundäre Endpunkte:	Baseline Patientencharakteristika: <i>Zielwertstrategie:</i> Alter 62,6 ± 10,6 Jahre, < 50 J. 11%, Männer 55%, Z.n. Hospitalisierung wg CV-Erkrankung 32%, DM 20%. Simvastatin 10mg 30%, Simvastatin 20mg 27%, Atorvastatin 10mg 12% (bei der letzten Verordnung) <i>Strategie der festen Dosis:</i> Alter 59,9 ± 16,6 Jahre, < 50 J. 26%, Männer 51%, Z.n. Hospitalisierung wg CV-Erkrankung 20%, DM 7%. Simvastatin 10mg 41%, Simvastatin 20mg 22%, Atorvastatin 10mg 10%. Effektivität: Zielwert vs feste Dosis primärer Endpunkt: <i>Adhärenz > 80% in der Primärprävention:</i> 60% vs 21% OR 5.81 (95%CI 5.21–6.47), aOR 2.99 (95%CI 2.64–3.39) <i>Adhärenz > 80% in der Sekundärprävention:</i> 64% vs 48% OR 1.87 (95%CI 1.58–2.22), aOR 1.61 (95%CI 1.34–1.94) Adjustiert für folgende Kovariaten: Gesamtcholesterin Ausgangswert, bekannte CV-Erkrankung, DM, Verschreibung CV-Medikamente (Table 4) sekundärer Endpunkt: Zielwert vs feste Dosis <i>Primärprävention:</i> 892 vs 168 Ereignisse bzw. 31,3 vs 31,1 pro 1000 PY HR 1 (95%CI 0,85-1,18), adjustiert für Statinadhärenz HR 1,21 (95%CI 1,01-1,44), adjustiert für propensity index HR 0,56 (95%CI 0,44-0,71) <i>Sekundärprävention:</i> 967 vs 173 Ereignisse bzw. 74,4 vs 226,8 pro 1000 PY HR 0,35 (95%CI 0,29-0,41), adjustiert für Statinadhärenz HR 0,38 (95%CI 0,32-0,45), adjustiert für propensity index HR 0,34 (95%CI 0,28-0,42) post hoc Analyse: - Korrelation zwischen Häufigkeit der LDL-Kontrollen und Adhärenz: keine Korrelation (p = 0,0001) - Abschätzung des zu erwartenden Gesamtcholesterin aus der zuletzt	zur Adhärenz: Die Adhärenz ist bei jüngeren Patienten < 50 Jahre deutlich schlechter als bei älteren Patienten (35% vs 58%, Table 3, keine separate Auswertung der Kohorten). Dieses Biasrisiko wird nicht diskutiert und nicht in die Adjustierung einbezogen, obwohl sich die Kohorten deutlich in der Altersverteilung unterscheiden. zu CV-Ereignissen: Die Höhe des Gesamtcholesterins unterscheidet sich zwischen beiden Kohorten kaum, da auch in der Kohorte mit Dosisanpassung die meisten Patienten eine niedrig dosierte Statintherapie erhalten. Der Unterschied von 0,26mmol/l würde laut den Autoren einen Unterschied von 7% zwischen den Ereignisraten erklären, nicht jedoch das hier beobachtete deutlich verringerte Risiko von 44% (Primärprävention) bzw. 66% (Sekundärprävention). Ein Erklärungsansatz der Autoren ist, dass Adhärenz per se einen Prädiktor für CV-Ereignisse darstellt. Mögliche andere Confounder sind CV-Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht, welche in der Studie nicht bekannt sind.	OCEBM: 3 signifikante Unterschiede der Baseline Patientencharakteristika Sponsoring: Chief Scientist Office of the Scottish Executive, EastRen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
946 Ref ID: 19150	Hospitalisierung wegen einer CV-Erkrankung oder CV-Tod	verordneten Statindosis in der Kohorte mit fester Dosis: 4,84mmol/l - Gesamtcholesterin in der Kohorte mit Zielwertstrategie: 4,58mmol/l <i>authors conclusion: Our findings suggest that adherence to statins is worse in patients treated on a fire-and-forget basis than in patients treated to a target cholesterol concentration, and that this prescribing strategy is associated with worse cardiovascular outcomes.</i>		

Anhang 9.2.4 Ezetimib (Empfehlung 7-15)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Fei Y. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. J Eval Clin Pract 2017.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 07/2016 Intervention: Ezetimib plus Statin Vergleichsgruppe: Statin in der gleichen Dosierung Endpunkte: Gesamtmortalität, CV-Mortalität, nicht-fataler Apoplex, nicht-fataler Myokardinfarkt Body of Evidence: 8 RCTs mit 19564 Patienten, dabei 93% der Daten aus IMPROVE-IT	Effektivität (Intervention vs Kontrolle): <i>Gesamtmortalität:</i> nicht signifikant (13,1% vs 13,3%) <i>CV-Mortalität:</i> nicht signifikant (5,8% vs 5,8%) <i>nicht-fataler MI:</i> 10,9% vs 12,5%, ARR 1,6%, NNT 378/Jahr ohne IMPROVE-IT: nicht signifikant (95% CI 0,37-3,83) nur IMPROVE-IT: RR 0,87 (95% CI 0,80-0,95) p = 0,001 Keine Signifikanz bei worse case sensitivity analysis (Annahme einer doppelt so hohen Ereignisrate bei Patienten im Interventionsarm, die am Follow-up nicht teilnahmen): OR 0,97 (95% CI 0,90-1,04) <i>nicht-fataler Apoplex:</i> grenzwertig signifikant RR 0,86 (95% CI 0,74-1,00) p = 0,005 Sicherheit (Intervention vs Kontrolle): Malignome/ Myopathie/Rhabdomyolosis: nicht signifikant <i>authors conclusion: Patients who place a high value on a small absolute reduction in MI and are not adverse to use of an additional medication over a long duration may opt for ezetimibe in addition to statin therapy.</i>	- 93% der Daten aus IMPROVE-IT - Kleine Effektgröße bei nicht-fatalem Myokardinfarkt, die bei der worst case Analyse nicht mehr nachweisbar ist - Kein Effekt auf Gesamtmortalität oder CV-Mortalität	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten kleine Effektgröße AMSTAR 9/11
Nussbaumer B. Ezetimibe-Statins Combination Therapy. Dtsch Arztebl Int 2016;113(26):44-53.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1995 bis 07/2015 Intervention: Ezetimib plus Statin Vergleichsgruppe: Statin-Monotherapie Endpunkte: Gesamtmortalität, CV-Mortalität, CV-Morbidität, Lebensqualität, UAW	Effektivität (Intervention vs Kontrolle): <i>Gesamtmortalität:</i> keine Metaanalyse wegen fehlender Ereignisse in Gaudiani und Masuda <i>CV-Mortalität:</i> nicht signifikant (Daten aus IMPROVE-IT und Arimura mit 50 Patienten) <i>CV-Morbidität:</i> keine Metaanalyse wegen uneinheitlicher Endpunkte der Primärstudien; Kompositendpunkt aus IMPROVE-IT mit einer ARR 2% signifikant (s.u.) Sicherheit (Intervention vs Kontrolle): Anzahl AES/ SAEs/ Studienabbrüche wg AE: nicht signifikant	- Metaanalyse dominiert durch IMPROVE-IT - Kleine Effektgröße bei Kompositendpunkt zur CV-Morbidität bei IMPROVE-IT - Kein Effekt auf Gesamtmortalität oder CV-Mortalität	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten kleine Effektgröße AMSTAR 9/11

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Body of Evidence: 9 RCTs mit 19461 Patienten	Malignome/Myopathie/Rhabdomyolosis/CCE: nicht signifikant <i>authors conclusion: the absolute difference between the two groups was small (2 percentage points) and due to differences in revascularization, myocardial infarction and stroke. Nevertheless, due to the high relevance of these events for patients, even minor effects are considered to be clinically relevant.</i>		
Thomopoulos C. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. Clin Cardiol 2015;38(12):763-9.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1997 bis Juni 2015 Intervention: Ezetimib plus Simvastatin Vergleichsgruppe: Placebo oder Simvastatin-Monotherapie Endpunkte: Apoplex (fatal und nicht-fatal), nicht-fatalem Myokardinfarkt, Gesamtmortalität, CV-Mortalität Body of Evidence: 5 RCTs mit 30051 Patienten	Effektivität (Intervention vs Kontrolle): Gesamtmortalität/ CV-Mortalität: nicht signifikant Kompositendpunkt aus CV-Tod und nicht-fatalem Myokardinfarkt: RR 0,88 (95% CI 0,81-0,95), 8,1% vs 9,3%, ARR 1,2% Apoplex: RR 0,86 (95% CI 0,77-0,97), 3,4% vs 3,9%, ARR 0,5% Zusammenhang zwischen LDL-C Reduktion und klinischen Endpunkten: Progressively lower LDL-C levels were not accompanied by incremental lowering of clinical events. Sicherheit (Intervention vs Kontrolle): Malignome/Myopathie/Hepathopathie: nicht signifikant <i>authors conclusion: Our meta-analysis provides evidence that, in patients with different CV disease burdens, major CV events are safely reduced by LDL-C lowering with ezetimibe/simvastatin, while raising the hypothesis that the extent of LDL-C lowering might not be accompanied by incremental clinical-event reduction.</i>	- Einschluss auch von Studien mit Placebo als Kontrollintervention (SE-AS/SHARP mit insgesamt ca. 11000 Patienten), deshalb Effekt durch Statintherapie mitbeeinflusst - Kleine Effektgröße bei Kompositendpunkt aus CV-Tod und nicht-fatalem Myokardinfarkt - Kein Effekt auf Gesamtmortalität oder CV-Mortalität	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten kleine Effektgröße AMSTAR 9/11
Luo L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015;45(5):546-57.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 01/2002 bis 10/2014 Intervention: Ezetimib plus Statin Vergleichsgruppe: Statin-Monotherapie Endpunkte: Anzahl AEs/SAEs/ Studienabbrüche wg AEs/ allergische Reaktionen/ Anstieg Transaminasen/ gastrointestinale Störungen/CK-Anstieg > 10xULN Body of Evidence: 20 RCTs 14856 mit Patienten	Sicherheit (Intervention vs Kontrolle): AEs: nicht signifikant (30% vs 29%) SAEs: nicht signifikant (2% vs 1,6%) Studienabbrüche wg AEs: nicht signifikant (3,5% vs 2,9%) allergische Reaktionen/ CK-Anstieg/ Transaminasen-Anstieg: nicht signifikant gastrointestinale Störungen: geringeres Auftreten unter Monotherapie mit "sonstigen Statinen" im Vergleich zur Kombinationstherapie (95% CI 1,10-2,02, p = 0,01). Bei Atorvastatin und Simvastatin keine signifikanten Unterschiede. <i>authors conclusion: The present meta-analysis shows that ezetimibe-statin combination therapy ist tolerated as well as statin monotherapy. [...] Combination therapy has greater ef-</i>	Keine Aussage zu mittel- und langfristigen AEs, da sehr kurze Dauer der eingeschlossenen Studien (6-12 Wochen)	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten ausschließlich Untersuchung der kurzfristigen AEs AMSTAR 5/11

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
		<i>ficacy through differing mechanismus of action, can lower doses of individual drugs and alleviate adverse effects generated with high doses of single agents. Thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolaemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.</i>		
Battaglia A. Clinical efficacy and safety of Ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2015;10(4):e0124587.	Suchzeitraum: bis Dezember 2013		<u>Extraktion zurückgestellt</u> auf Grund der geringsten Aktualität des Suchzeitraums	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 n-y-y-y-y-y-n-y-y-y
Savarese G. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. Int J Cardiol 2015;201:247-52.	Suchzeitraum: bis Juni 2015		<u>Extraktion zurückgestellt</u> auf Grund geringerer methodischer Qualität im Vergleich zu Thomopoulos 2015 und gleichzeitig geringerer Aktualität im Vergleich zu Nussbaumer 2016 und Fei 2017	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 6/11 y-y-y-n-n-y-n-n-y-y-n
Cannon CP. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387-97.	Studientyp: RCT (doppeltblind, placebo-kontrolliert) Ort: multizentrisch (1147 Studienzentren) und multinational (39 Länder) Dauer: 10/2005 - 09/2014 Follow-up: 6 Jahre (minimal 2,5 Jahre) Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Simvastatin 40mg plus Ezetimib 10mg oder zu Simvastatin 40mg plus Placebo - bis 06/2011 Erhöhung der Simvas-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 63 ±10 Jahre, Männer 76%, Diabetes 27%, Statin 34%, LDL-C Durchschnitt 94mg/dl Indexereignis: STEMI 29%, NSTEMI 47%, instabile AP 24%, Coronarangiographie 88%, PCI 70% Effektivität (Intervention vs Kontrolle): LDL-C nach 1 Jahr: 53,2mg/dl vs 69,9mg/dl Dosiserhöhung Simvastatin auf 80mg: 6% vs 27% primärer Endpunkt: HR 0,94 (95% CI 0,89-0,99), p = 0,016 32,7% vs 34,7%, ARR 2%, NNT 300/Jahr sonstige Endpunkte: Gesamt mortalität/ CV-Mortalität: nicht signifikant	- kleine Effektgröße bei nicht-fatalem Myokardinfarkt und dringlicher Revaskularisation (NNT 375/Jahr) und sehr kleine Effektgröße bei ischämischem Apoplex (NNT 857/Jahr) - als Myokardinfarkte wurden auch isolierte Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen gewertet. Keine Angabe zur Anzahl dieser als Infarkte gewerteten Enzymanstiege. - Bias bei der Beurteilung der Dringlichkeit der Revaskularisation möglich, da keine Verblindung erfolgte (fehlende	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Studienteilnehmern und Studienärzten; Verblindung eines unabhängigen clinical-events committees, allerdings nicht bezüglich der Revaskularisation - Patientencharakteristika zwi-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	tatin-Dosis auf 80mg, falls bei zwei aufeinander folgenden Messungen LDL-C > 79mg/dl (Dosiserhöhung doppelt-blind) - ab 06/2011 in Übereinstimmung mit der FDA Leitlinie keine weiteren Dosiserhöhungen von Simvastatin und erneuter Wechsel auf Simvastatin 40mg bei Patienten, deren Dosiserhöhung im letzten Jahr erfolgt war - bei LDL-C > 100mg Beendigung der Studienmedikation und Beginn einer intensiveren lipidsenkenden Therapie Population: 18144 Patienten Einschlusskriterien: - Alter mindestens 50 Jahre - Hospitalisation wg ACS innerhalb der letzten 10 Tage - LDL-C 50-125mg/dl ohne lipidsenkende Therapie bzw. LDL-C 50-100mg/dl mit lipidsenkender Therapie Ausschlusskriterien (Auswahl): - geplanter ACVB - GFR < 30ml/min - aktive Lebererkrankung - intensivere Statintherapie als Simvastatin 40mg Primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus schwerem CV-Ereignis (Hospitalisation wg instabiler Angina, nicht-fataler Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation > 30 Tage nach Randomisierung), nicht-fatalem Apoplex, CV-Mortalität	fataler Myokardinfarkt: nicht signifikant nicht-fataler Myokardinfarkt: HR 0,87 (95% CI 0,80-0,95), p = 0,002 12,8% vs 14,4%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr ischämischer Apoplex: HR 0,79 (95% CI 0,67-0,94), p = 0,008 3,4% vs 4,1%, ARR 0,7%, NNT 857/Jahr Koronare Revaskularisation/ jede Revaskularisation: nicht signifikant dringliche koronare Revas.: HR 0,81 (95% CI 0,72-0,91), p = 0,001 7% vs 8,6%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr Sicherheit: Transaminasen-Anstieg/ CCE/ Rhabdomyolyse/ Myopathie/ Malignome: nicht signifikant authors conclusion: <i>When added to statin therapy, ezetimibe resulted in incremental lowering of LDL cholesterol levels and improved cardiovascular outcomes. Moreover, lowering LDL cholesterol to levels below previous targets provided additional benefit.</i>	Signifikanz bei der Gesamtzahl der Revaskularisationen) - kein Effekt auf Mortalität - ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Eskalationsstrategie (Simvastatin 80mg), dem insbesondere die Kontrollgruppe ausgesetzt war (27% vs 6%) - kein Angebot einer alternativen adäquaten Eskalationsstrategie (Wechsel auf potenteres Statin) nach Beendigung von Simvastatin 80mg Durch Imputation wurde eine LDL-C Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe von 12,8mg/dl errechnet. Hierbei wurden die LDL-C Werte zum Zeitpunkt der Randomisierung benutzt. Dieser LDL-Senkung korreliert eine relative Risikoreduktion von 6,4%, die laut Autoren der Risikoreduktion durch Statine entspricht (Bezug auf CTT collaboration).	schen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate in beiden Gruppen gleichermaßen sehr hoch (42%) - Intention-to-treat-Analyse mit Imputation - vergleichbare Resultate zwischen verschiedenen Ländern, dabei größere Effektstärke in der sehr kleinen Population aus Australien/Neuseeland - Sponsoring: Merck
Giugliano R. (2015) Benefit of	Subanalyse von IMPROVE-IT zu Patienten mit Diabetes mellitus	Baseline Patientencharakteristika: keine Aussage zur Subgruppe der Diabetiker vs Non-	Vortrag beim ESC Kongress 30.08.2015, keine Publikation erfolgt.	siehe oben, Cannon 2015

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients with Diabetes: the IMPROVE-IT Trial. Presented at the European Society of Cardiology Congress, 30 August 2015, London, England Available at: https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ezetimibe-reduces-cardiovascular-events-in-diabetics-with-recent-acute-coronary-syndrome	(4933 Patienten, d.h. 27% der Studienteilnehmer) Laut Vortrag sind Patienten mit Diabetes mellitus eine vorab festgelegte Subgruppe; diese Aussage lässt sich allerdings weder in der Publikation des Studiendesigns (Cannon 2008, Rationale and design of IMPROVE-IT) noch im Studienprotokoll bei clinicaltrials verifizieren (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC00202878).	Diabetiker Effektivität: LDL-Reduktion nach 1 Jahr (DM Intervention vs DM Kontrolle): - 43mg/dl vs - 23mg/dl primärer Endpunkt bei Patienten mit DM: HR 0,86 (95% CI 0,78-0,94), AR 5,5%, NNT 109/Jahr primärer Endpunkt bei Patienten ohne DM: HR 0,98 (95% CI 0,91-1,04), nicht-signifikant sonstige Endpunkte bei Patienten mit DM: nicht-fataler Myokardinfarkt: RR 24% ischämischer Apoplex. RR 39% Sicherheit: Transaminasen-Anstieg/ muskuläre UAW/ Gallenblasenerkrankungen/Malignome: nicht signifikant	Eine geplante Subgruppenanalyse für Patienten mit Diabetes mellitus wird weder in der Publikation des Studiendesigns noch im Studienprotokoll beschrieben. In der durchgeführten Subgruppenanalyse zeigt sich für Patienten ohne Diabetes mellitus kein signifikanter Effekt bezüglich CV-Endpunkte. Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigt sich eine ARR von 5,5% für den kombinierten Endpunkte. Es fehlen allerdings relevante Angaben, z.B. zur ARR bei nicht-fatalem Myokardinfarkt oder ischämischem Apoplex. Eine Aussage zur CV-Mortalität oder Gesamtmortalität wurde nicht getroffen.	
Hagiwara N. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-	Studientyp: open-label RCT Ort: multizentrisch (19 Studienzentren) in Japan Dauer: 10/2010 - 03/2016 Follow-up: mindestens 36 Monate, median 3,86 Jahre Studiendesign/ Intervention: - Randomisierung 1:1 zu Pitavastatin plus Ezetimib mit LDL-Zielwert < 70mg/dl oder Pitavastatin-Monotherapie mit LDL-Zielwert <	Baseline Patientencharakteristika: Alter 65,6 ± 11,8 Jahre, Männer 75%, Z.n. PCI 95%, Baseline LDL-C 135 ± 30mg/dl Effektivität (Intervention vs Kontrolle): geometrischer Durchschnitt über Behandlungsperiode: LDL-C 65,1mg/dl vs 84, 6mg/dl primärer Endpunkt: 32,8% vs 36,9%, keine statistische Signifikanz HR 0,89 (95% CI 0,76-1,04), p = 0,152 Subanalyse für Patienten mit gesteigerter Cholesterol Resorption (erhöhtes Baseline Sitosterol):	- Als NSTEMI gilt auch eine AP-Symptomatik OHNE Enzymerhöhung, wenn eine KHK oder pAVK bekannt ist. - Gepant war eine Teilnehmerzahl von 3000 Patienten; auf Grund der ungeplant langen Rekrutierungsphase wurde diese Teilnehmerzahl nicht erreicht - keine Angabe, welche zusätzlichen Lipidsenker in welcher Häufigkeit eingesetzt wurden	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - keine Verblindung von Patienten/ Studienärzten, jedoch Überprüfung der Endpunkte durch verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwi-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J 2017.	100mg/dl Startdosis Pitavastatin in beiden Armen 2mg/Tag, Dosis-Anpassung entsprechend des LDL-Zielwert (1-4mg/d). Zusätzliche Gabe anderer Lipidsenker zur Erreichung des Zielwerts möglich. Population: 1734 Patienten Einschlusskriterien: - Hospitalisierung auf Grund von STEMI/NSTEMI/ instabiler AP innerhalb der letzten 72h - LDL-C > 100mg/dl - Triglyceride > 400mg/dl - Lebererkrankung/ unklare ALT-/AST-Erhöhung Ausschlusskriterien (Auswahl): - hämodynamische Instabilität - höhergradige HRST - geplanter ACVB Primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Apoplex, instabiler AP, koronarer Revaskularisation Sekundäre Endpunkte: - Kompositendpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, instabiler AP, nicht-fatalem Apoplex, koronarer Revaskularisation - Gesamtmortalität - Herzinsuffizienz	27,8% vs 37,5%, HR 0,71 (95% CI 0,56-0,91) sekundäre Endpunkte: keine statistische Signifikanz Sicherheit: Malignome/ Rhabdomyolyse/Myopathie/Transaminasen-Anstieg/Gallenblasen-assoziierte Störungen: nicht signifikant authors conclusion: <i>In conclusion, within the modern context of aggressive coronary revascularization and optimal medical therapy, LDL-C lowering to a target of <70mg/dL (1.8mmol/L) with a standard dose of pitavastatin plus ezetimibe showed no more cardiovascular benefit than standard pitavastatin monotherapy in ACS patients with dyslipidaemia. In ACS patients with increased cholesterol absorption, statin plus ezetimibe treatment may be more effective than standard statin monotherapy for reducing subsequent cardiovascular events.</i>		schen den Gruppen ausbalanciert - sehr niedrige Drop-out Rate: Statin-Monotherapie 0,9%, Kombinationstherapie mit Ezetimib 0,6% - keine Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Japan Research Promotion Society
Liu Z. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in	Studientyp: RCT (keine Aussage zur Verblindung) Ort: Xuanwu Hospital of Capital Medical University Dauer: 06/2012 - 12/2014 Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention:	Baseline Patientencharakteristika: Alter 84 ± 2 Jahre, Männer 51%, DM 38%, Z.n. PCI 44% Effektivität (Intervention vs Kontrolle): LDL-C Senkung nach 1 Jahr: 43,6% vs 40,1%, p = 0,41 primärer Endpunkt: keine signifikanten Unterschiede: HR 1,12 (95% CI 0,51-2,55) p = 0,74	Die Autoren beschreiben eine signifikant geringere ALT-Erhöhung unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur doppelten Atorvastatin-Dosis. Dies betrifft allerdings nur die klinisch wenig relevante, leichte ALT-Erhöhung < 3fach der Norm; außerdem war auch hier die	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren: durch den Sponsor bereitgestellte Randomisierungsliste mit blockweiser Randomisie-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
very elderly patients with acute coronary syndrome. Onco-target 2017.	- Randomisierung 1:1 zu Atorvastatin 10mg plus Ezetimib 10mg vs Atorvastatin 20mg Population: 230 Patienten Einschlusskriterien: - ACS, bestätigt durch Coronarangiographie - Alter 80-90 Jahre Ausschlusskriterien (Auswahl): - Hochdosis Statintherapie (Atorvastatin > 10mg) - geplanter ACVB - ALT/AST > 40U/l - Serumkreatinin > 2mg/dl Primärer Endpunkt: schwere CV-Ereignisse (CV-Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisation)	Sicherheit: ALT-Erhöhung über Norm: 3 vs 10 Patienten, 2,8% vs 9,0%, p = 0,05 ALT > 3fach der Norm: 1 vs 3 Patienten, 0,93% vs 2,7%, p = 0,33 Keine signifikanten Unterschiede bezüglich ED von Malignomen/ DM. authors conclusion: <i>For very elderly patients with acute coronary syndrome, atorvastatin combining ezetimibe induced similar long-term outcomes compared with double-dose atorvastatin but with less liver dysfunction.</i>	Signifikanz grenzwertig (p = 0,05). Bezüglich der klinisch relevanteren ALT-Erhöhung > 3fach der Norm zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.	run - Concealment: nicht beschrieben - Verblindung: nicht beschrieben - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - niedrige Drop-out Rate in beiden Gruppen: Kombinationstherapie mit Ezetimib 6%, Monotherapie Statin 5% - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: unklar (laut Interessenskonflikterklärung kein externes Sponsoring, jedoch Nennung eines Sponsors im Zusammenhang mit dem Randomisierungsverfahren)

Anhang 9.2.5 PCSK-9-Inhibitoren (Empfehlung 7-16)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453187 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: systematisch bis 05/2016, per Handsuche ergänzt durch 3 RCTs, die 03/2017 publiziert wurden Intervention: Alirocumab/ Evolocumab/Bococizumab/ RG7652 Vergleichsgruppe: Placebo/ Statin/ Ezetimib oder Kombination Endpunkte: primäre Endpunkte (nach 6 Monaten, 1 Jahr und 5 Jahren): a) LDL-C u.a. Lipidparameter b) Kompositendunknt aus CV-Mortalität, nicht-elektive Revaskularisation, Myo-	Effektivität: primäre Endpunkte: a) LDL-C Senkung im Vgl. zum Ausgangswert nach 6 Monaten: vs Placebo: MD - 54% (95% CI -59% bis -49%) vs Ezetimib/ Statin: MD -39% (95% CI -56% bis -22%) Ähnliche Ergebnisse nach 1 Jahr. b) klinische Endpunkte: vs Placebo: Kompositendpunkt: 5,90% vs 6,94%, ARR 1,04% OR 0,86 (95% CI 0,80 bis 0,92) GRADE: moderate Myokardinfarkt: 2,24% vs 2,99%, ARR 0,75%	Aussagen zur Langzeitwirkung (nach 5 Jahren) sind derzeit auf Grund fehlender Daten nicht möglich. Obwohl die Entwicklung von Bococizumab abgebrochen wurde, haben die Autoren SPIRE-1 und SPIRE-2 in ihre Analyse eingeschlossen, da nur sehr wenige große Studien mit einem Follow-up > 1 Jahr vorliegen. Bei der LDL-Senkung bestand eine hohe Heterogenität innerhalb der Studien. Die Autoren vermuten ein unterschiedliches Ansprechen verschiedener Patientenpopulationen ("a potential need for personalised medicine"). Im Vgl. zu Ezetimib/ Statin wurde ein größe-	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten sehr kleine Effektgröße AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-n-y

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Ref ID: 26587	kardinfarkt, Apoplex, instabile AP sekundäre Endpunkte: a) Gesamtmortalität b) AE, v.a. DM Typ 2, kognitive Funktionen und maligne Erkrankungen Body of Evidence: 20 RCTs mit 68341 Patienten, davon 30% Frauen und 89% Kaukasier.	OR 0,77 (95% CI 0,69 bis 0,85) Apoplex: 0,89% vs 1,19%, ARR 0,30%, OR 0,76 (95% CI 0,65 bis 0,89) <i>vs Ezetimib/ Statin</i> (v.a. OSLER-1/2): Kompositendpunkt: OR 0,45 (95% CI 0,27 bis 0,75) GRADE: very low Sekundäre Endpunkte <i>vs Placebo:</i> a) Gesamtmortalität: 1,85% vs 1,90% OR 1,02 (95% CI 0,91 bis 1,14) GRADE: moderate b) AE: OR 1,08 (95% CI 1,04 bis 1,12) GRADE: low AE ohne Bococizumab (Spire1/2): OR 1,01 (95% CI 0,96 bis 1,06) DM Typ 2: OR 1,04 (95% CI 0,95 bis 1,14) neurologische Störungen: OR 1,04 (95% CI 0,88 bis 1,24) maligne Erkrankungen (keine Daten aus Fourier oder SPIRE-1/2): OR 0,91 (95% CI 0,63 bis 1,31) <i>vs Ezetimib/ Statin</i> (v.a. OSLER-1/2): keine Daten zur Mortalität AE: OR 1,18 (95% CI 1,05 bis 1,34) GRADE: low <i>authors conclusion: Moderate-quality evidence shows that PCSK9 inhibitors decrease LDL-C and related lipid biomarkers on a short-term (24 weeks) and medium-term (one year) basis (GRADE: moderate). When compared against placebo, PCSK9 inhibitors reduce risks of CVD, MI, and any stroke (GRADE: moderate); however, owing to limited follow-up (< 3 years) and few adequately sampled trials (three with large samples), information on long-term safety and efficacy is lacking.</i>	rer protektiver Effekt bezüglich CV-Ereignissen gefunden als im Vgl. zu Placebo. Die Autoren erklären dies durch die niedrigere Qualität der Evidenz (GRADE very low vs moderate) auf Grund der fehlenden Verblindung von OSLER-1/2. Der nicht-signifikante Effekt auf den Glukosestoffwechsel kann laut Autoren durch die relativ geringe Ereigniszahl verursacht sein (Neudiagnosen DM <2000). Die Assoziation zwischen Statinen und DM wurde erst bei einer Fallzahl von > 4000 festgestellt. Eine höhere Rate an neurokognitiven Störungen wurde im Unterschied zu Lipinski 2016 nicht gefunden.	
Navarese EP. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercho-	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 04/04/2015 Intervention: Evolocumab oder Alirocumab in unterschiedlichen Dosie-	Effektivität (PCSK9 vs no PCSK9): Gesamtmortalität: 0,31% vs 0,53%, ARR 0,22% OR 0,45 (95% CI 0,23-0,86) p = 0,015 CV-Mortalität: keine signifikanten Un-	Sehr kleine Effektgröße bei Gesamtmortalität und Myokardinfarkt. Kein Effekt bei CV-Mortalität. Nur Auswertung der Gesamtanzahl aller SAE.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
lesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163(1):40-51.	rungen Vergleichsgruppe: Placebo oder Ezetimib Basistherapie: kein Statin/ niedrig dosiertes Statin/ hoch dosiertes Statin Primärer klinischer Endpunkt: Gesamtmortalität und CV-Mortalität Sekundärer klinischer Endpunkt: Myokardinfarkt, instabile AP, Anstieg CK, SAE Weitere Endpunkte: LDL-C, HDL, Gesamtcholesterin, Lp(a) Body of Evidence: Mortalität/ SAE/ LDL-C: 24 RCTs mit 10159 Patienten Myokardinfarkt: 10 RCTs mit 5195 Patienten Instabile AP: 6 RCTs mit 3894 Patienten HDL: 14 RCTs mit 4378 Patienten Lp(a): 12 RCTs mit 6566 Patienten	terschiede Myokardinfarkt: 0,58% vs 1,00%, ARR 0,42% OR 0.49 (95% CI 0.26-0.93) p = 0,030 Instabile AP: nicht signifikant LDL-C: MD -47% (95% CI -70% bis -25%) p < 0.001 HDL: MD 6,3% (95% CI 5,6% bis 7,0%) p < 0.001 Lp(a): MD -26% (95% CI -30% bis -23%) p < 0.001 Sicherheit (PCSK9 vs no PCSK9): SAE: keine signifikanten Unterschiede Studienabbruch: keine signifikanten Unterschiede <i>authors conclusion: PCSK9 antibodies seem to be safe and effective for adults with dyslipidemia.</i>		sehr kleine Effektgröße Analyse der SAE nicht präzise AMSTAR 8/11 y-ca-y-y-n-y-y-n-y-y-y
Lipinski MJ. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2016;37(6):536-45.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 08/2004 bis 03/2015 Intervention: Hochdosis PCSK9 (Evolocumab 140mg Q2W oder 420mg Q4W und Alirocumab 150mg Q2W oder 300mg Q4W), in geringer Anzahl plus Ezetimib Vergleichsgruppe: Placebo oder Ezetimib Basistherapie: kein Statin/ niedrig dosiertes Statin/ hoch dosiertes Statin Endpunkte: Gesamtmortalität, CV-Mortalität, CV-Ereignisse, AE, SAE, Anstieg von GOT/GPT, Anstieg von CK, LDL, HDL u.a. Lipidparameter (nicht Lp(a)) Body of Evidence: 17 RCTs mit 13083 Patienten (8250 randomisiert zu PCSK9, 3957 zu Placebo, 847 zu	Effektivität (PCSK9 vs Placebo): Gesamtmortalität: 0,23% vs 0,51%, ARR 0,28% OR 0,43 (95% CI 0,22 - 0,82) p = 0.01 nur Studiendaten mit Follow-up > 6 Monaten: 0,30% vs 0,71%, ARR 0,41% OR 0,41 (95% CI 0,21 - 0,80) p = 0,0006 CV-Mortalität und CV-Ereignisse: nicht signifikant (auch bei Beschränkung auf Follow-up > 6 Monaten) LDL-C: MD -57% (95% CI -60% bis -54%) HDL: MD 6,1% (95% CI 5,3% bis 6,8%) Sicherheit (PCSK9 vs Placebo): neurokognitive AE: OR 2.34 (95% CI 1.11 - 4.93) p = 0.02 alle SAE: keine signifikanten Unterschiede Studienabbruch: keine signifikanten Unterschiede <i>authors conclusion:</i>	Sehr kleine Effektgröße bei Gesamtmortalität. Kein Effekt auf CV-Mortalität und CV-Ereignisse. Analyse der Effektivität überwiegend PCSK9 vs Placebo (nicht PCSK9 vs no PCSK9). Mit Ausnahme der neurokognitiven AE Auswertung nur der Gesamtanzahl aller AE. Unter Einschluss von OSLER 2 erhöhte Rate von neurokognitiven AE: "Neurocognitive adverse events were significantly increased with PCSK9 inhibitors compared with placebo [...]. These findings appear to be largely driven by the findings of the ODYSSEY LONG TERM and OSLER 2 trials."	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten sehr kleine Effektgröße Analyse der SAE nicht präzise AMSTAR 7/11 y-y-y-y-n-y-ca-n-y-y-n qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien ist nicht einsehbar

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Ezetimib, 30 zu Ezetimib und PCSK9)	<i>"Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibition significantly improved lipid profiles and reduced the incidence of all-cause mortality compared with placebo but had a higher rate of neurocognitive adverse events. Thus, PCSK9 inhibitor therapy may serve as an alternative for patients with statin intolerance and for those who do not respond to other lipid reduction therapy".</i>		
Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 06/10/2014 Intervention: Evolocumab oder Alirocumab in unterschiedlichen Dosierungen Vergleichsgruppe: Placebo oder Ezetimib Basistherapie: kein Statin/ niedrig dosiertes Statin/ hoch dosiertes Statin Endpunkte: SAE, LDL, HDL, Lp(a) u.a. Lipidparameter Body of Evidence: 25 RCTs mit 12200 Patienten	Follow up für Evolocumab nach 12 Wochen/ für Alirocumab zu verschiedenen Zeitpunkten: Effektivität für Evolocumab, 140mg Q2W (PCSK9 vs no PCSK9): LDL-C: MD -60% (95% CI -69% bis -52%) HDL: MD 7% (95% CI 5,4% bis 8,4%) Lp(a): MD -32% (95% CI -39% bis -26%) Effektivität für Alirocumab, 50-150mg Q2W (PCSK9 vs no PCSK9): LDL-C: MD -53% (95% CI -58% bis -47%) HDL: MD 8% (95% CI 4,2% bis 11,7%) Lp(a): MD -20% (95% CI -31% bis -9%) Sicherheit (PCSK9 vs no PCSK9): Evolocumab und Alirocumab getrennt ausgewertet. AE: nicht signifikant. Studienabbruch: nicht signifikant. <i>authors conclusion: "Evolocumab and alirocumab were safe and well-tolerated from our most-powered analyses. Both antibodies substantially reduced the LDL-C level by over 50 %, increased the HDL-C level, and resulted in favorable changes in other lipids."</i>	Sehr detaillierte Auswertung der Beeinflussung verschiedener Lipidparameter bezogen auf die jeweilige Dosierung und den Follow-up-Zeitpunkt. Es ist grundsätzlich eine differenzierte Auswertung nach verschiedenen AE erfolgt. Bei Evolocumab fehlt jedoch eine Analyse der neurokognitiven AE. Eine Analyse der neurokognitiven AE unter Alirocumab zeigt keinen Unterschied zu Placebo. Bei der Analyse der AE nach 52 Wochen fehlt bei Evolocumab außerdem der Vergleich zur Kontrollgruppe.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten keine klinischen Endpunkte Analyse der AE unvollständig AMSTAR 9/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-y-n
Sabatine MS. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017.	Studientyp: RCT Ort: multinational (49 Länder) und multizentrisch (1242 Studienzentren) Dauer: 02/2013 - 06/2015 Follow-up: median 2,2 Jahre Studiendesign/ Intervention: Randomisierung der Patienten 1:1 zur Evolocumab-Gruppe und zur Placebo-	Baseline-Patientencharakteristika: - Alter: 62,5 ± 9 Jahre - 75% Männer - Z.n. Myokardinfarkt (80%), Z.n. ischämischem Apoplex (20%), symptomatische pAVK (13%) Signifikante Abweichungen Evolocumab vs Placebo: - Gewicht: 85,0 ± 17,3 kg vs 85,5 ±	Kleine Effektgröße bei nicht-tödlichem Myokardinfarkt (ARR 1,2%) und koronarer Revaskularisation (ARR 1,5%), kein Effekt auf Mortalität. Für beide Endpunkte wurde eine Zunahme der Risikoreduktion über die Zeit beobachtet. Die Risikoreduktion zeigte sich in verschiedenen Untergruppen konsistent (unabhängig z.B. von dem LDL-Ausgangswert, der Intensität der begleiten-	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: zentral und computergestützt - doppelte Verblindung- Patientencharakteristika zwischen den

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Gruppe; Evolocumab 140mg s.c. alle 2 Wochen oder Evolocumab 420mg einmal monatlich, abhängig von der Patientenpräferenz Population: 27564 Patienten Einschlusskriterien: - Alter 40-85 Jahre - symptomatische kardiovaskuläre Erkrankung - Nüchtern-LDL mind. 70mg/dl ODER non-HDL mind. 100mg/dl - laufende Statintherapie (mind. 20mg Atorvastatin Äquivalenzdosis) - kardiovaskuläre Risikofaktoren Ausschlusskriterien (Auswahl): - Myokardinfarkt oder ischämischer Apoplex < 4 Wochen vor Studienbeginn - NYHA III/IV oder LVEF < 30% - Z.n. hämorrhagischem Apoplex - Rezidivierende ventrikuläre Tachykardien - RR > 180/110mmHg - subjektives Ausschlusskriterium primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisierung sekundärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	17,4kg p=0,01- ASS, P2Y12-Inhibitor: 92,7% vs 92,0% (Placebo) p=0,03 Effektivität (Evolocumab vs Placebo) Primärer Endpunkt: 1344 Patienten (9,8%) vs 1563 Patienten (11,3%) OR 0,85 (95% CI 0,79-0,92) p<0.001 ARR 1,5%, NNT 67 Sekundärer Endpunkt: 816 Patienten (5,9%) vs 1013 Patienten (7,4%) OR 0,80 (95% CI 0,73-0,88) p<0.001 ARR 1,5% NNT 67 Separate Auswertung der Endpunkte: Kein Effekt auf kardiovaskulären Tod oder Gesamtsterblichkeit Myokardinfarkt: 468 Patienten (3,4%) vs 639 Patienten (4,6%), OR 0,73 (0,65-0,82) p<0.001, ARR 1,2% NNT 84 Koronare Revaskularisation: 759 Patienten (5,5%) vs 965 Patienten (7,0%), OR 0,78 (0,71-0,86) p<0.001, ARR 1,5% NNT 67 Ischämischer Apoplex/TIA: 229 Patienten (1,7%) vs 295 Patienten (2,1%), OR 0,77 (0,65-0,92) p = 0.003, ARR 0,4% NNT 250 Sicherheit: AEs: 10664 Patienten (77,4%) vs. 10644 Patienten (77,4%). Signifikanter Unterschied nur bei lokalen Injektionsreaktionen: 296 Patienten (2,1%) vs. 219 Patienten (1,6%) authors conclusion: <i>"In conclusion, inhibition of PCSK9 with evolocumab on a background of statin therapy lowered LDL cholesterol levels to a median of 30 mg per deciliter (0.78 mmol per liter) and reduced the risk of cardiovascular events. These findings show that patients with atherosclerotic cardiovascular disease benefit from the lowering of LDL cholesterol levels below current targets."</i>	den Statintherapie und der Dosierung von Evolocumab). Abweichende Resultate bestehen zwischen verschiedenen Regionen: schlechtere Effektivität bezüglich des primären und sekundären Endpunktes in Europa.	Gruppen weitgehend ausbalanciert - Drop-out Rate 12 % in der Evolocumab-Gruppe, 13% in der Placebo-Gruppe - Intention-to-treat-Analyse ohne Datenvervollständigung durch Imputation - abweichende Resultate zwischen verschiedenen Regionen - Sponsoring: Amgen
Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a	Studientyp: Substudie zu FOURIER (Sabatine 2017) Dauer: 09/2014-08/2015	Baseline-Patientencharakteristika: - Alter: 63Jahre - 72% Männer	Eine Subgruppenanalyse zeigte eine starke Heterogenität des primären Endpunktes in der primary analysis population abhängig	OCEBM: 2 SIGN: '- Randomisierungsverfahren/

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med 2017;377(7):633-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131 [doi]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813214.Ref ID: 26869	Population: Screening von 2442 Patienten, Einschluss von 1974 Patienten (full-analysis population), davon 1204 Patienten mit kognitiver Testung vor bzw. am gleichen Tag des Erhalts der ersten Studienmedikation (primary-analysis population) Follow-up: 19,4 Monate Studiendesign: - Durchführung von CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) bei Studienbeginn, nach 6 Monaten, dann jährlich bis Studienende - retrospektive Selbsteinschätzung der kognitiven Alltagsfunktion zu Studienbeginn mittels Fragebogen (gekürzte Version des Everyday Cognition tool) - klinische UAW entsprechend Medical Dictionary for regulatory activities Ausschlusskriterien (zusätzlich zu den Kriterien von FOURIER):aktuelle oder frühere Diagnose von Demenz, von leichter kognitiver Beeinträchtigung oder von einer mentalen oder neurologischen Störung, welche nach Einschätzung des Studienarztes die Studienergebnisse verzerren könnte Primärer Endpunkt: Punktezahl in "spatial working memory strategy index of executive function" bei CANTAB Sekundäre Endpunkte: Punktezahl im Bereich von Funktionen - des Arbeitsgedächtnisses - des episodischen Gedächtnisses - der psychomotorischen Geschwindigkeit 12 prädefinierte Subgruppenanalysen	- Ausbildungsdauer: 12,7 Jahre - LDL-C 92mg/dl Effektivität:(Evolocumab vs Placebo), wenn nicht anders angegeben, Ergebnisse der primary-analysis Population. Negative Werte zeigen eine Verbesserung des Scores an. primärer Endpunkt: -0.21 ± 2.62 vs -0.29 ± 2.81, $p < 0.001$ for noninferiority sekundäre Endpunkte: - Arbeitsgedächtnis: -0.52 ± 8.15 vs -0.93 ± 7.82, $P = 0,36$ - episodisches Gedächtnis: -1.53 ± 12.9 vs -1.53 ± 13.5, $P = 0,49$ - psychomotorische Geschwindigkeit: 5.2 ± 52.7 msec vs 0.9 ± 63.9 msec, $P = 0.06$, Ausgangswert median 356,7msec - retrospektive Selbsteinschätzung: 1,14 vs 1,13 - klinische UAW: 1,9% vs 1,3% Subanalysen: Keine Heterogenität in den Subgruppen, mit Ausnahme:1.bezüglich des primären Endpunktes >> LDL-C beim Screening: LDL-C beim Screening <85mg/d: Placebo besser LDL-C beim Screening >85mg/dl: Evolocumab besser ($P = 0,01$) 2. bezüglich der Reaktionszeit >> Vorhandensein einer neurologischen Erkrankung (außer Apoplex):ja: Evolocumab besser, nein: Placebo besser ($P = 0,007$) Stratifizierte Analyse nach niedrigstem LDL-C <25/<40/>40, abweichend von den übrigen Analysen in der full-analysis Population durchgeführt: keine Heterogenität der Ergebnisse <i>authors conclusion: In a randomized trial involving patients who received either evolocumab or placebo in addition to statin therapy, no significant between-group difference in cognitive function was observed over a</i>	von dem LDL-C Ausgangswert (supp FigS4). Deshalb erfolgte post-hoc eine stratifizierte Analyse nach Quartilen des LDL-C Werts (supp FigS6). Auch diese Analyse fand eine starke Heterogenität ($P = 0,037$) mit besseren Ergebnissen in der Placebogruppe bei LDL-C < 80mg/dl. Eine stratifizierte Analyse nach niedrigstem in der Studie erreichten LDL-Wert zeigte in der full-analysis Population keine Heterogenität der Ergebnisse, inklusive der Subgruppe mit LDL-C < 25mg/dl (Table 2).Eine Fortsetzung der Studie mit 500 Patienten über 5 Jahre ist geplant.	Concealment: zentral und computergestützt - doppelte Verblindung- Patientencharakteristika zwischen den Gruppen weitgehend ausbalanciert - Drop-out Rate in der full-analysis Population: 14% in der Evolocumab-Gruppe, 14% in der Placebo-Gruppe - Drop-out Rate in der primary-analysis Population: 12% in der Evolocumab-Gruppe, 11% in der Placebo-Gruppe - Analyse aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (d.h. 1973 der 1974 Patienten); Auswertung von Patienten, die während der Studie einen Apoplex erlitten, nur bis zum Zeitpunkt des Apoplex - keine abweichenden Resultate zwischen verschiedenen Regionen - Sponsoring: Amgen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
		<i>median of 19 months.</i>		
Roth EM. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. <i>Atherosclerosis</i> 2017;254:254-62.	Studientyp: RCT Ort: multinational (8 Länder) und multizentrisch (105 Studienzentren) Dauer: 11/2013 - 05/2014 (Zeitpunkt der Randomisierung) Follow-up: 48 Wochen Intervention, 8 Wochen Nachbeobachtung Studiendesign/ Intervention: Randomisierung der Patienten stratifiziert nach begleitender Statintherapie 4:2:1 zu Alirocumab 300mg Q4W, Placebo oder Alirocumab 75mg Q2W. Bei Nicht-Erreichen des individuellen LDL-Zielwerts oder LDL-Reduktion < 30% in Woche 8 erfolgte ein Wechsel auf Alirocumab 150mg Q2W ab Woche 12. Population: 803 Patienten, davon 2/3 mit Statintherapie Einschlusskriterien: - Alter > 18 Jahre- moderates bis hohes CV-Risiko- LDL > 70mg/dl bei sehr hohem CV-Risiko bzw. 100mg/dl bei hohem oder moderatem CV-Risiko- LDL < 160mg/dl ohne lipidsenkende Basistherapie bei moderatem CV-Risiko - LDL < 160mg/dl bei hohem bis sehr hohem CV-Risiko und Statin-Intoleranz ohne andere lipidsenkende Basistherapie Ausschlusskriterien (Auswahl):- hoFH oder PCSK9 loss-of-function Mutation- RR > 160/90mmHg beim Screening- Z.n. hämorrhagischem Insult- Z.n. CV-Ereignis, CV-Intervention oder ED DM < 3 Monate- Z.n. bariatrischer Op < 12 Monaten primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus prozentualer Veränderung des LDL-Ausgangswertes zu 1. LDL in	Baseline Patientencharakteristika: Alter und Geschlechtsverteilung unterscheiden sich innerhalb der 6 Subgruppen (Alter 59,2 - 61,6 Jahre, Männer 38% - 65%). Deutliche Unterschiede zwischen Patienten ohne begleitende Statintherapie vs mit begleitender Statintherapie: HeFH: 1,2% vs 8% DM: 19% vs 31% sehr hohes CV-Risiko: 23% vs 66% Ausgangswert LDL-C (Subgruppe Alirocumab 300Q4W): 146mg/dl vs 112mg/dl Effektivität: primärer Endpunkt: Alirocumab Q4W 300mg vs Placebo W24: ohne Statin MD (SE) - 53% (1,9) vs -0,3% (2,7%) p < 0,0001 W24: mit Statin MD (SE) - 59% (1,6%) vs -0,1% (2,3%) p < 0,0001 W21-24: ohne Statin MD (SE) -57% (1,8%) vs -1,6% (2,8%) p < 0,0001 W21-24: mit Statin MD (SE) -66% (1,4%) vs -0,8% (2,0%) p < 0,0001 sekundäre Endpunkte: Alirocumab Q4W 300mg vs Placebo Prozentuale Veränderung des LDL-Ausgangswerts: W12: ohne Statin MD (SE) -58% (1,4%) vs 0,3% (2,1%) W12: mit Statin MD (SE) -55% (1,5%) vs 1,1% (2,2%) Erreichen der individuellen LDL-Zielwerte unter Q4W 300mg: W12: ohne Statin MD -85% (d.h. Dosiswechsel bei 15% der Pat.) W12: mit Statin MD 81% (d.h. Dosiswechsel bei 19% der Pat.) Sicherheit: SAE: keine signifikanten Unterschiede lokale Injektionsreaktionen (jeglicher Intensität): Alirocumab 300mg Q4W: 18,3%, Alirocumab 75mg Q2W: 9,6%, Placebo: 7,9% lokale Injektionsreaktionen (schwerer Intensität): Alirocumab 300mg Q4W: 0,4%, Alirocumab 75mg Q2W oder Placebo: 0% Neutralisierende Antikörper: Auftreten bei 5 Patienten (0,9%)	- Auffallend ist die schlechtere LDL-Senkung in Woche 12 unter Alirocumab 300Q4W bei begleitender Statintherapie vs nicht-begleitender Statintherapie. Nachdem die Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Alirocumab 150Q2W umgestellt wurden, zeigt sich unter begleitender Statintherapie eine bessere LDL-Senkung als ohne Statintherapie. - Unter Alirocumab 300Q2W treten deutlich mehr lokale Injektionsreaktionen auf als unter Placebo/ Alirocumab 75mg Q2W. Die Autoren erklären dies durch die erhöhte Injektionsrate (2x 1ml Q2W zum Zwecke der Verblindung). - Die Auswirkung von neutralisierenden Antikörpern auf die LDL-Senkung wird nicht dargestellt, eine Korrelation zu einer geringeren LDL-Senkung wird jedoch erwähnt.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren und Concealment: Umsetzung nicht beschrieben - doppelte Verblindung auch nach Dosisanpassung - Patientencharakteristika zwischen Statin vs Non-Statin Gruppe nicht ausbalanciert - hohe Drop-out Rate v.a. in der Non-Statin Gruppe (27%) bei mäßig hoher Drop-out Rate in der Statin Gruppe (15%), dabei jeweils keine deutlichen Unterschiede zwischen den Alirocumab-/ Placebo-Armen - Intention-to-treat-Analyse- kein Vergleich zwischen verschiedenen Regionen/ Studienzentren - Sponsoring: Sanofi

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Woche 24 und 2. zum LDL-Durchschnittswert aus Woche 21-24 bei begleitender Statintherapie und ohne Statin sekundärer Endpunkt (Auswahl): prozentuale Veränderung des LDL-Ausgangswertes zu LDL in Woche 12, Erreichen der LDL-Zielwerte in Woche 12, Lp(a) u.a.Lipidparameter			
Kiyosue A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. Am J Cardiol 2016;117(1):40-7.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Japan Dauer: 10/2013 - 06/2014 Follow-up: 12 Wochen Studiendesign/ Intervention: - Placebo run-in Phase (Überprüfung der Toleranz gegenüber s.c. Injektionen)- Randomisierung 1:1 zu Atorvastatin 5mg oder Atorvastatin 20mg, dabei Stratifizierung nach Patienten mit heFH, Patienten ohne heFH mit Atorvastatin > 10mg und Patienten ohne heFH mit Atorvastatin < 10mg - Stabilisierungsphase über 4 Wochen- Randomisierung 1:1:1:1 zu Placebo Q2W, Placebo QM, Evolocumab 140mg Q2W oder Evolocumab 420mg QM Population: 409 Patienten Einschlusskriterien: - 20 – 85 Jahre- hohes CV-Risiko (entsprechend JAS Kriterien)- stabile Statinbehandlung 4 Wochen vor Studienbeginn- Nüchtern-LDL > 100mg/dl- Nüchtern-Triglyceride < 400mg/dl Ausschlusskriterien (Auswahl): - NYHA III/IV oder LVEF < 30%- Höhergradige HRST- RR > 160/100mmHg- Myokardinfarkt, Apoplex oder koronare Revascularisation < 6 Monate- DM Typ 1 oder ED DM Typ 2 < 3 Monate	Baseline Patientencharakteristika: Alter 61± 10 Jahre, Männer 60%, KHK 13%, pAVK 13%, DM Typ 2 49%, heFH 6%. LDL-C median 103mg/dl (Placebo) bzw. 109mg/dl (Evolocumab) Effektivität: LDL nach Stabilisierungsphase mit Statin:Placebo-Gruppe 115± 28mg/dlEvolocumab-Gruppe 120±41mg/dl primärer Endpunkt: Behandlungsunterschied Evolocumab/Atorvastatin vs Placebo/Atorvastatin in Woche 12:Evolocumab QM + Atorvastatin 5mg/d: 69,9% ± 2,4%Evolocumab Q2W + Atorvastatin 5mg/d: 74,9% ± 2,7%Evolocumab QM + Atorvastatin 20mg/d: 66,9% ± 3,0%Evolocumab Q2W + Atorvastatin 20mg/d: 75,9% ± 3,9%Vergleichbare Effekte in Woche 10-12. sekundäre Endpunkte: Lp(a) Evolocumab QM + Atorvastatin 5mg/d: -48,8% ± 5,9%-Evolocumab Q2W + Atorvastatin 5mg/d: 50,1% ± 7,6%Evolocumab QM + Atorvastatin 20mg/d: -40,0% ± 5,3%Evolocumab Q2W + Atorvastatin 20mg/d: 52,7% ± 5,7% Sicherheit: keine signifikanten Unterschiede, auch nicht bei lokalen Injektionsreaktionen1 Patient entwickelte Evolocumab-bindende AK authors conclusion: In conclusion, in high-risk Japanese patients receiving stable statin therapy, evolocumab markedly reduced LDL-C and was well tolerated.	Die Studienergebnisse sind nur eingeschränkt übertragbar auf die Versorgungssituation in Deutschland: Abweichend von der deutschen Verordnungspraxis gilt - entsprechend den japanischen Gepflogenheiten - als intensive Statintherapie Atorvastatin 20mg/Tag und als nicht-intensive Statintherapie Atorvastatin 5mg/Tag. Die Autoren schlussfolgern hieraus: „This could affect the ability to compare these results with those of global studies.“Der absolute LDL-Wert in Woche 12 wird nicht als Mittelwert angegeben, sondern nur der Median. In der Diskussion erwähnen die Autoren eine größere Varianz der Ergebnisse im Vgl. zu YUKAWA-2: "The range of effect in YUKAWA-2 suggests modestly greater LDL-C reductions with less variability."	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Umsetzung nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - sehr geringe Drop-out Rate (insgesamt 1,7%, Placebo 2,5%, Evolocumab 1%) - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Amgen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Primärer Kompositendpunkt: Prozentuale Veränderung des LDL in Woche 12 sowie in Woche 10 und 12 im Vgl. zum Ausgangswert Sekundäre Endpunkte: Lp (a) u.a. Lipidparameter			
Nissen SE. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(15):1580-90.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Dauer: 10/2013 - 11/2014 Follow-up (unter Evolocumab): 10 Wochen Studiendesign/ Intervention: Wash-out-Phase über 4 Wochen Phase A: Randomisierung 1:1 zu Atorvastatin 20mg oder Placebo über 10 Wochen; Wash-out-Phase über 2 Wochen, Cross-over Phase zur alternativen Therapie über 10 Wochen Phase B: Randomisierung der Patienten 2:1 zu Evolocumab 420mg QM oder Ezetimib 10mg/d Population: Phase A: 511 Patienten; davon entwickelten 209 Patienten Myalgie unter Atorvastatin, aber nicht unter Placebo Phase B: 218 Patienten; 199 der 209 Patienten mit Myalgie aus Phase A plus 19 Patienten mit Z.n. 10-fach erhöhter CK Einschlusskriterien: - Unverträglichkeit auf Grund von Myalgie von entweder Atorvastatin 10mg und einem weiteren Statin oder mindestens drei Statinen, davon eines in der niedrigsten durchschnittlichen Startdosis - LDL > 100mg/dl bei KHK, LDL > 130mg/dl ohne KHK mit mind. 2 RF, LDL > 160mg/dl ohne KHK mit 1 RF, LDL > 190mg/dl ohne KHK und ohne RF	Baseline Patientencharakteristika (Phase B): Alter 58,8± 10,5Jahre , Männer 51,4%LDL-C Baseline: 221,9± vs 218,8± Abweichungen Ezetimib vs Evolocumab: mind. 2 RF 60,3% vs 41,4% ausgeglichen bei Risikoklassifikation (hohes CV-Risiko 52% vs 58%) Effektivität (Ezetimib vs Evolocumab) Primärer Endpunkt: MW Woche 22 und 24: -16.7% (-20.5 to -12.9) vs -54.5% (-57.2 to -51.8) <0,001MW Woche 24: -16.7% (-20.8 to -12.5) vs -52.8 (-55.8 to -49.8) <0,001 Sekundärer Endpunkt: MW Woche 22 und 24:-31.0mg/dl (-38.4 to -23.5) vs -106.8mg/dl (-112.2 to -101.4) p <0,001MW Woche 24:-31.2mg/dl (-39.2 to -23.3) -102.9mg/dl (-108.7 to -97.2) <0,001 Sicherheit (Ezetimib+Placebo vs Evolocumab+Placebo): Myalgie: 29% vs 21%; Studienabbruch wg Myalgie: 6,8% vs 0,7%Schmerzen in Extremitäten: 1,4% vs 9%CK-Anstieg: 1,4% vs 2,8% Lokale Injektionsreaktionen: 2,7% vs 4,8% 1 Patient entwickelte bindende AK; keine neutralisierenden Ak <i>authors conclusion:</i> "Among patients with statin intolerance related to muscle-related adverse effects, the use of evolocumab compared with ezetimibe resulted in a significantly greater reduction in LDL-C levels after 24 weeks. Further studies are needed to assess long-term efficacy and safety."	Phase A zeigt den nocebo-Effekt bei Myalgie unter Statinen: Nur 43% der anamnestisch statin-intoleranten Patienten hatten unter Atorvastatin Myalgien und waren zugleich beschwerdefrei unter Placebo. Ein weiterer Teil dieser Patienten wäre vermutlich unter vorsichtiger Auftitrierung Statin-tolerant gewesen.Unter einer Monotherapie mit Evolocumab erreichten ca. 30% der Patienten einen LDL-C Wert < 70mg/dl.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: zentral mittels "interactive web-based/ voice recognition system" - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen weitgehend ausbalanciert - Drop-out Rate: Studienabbruch: 4% (Ezetimib), 5% (Evolocumab)Abbruch s.c. Injektion: 6% (Placebo) 5 (Evolocumab)Abbruch orale Med.: 16% (Placebo) 19% (Ezetimib) - Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Amgen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Nüchtern-Triglyceride < 400mg/dl Ausschlusskriterien (Auswahl): - CV-Ereignis, CV-Intervention, ischämischer Apoplex, TVT, LAE < 3 Monate, Z.n. hämorrhagischem Apoplex- RR < 160/100mmHg- NYHA III/IV oder LVEF < 30%- DM Typ 1, ED DM Typ 2 < 6 Monate, HBA1c > 8,5% primärer Endpunkt (Phase B): Kompositendpunkt aus prozentualer Veränderung LDL-C von Baseline zu Woche 22 und 24 bzw. von Baseline zu Woche 24 sekundäre Endpunkte: Kompositendpunkt aus absoluter Veränderung LDL-C von Baseline zu Woche 22 und 24 bzw. von Baseline zu Woche 24 prozentuale Veränderung diverser Lipidparameter			
Teramoto T. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or at High Cardiovascular Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statins- ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. Circ J 2016;80(9):1980-7.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch (31 Studienzentren in Japan) Dauer: 03/2014 bis 09/2015 Follow-up: Intervention über 52 Wochen, Nachbeobachtung über weitere 8 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung der Patienten 2:1 zu Alirocumab 75mgQ2W bzw. Placebo, additiv zu Statin (keine vorgegebene Dosis oder Statintyp). Wurden in Woche 8 die LDL-Zielwerte nicht erreicht (100 bzw. 120mg/dl), erfolgte eine Erhöhung auf 150mgQ2W. Population: 216 Patienten Einschlusskriterien: - Alter Jahre - heFH ODER KHK ODER primary prevention category III - LDL-C > 100mg/dl bei heFH oder KHK- LDL-C > 120mg/dl bei primary	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60,8± 9,5Jahre , Männer 60,6%, DM 68,5%,heFE 19,0%, KHK 18,5%, 69,4% primary prevention category III 58,8% haben ein 10-Jahres-Risiko zwischen 0,5 und 2%, an einem CV-Ereignis zu versterben.Baseline LDL-C MW 141,2±26,7mg/dl Effektivität (Intervention vs Placebo) Primärer Endpunkt: MW±SE: -63,7%±1,2% vs 1,7%±1,7% p<0,0001 Sekundärer Endpunkt: MW±SE: -64,2±1,1% vs -2,7±1,6% Sicherheit:alle UAW: 90,9% vs 83,3%UAW, die zum Studienabbruch führten: 4,9% vs 5,6%lokale Injektionsreakton: 12,6% vs 4,2% <i>authors conclusion:"In Japanese patients with heFH or non-FH at high cardiovascular risk with hypercholesterolemia not adequately controlled on stable statin therapy, a dose-increase approach with ali-</i>	Der primäre Endpunkt prüft die Effektivität von Alirocumab nach optionaler Dosissteigerung. Den publizierten Daten ist nicht zu entnehmen, wie viele Patienten unter Alirocumab 75mgQ2W ihre LDL-Zielwerte nicht erreichten und deshalb auf 150mgQ2W umgestellt wurden. Erstaunlicherweise wurde trotz optionaler Dosiserhöhung die LDL-Senkung zwischen Woche 12 und Woche 24 nicht weiter verbessert.Die JAS Leitlinie empfiehlt abweichend von der europäischen Leitlinie ein LDL-C von < 120mg für Patienten der "primary prevention category III" und ein LDL-C von <100mg in der Sekundärprävention. Es wurde die Intensität der additiven Statintherapie nicht dargestellt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass - wie in Kiyosue (2016) beschrieben - entsprechend den japanischen Gepflogenheiten nur sehr wenige Patienten Atorvastatin 20mg/Tag oder mehr erhielten.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Umsetzung nicht beschrieben - doppelte Verblindung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert, allerdings fehlt die Angabe zur Intensität der additiven Statintherapie - Drop-out Rate 7,7% (Alirocumab) vs 8,3% (Placebo) - Intention-to-treat-Analyse mit Datenvervollständigung durch Imputation; separate Darstellung der Ergebnisse unter Einbezug a) aller randomisierten Patienten b) nur derjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	prevention category III - stabile Statintherapie > 4 Wochen Ausschlusskriterien (Auswahl): - CV-Ereignis oder CV-Intervention < 3 Monate - RR > 160/100mmHg . Z.n. hämorrhagischem Apoplex- ED DM < 3 Monate oder HbA1c > 9% primärer Endpunkt: Prozentuale Veränderung von LDL-C (Baseline zu Woche 24) sekundäre Endpunkte:Prozentuale Veränderung von LDL-C (Baseline zu Woche 12) andere Lipidparameter	<i>cumabresulted in large reductions vs. placebo in LDL-C,with a similar long-term safety profile."</i>		- kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Sanofi
Nicholls SJ. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316(22):2373-84.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch (197 KH in Nordamerika, EUropa, Südamerika, Asien, Australien und Südafrika) Dauer: 05/2013 - 01/2015 Follow-up: 78 Wochen mittels IVUS (intravasaler Ultraschall) Studiendesign/ Intervention: Randomisierung der Patienten additiv zur Statintherapie 1:1 zu Evolocumab 420mg QM oder zu Placebo Population: 968 Patienten Einschlusskriterien: - Alter > 18 Jahre - Nachweis mindestens einer Koronarstenose > 20% durch eine klinisch indizierte Koronarangiographie- Nachweis einer Koronarstenose von visuell < 50% durch IVUS im Referenzgefäß- Stabile Statintherapie über 4 Wochen- LDL-C > 60mg/dl; max. 25% der Studienpopulation LDL-C 60-80mg/dl- Hohes CV-Risiko Ausschlusskriterien:- Unkontrollierter Diabetes oder Hypertonus- Herzinsuffizienz- Nieren- oder Leberinsuffizienz	Baseline Patientencharakteristika:Alter 59,8± 9,2Jahre , Männer 72,2%, LDLC MW 92,5 ± 27,2mg/dlEffektivität (Intervention vs Placebo)Primärer Endpunkt: Evolocumab: MW -0,95% (95% CI -1,33 bis -0,58) p<0.001 Placebo: MW 0,05% (95% CI -0,32 bis 0,42) p = 0,78Sekundärer Endpunkt:a) Evolocumab: MW -5,80mm³ (95% CI -8,19 bis -3,41) p<0.001 Placebo: MW -0,91mm³ (095% CI -3,29 bis 1,47) p = 0,45b) Evolocumab TAV: 61,5% (95% CI 56,8 bis 66)Placebo TAV: 48,9% (95% CI 44,2 bis 53,7) Sicherheit:Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Myalgie, neurokognitiven Ereignissen und neu diagnostiziertem DM. Geringe Rate an lokalen Injektionsreaktionen bei Evolocumab (0,4% vs 0%).Evolocumab bindende AK: 1 Patient (0.2%) Kein Auftreten neutralisierender AK <i>authors conclusion:"The GLAGOV trial demonstrated that addition of the PCSK9inhibitor evolocumab in patients treated with moderate-or highintensity statin therapy had a favorable effect on progression of coronary atherosclerosis as measured by IVUS."</i>	Kleine Effektgröße (Reduktion der Plaquegröße um ca. 1% nach 78 Wochen)	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren nicht beschrieben - Concealment durch "interactive voice response system" - Verblindete Erfassung der CV-Ereignisse; keine verblindete Erfassung der UAW; Messung der Plaqueausdehnung durch Personal, das verblindet war a) gegenüber dem Behandlungsstatus und b) gegenüber der Sequenz der IVUS (Baseline vs Follow-up) - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Drop-out Rate von 13% ohne Unterschied in der Interventions-/ Placebo-Gruppe - Intention-to-treat-Analyse mit Datenvervollständigung durch Imputation - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Amgen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	primärer Endpunkt: Veränderung der prozentualen Plaquelast (percent atheroma volume = PAV) von Baseline zu Woche 78 sekundäre Endpunkte:a) Veränderung der absoluten Plaquelast (total atheroma volume = TAV) von Baseline zu Woche 78b) prozentualer Anteil an Patienten, deren Plaquelast reduziert wird			
Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016;37(48):3588-95. DOI: ehw388 [pii];10.1093/eurheartj/ehw388. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572070.	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Deutschland und USA Zeitraum (Einschluss von Patienten): 03/2015-09/2015 Follow-up: 18 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 2:1 zu Alirocumab 150mg oder Placebo. Apherese-Intervalle bis Woche 6 unverändert zur Behandlung vor der Studie, d.h. wöchentlich oder zweiwöchentlich, anschließend Anpassung abhängig von der LDL-Höhe (keine erneute Apherese solange LDL mindestens 30% geringer als Baseline pre-Apherese LDL) Population: 62 Patienten Einschlusskriterien: - heterozygote FH (genetischer Nachweis oder klinische Kriterien) - wöchentliche Apherese seit mindestens 4 Wochen oder zweiwöchentliche Apherese seit mindestens 8 Wochen - unveränderte lipidsenkende Medikation seit mindestens 8 Wochen Ausschlusskriterien: - homozygote FH primärer Endpunkt: Rate an Apherese-Behandlung Woche 7-18 im Vergleich zur Anzahl der geplanten Be-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 59 ± 10Jahre, Männer 59%Apherese vor Studienbeginn: 5 JahreBaseline LDL: 175mg/dl vs 190mg/dlStatin: 55%, Statin-Hochdosis: 30% Effektivität: (Alirocumab vs Kontrolle)primärer Endpunkt: -54%, 95%CI -58 bis -49 vs 2%, 95%CI -5 bis 80.75; 95% CI 0.67–0.83; P<0.0001 weitere Ergebnisse: Beendigung Apherese unter Alirocumab bei 63% der PatientenLDL vor Apherese (Woche 6): 2,3mmol/l vs 4,8mmol/l Sicherheit:5% Studienabbrüche wg UAW in beiden Armen authors conclusion: <i>Lipoprotein apheresis was discontinued in 63.4% of patients on alirocumab who were previously undergoing regular apheresis, and the rate was at least halved in 92.7% of patients. Alirocumab was generally safe and well tolerated.</i>	-Deutschen Studienteilnehmen (n=30) wurde eine open-label Extensionsphase bis Woche 86 angeboten.Die Daten hierfür liegen nicht vor - Gründe für fehlende (Hochdosis-) Statintherapie: Muskelbeschwerden, Angst vor UAW, regionale Behandlungsgewohnheiten (Details im Anhang Table S3) - "In view of the approach adopted in European guidelines, in which the target LDL-C value is<1.8mmol/L (70 mg/dL), German patients on alirocumab with LDL-C above this target value would still meet the criteria for apheresis. Consequently, LLT with alirocumab may prove complementary to lipoprotein apheresis in patients with very high LDL-C or who fail to meet the target LDL-C value." - Ergebnisse zu Lebensqualität nur im Anhang dargestellt; keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Placebo bzw. Alirocumab	OCEBM: 2 SIGN - Randomisierungsverfahren/ Concealment: zentral, computer-gestützt (interactive voice/ web response system) - Verblindung von Patienten und Studienärzten (auch gegenüber LDL-Werten) - verblindete Beurteilung der Indikation zur Apherese - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: Alirocumab 10%, Placebo 5% - Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Sanofi und Regeneron (involviert in Design, Publikationserstellung und Freigabe)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	handlungen			

Anhang 9.2.6 Lipidapherese (Kapitel 7.2.5)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Centre for Clinical Practice - Surveillance Programme. Recommendation for Guidance Executive. 2015. http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/surveillance-review-decision-june-2015-pdf-2361738349 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 12/2007 Einschlusskriterien: - jeder Studientyp - Intervention: LDL-Aphärese allein oder in Kombination mit medikamentöser Lipidsenkung - Kontrolle: medikamentöse Lipidsenkung oder Placebo Endpunkte: LDL-Senkung, kardiovaskuläre Ereignisse, UAW Body of Evidence: 20 Primärstudien, v.a. Kohortenstudien. Überwiegend sehr kleine Studien (max. 30 Patienten).	'Baseline Patientencharakteristika: überwiegend gemischte Populationen (sowohl Patienten mit homozygoter FH als auch mit heterozygoter FH). Effektivität: LDL-Senkung vor vs nach LDL-Aphärese: Reduktion von 34-81% Insgesamt sehr wenige kardiovaskuläre Ereignisse. <i>authors conclusion: Current practice is that some individuals with heterozygous FH have access to LDL Apheresis. LDL Apheresis should only be carried out in individuals already on maximum tolerated drug therapy who have symptomatically deteriorating CHD, for whom the additional reduction of LDL by the mechanical means of LDL Apheresis can reduce CHD. The identified evidence did not directly support definitive entry criteria for this treatment. There were concerns over the low level of evidence, extrapolating from trials in individuals with homozygous FH, and the arbitrary nature of any cut-offs. LDL Apheresis is only therefore recommended in exceptional cases for this population.</i>	Kontrollintervention älterer Studien entspricht nicht mehr heutigem Behandlungsstandard	OCEBM: 2 systematischer Review überwiegend von Kohortenstudien ohne Primärdaten AMSTAR 8/11 y-ca-y-n-y-y-y-y-ca-y
Kroon AA. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation 1996;93(10):1826-35	Studientyp: RCT Follow-up: 2 Jahre Studiendesign/ Intervention: - run-in Phase über 2 Monate mit alleiniger Diät (Pausieren jeder lipidsenkenden medikamentösen Therapie) - Randomisierung 1:1 zu LDL-Aphärese (alle 2 Wochen) plus Simvastatin 40mg oder alleiniger Therapie mit Simvastatin 40mg Population: 42 Patienten, davon 32 heterozygote FH, 8 primäre Hypercholesterinämie und 2 kombinierte Hyperlipidämie	Baseline Patientencharakteristika: Alter 52 ± 9Jahre, ausschließlich Männer, LDL 7,8mmol/l Effektivität: (Aphärese vs Kontrolle) primäre Endpunkte (nach 2 Jahren): - keine Veränderungen der Koronarangiographie (mean segment diameter/ minimal obstruction diameter) - bei der Ergometrie späteres Auftreten einer ST-Senkung von 0,1mV um ca. 40% bzw. 200sec (640sec vs 440sec) und Verringerung der maximalen ST-Senkung um 0,07mV (0,7mV vs 1,4mV) LDL-Senkung: -63% (3,0mmol/l) vs 47% (4,1mmol/l) kardiovaskuläre Ereignisse: nicht-fataler Myokardinfarkt: 4 vs 0 Apoplex/TIA: 0 vs 1 Tod: 1 vs 0	- bei der Analyse der Ergometrie Einschluss der revaskularisierten Patienten. Laut Publikation sind die Ergebnisse auch unter Ausschluss dieser Patienten signifikant (Daten nicht veröffentlicht) - klinische Bedeutung der analysierten Veränderungen bei der Ergometrie fraglich, da keine Verbesserung der maximal möglichen Belastung nach 2 Jahren Aphärese (151W vs 157W) und kein Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (157W vs 151W) - Studie nicht gepowert für Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse, numerisch	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Beurteilung der Koronarangiographie verblindet und computer-gestützt - keine Verblindung bei der Ergometrie berichtet, jedoch automatische Berechnung der ST-Senkung - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen statistisch

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Einschlusskriterien: - "extensive coronary artery disease" (KHK-2 oder KHK-3 mit Stenosierung von mindestens 50%) - LDL > 5,8mmol/l - männlich - Alter 30-67 Jahre Ausschlusskriterien (Auswahl): - LVEF < 35% - homozygote FH - Nikotinabusus > 10 Zigaretten/Tag - Diabetes mellitus - Z.n. Myokardinfarkt/Revaskularisation < 3 Monate primäre Endpunkte: - Veränderungen der Koronarangiographie - funktionelle Veränderungen bei der Ergometrie	Revaskularisation: 3 vs 2 Hospitalisierung wg instabiler AP: 3 vs 5 UAW Lipidapherese: Hypotension (systolischer RR < 80mmHg): 1,2% der Prozeduren anaphylaktische Reaktion, ausgelöst durch ACE-Hemmer: 1 Patient	jedoch mehr schwere Ereignisse in der Apherese-Gruppe (Tod/Myokardinfarkt/Apoplex: 5 vs 1) - inadäquate Kontrollintervention (moderat dosierte Statintherapie)	ausbalanciert, numerisch allerdings mehr Patienten mit Hypertonus und Z.n. PCI in der Kontrollgruppe (2 vs 5) - keine Intention-to-treat-Analyse (kein Einschluss des verstorbenen Patienten) - Sponsoring: Dutch Heart Foundation und Merck Sharp & Dohme BV
Thompson GR. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. Lancet 1995;345(8953):811-6.	Studientyp: RCT Follow-up: 2,1 Jahre Studiendesign/ Intervention: - run-in-Phase über 6 Wochen: stufenweise Steigerung Colestipol bis 20mg und Beendigung anderer Lipidsenker - Randomisierung 1:1 zu LDL-Apherese (alle 2 Wochen) plus Simvastatin 40mg oder zu Simvastatin 40mg plus Colestipol 20g - Koronarangiographie während run-in-Phase und nach 2,1 Jahren Population: 46 Patienten (per protocol Analyse 39 Patienten) Einschlusskriterien:	Baseline Patientencharakteristika: Alter 50 Jahre, 28 Männer, 11 Frauen Trend zu schwerwiegenderer Hyperlipidämie in der Apherese-Gruppe, aber keine signifikanten Unterschiede (LDL 6,9 vs 6,1mmol/l). Z.n. Myokardinfarkt: 7 vs 9 Patienten Effektivität (Apherese vs Kontrolle): LDL-Senkung: -53% vs -44% Primäre Endpunkte: keine signifikanten Unterschiede Sekundäre Endpunkte: nicht signifikant bei der Analyse pro Patient Kardiovaskuläre Ereignisse: nicht-tödlicher Myokardinfarkt 0 vs 2 Revaskularisation: 1 vs 1 UAW Lipidapherese: keine Ereignisse	- keine angiographischen Effekte auf Koronarstenosen - Kontrollintervention entspricht nicht mehr heutigem Behandlungsstandard	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - Beurteilung der Koronarangiographie verblindet bezüglich der Intervention, nicht jedoch bezüglich der zeitlichen Sequenz - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen statistisch ausbalanciert, jedoch Trend zu stärkerer Hyperlipidämie in der Apherese-Gruppe Studienabbruch: 4 Patienten in der Apherese-Gruppe (schlechte Venenverhältnis-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Gesamtcholesterin > 8mmol/l - PLUS Sehnenxanthome (Patient oder Angehöriger 1. Grades) oder Myokardinfarkt < 60 Jahre eines Angehörigen 1. Grades oder < 50 Jahre eines Angehörigen zweiten Grades - mindestens zwei angiographisch gesicherte Koronarstenosen - Alter 20-64 Jahre Ausschlusskriterien:- Z.n. ACVB- Diabetes mellitus- Hormontherapie primäre angiographische Endpunkte: -Veränderung des prozentualen Stenosierungsgrades des am stärksten betroffenen Segments- Patienten mit Progression (Zunahme des Stenosegrades um > 15%) sekundäre angiographische Endpunkte: - durchschnittliches Lumen, gemittelt über alle Segmente - Lumen des am stärksten betroffenen Segments			se), 3 Patienten in der Kontrollgruppe (Ablehnung der Kontrollangiographie) - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Landough Hospital NSH Trust, Bereitstellung der Medikation und der Apherese-Ausrüstung durch Industrie (Kaneka u.a.)
Matsuzaki M. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). J Am	Studientyp: nicht randomisierte kontrollierte Studie Follow-up: 1 Jahr Studiendesign/ Intervention: Empfehlung zur Lipidapherese (alle 2 Wochen), bei Ablehnung durch Patient Zuteilung in die Kontrollgruppe Population: 19 Patienten, Lipidapherese plus Medikation (n=12) oder nur Medikation (n=7) Einschlusskriterien:	Baseline Patientencharakteristika: Alter 52 Jahre, 14 Männer, 5 Frauen Höhere LDL-Werte in der Apherese-Gruppe: 213± 25 mg/dl vs. 174±39 mg/dl. Insgesamt sind die Patienten in der Apherese-Gruppe schwerer erkrankt: häufiger Z.n. Myokardinfarkt, häufiger KHK-3, häufiger antianginöse Therapie (Nitrate u.a.) Effektivität: primärer Endpunkt: statistisch signifikante Veränderung der Plaquegröße bei sehr geringfügiger absoluter Veränderung (-0,7mm³ vs +0,9mm³) Lipidparameter nach einem Jahr:	inadäquate Kontrollintervention (niedrig dosierte Statintherapie)	OCEBM: 3 SIGN: - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Koronarangiographie/ IVUS durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika nicht ausbalanciert - Abbruch der Kontroll-Koronarangiographie bei 1 Pa-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Coll Cardiol 2002;40(2):220-7.	- heterozygote FH - bekannte KHK (Z.n. ACS, Z.n. Revaskularisation oder angiographisch gesicherte Stenosen > 50%) - LDL 130-230mg/dl - Pravastatin 20mg/d oder Simvastatin 10mg/d Ausschlusskriterien (Auswahl): - Myokardinfarkt/ instabile AP < 3 Monate - PCI/ ACVB < 6 Monate primärer Endpunkt: Regression koronarer Plaques, festgestellt mittels Koronarangiographie und IVUS sekundäre Endpunkte: Lipidparameter	Lipidapherese: 34% LDL-Reduktion (213± 25 mg/dl zu 140 ±27 mg/dl) nur Medikation: keine Veränderung Sicherheit: nicht berichtet		tienten der Apherese-Gruppe wegen respiratorischer Insuffizienz - keine Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: nicht berichtet
Nishimura S. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). Atherosclerosis 1999;144(2):409-17.	Studientyp: nicht randomisierte kontrollierte Studie Follow-up: 2,3 Jahre Studiendesign/ Intervention: Empfehlung zur Lipidapherese (alle 2 Wochen), bei Ablehnung durch Patient Zuteilung in die Kontrollgruppe. Bei Unverträglichkeit der Lipidapherese Wechsel in die Kontrollgruppe. Population: 42 Patienten, Lipidapherese plus Medikation (n=30) oder nur Medikation (n=12) Medikation = Pravastatin 20mg, Cholestyramin, Probucol Einschlusskriterien: - heterozygote FH - Gesamtcholesterin > 230mg/dl - koronare Stenosen > 25% plus "clinical evidence of coronary artery disease" (bei den einge-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 51Jahre, 25 Männer, 11 Frauen Kardiovaskuläre RF (Hypertonus, DM, Nikotin) waren in der Kontrollgruppe numerisch gering häufiger. Effektivität: (Apherese vs Kontrolle) Minimaler Lumendurchmesser: statistisch signifikante Veränderung bei sehr geringfügiger absoluter Veränderung: + 0.19 ± 0.30mm vs - 0.44 ± 0.40mm, p < 0,001 kardiovaskuläre Ereignisse: Revaskularisationen: 2 vs 1 Hospitalisierung wg instabiler AP: 1 vs 3 Sicherheit: keine schwerwiegenden UAW	Kontrollintervention entspricht nicht aktuellem Standard	OCEBM: 3 SIGN: - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika weitgehend ausbalanciert - Abbruch: Apherese 5/30, Kontrolle 1/12 - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	schlossenen Patienten ca. 50% mit Z.n. Myokardinfarkt) Ausschlusskriterien (Auswahl): - Herzinsuffizienz - Myokardinfarkt < 1 Monat - PCI/ ACVB < 6 Monate bzw. 12 Monate primärer Endpunkt: Regression koronarer Plaques, festgestellt mittels Koronarangiographie			

Anhang 9.3 Betarezeptorenblocker (Empfehlung 7-17)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Adams, P.; Benett, I.; Carver, K.; Cunningham, W.; Jones, J. et al. (2013): MI. Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations (NICE Clinical Guideline, 48). RefID 25428	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 03/2013 Fragestellung: - Effektivität Betablocker vs Placebo nach MI - optimale Dauer der Therapie mit Betablockern nach MI Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: >75% mit <u>Z.n. Myokardinfarkt</u> - Intervention: in GB zugelassene Betablocker (App. C S.54/55) - Kontrolle: Placebo - Follow-up: keine Mindestdauer Ausschlusskriterien bezüglich Population: >30% mit Herzinsuffizienz - Patienten mit ICD Flow diagram: Appendix D, S.73 Endpunkte: - Mortalität, Lebensqualität, Re-Infarkt, Revaskularisation, Apoplex Body of Evidence: 65 RCT, bezüglich der Dauer nur indirekte Evidenz (unterschiedliche Follow-up Zeiten der RCT Betablocker vs Placebo)	Effektivität: Betablocker vs Placebo <u>Beginn des Betablockers < 72h nach Myokardinfarkt:</u> Gesamtmortalität: 48 RCT mit 77719 Patienten, GRADE: moderat 8,3% vs 8,7%, RR 0,95, 95%CI 0,91-1,0 4 weniger von 1000 (8 weniger bis 0 weniger) Re-Infarkt: 13 RCT mit 65846 Patienten, GRADE: low 2,1% vs 2,5%, RR 0,81, 95%CI 0,73-0,89 5 weniger von 1000 (3 weniger bis 7 weniger) UAW: 10 RCT mit 49445 Patienten, GRADE: moderat 6,5% vs 6,0%, RR 1,08, 95%CI 1,01-1,15 Effekt auf Gesamtmortalität bei verschiedenen Zeitdauern: 6 Wochen-12 Monate (distinct): 5 RCT mit 1562 Patienten, GRADE low 5,3% vs 8,1%, RR 0,67, 95%CI 0,45-0,99 >12 Monate (overlapping): 8 RCT mit 19406 Patienten, GRADE moderat	In older ACS studies (< 2007), a large proportion of unstable angina patients would now be classified in the direct population as NSTEMI (based on changes in ECG and enzyme levels). The results from beta-blocker versus placebo studies were separated into distinct follow-up time periods wherever possible, that is 0 to 6 weeks, over 6 weeks to 12 months, over 12 months to 24 months. If the results could not be separated into distinct time periods, the data was presented according to when the follow-up was recorded, that is overlapping time periods of: 0 to 6 weeks, 0 to 6 months, 0 to 12 months. The limitation of this is that it is unknown when the event occurred, for instance the number of deaths reported at 12 months could have occurred in the first 6 weeks. Where data at different time periods were presented, only the longest follow-up result was included.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
		11,2% vs 12,2%, RR 0,91, 95%CI 0,84-0,99 <u>Beginn des Betablockers > 72h nach Myokardinfarkt:</u> Gesamt mortalität, kardiale Mortalität, Re-Infarkt, Revaskularisation: GRADE very low, ähnliche Effektstärken wie bei Therapiebeginn < 72h		
Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2014; 127(10):939–53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927909 . Laufnummer: 27926	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 02/2013 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: <u>Z.n. Myokardinfarkt</u> , n > 100 Ausschlusskriterien: - Intervention: Vergleich zweier Beta-blocker - Population: Herzinsuffizienz Endpunkte: primärer Endpunkt: Gesamt mortalität sekundäre Endpunkte: CV-Mortalität, Re-Infarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Apoplex, Abbruch der Studienmedikation Stratifizierung: - reperfusion-era (>50% mit PCI/Fibrinolyse oder ASS/Statin) vs pre-reperfusion-era - acute myocardial infarction trial (Randomisierung < 48h nach Symptombeginn) vs postmyocardial infarction trial (>48h) Body of Evidence: 60 RCT mit 102003 Patienten, durchschnittliches Follow-up 10 Monate (1 Woche bis 4 Jahre), entsprechend 640891 Patientenmonaten. Acute myocardial infarction trial (40 RCT) vs postmyocardial infarction trial (20 RCT) Pre-reperfusion-era (48 RCT, n=31479) vs reperfusion-era (12 RCT, n=48806)	Effektivität (Betablocker vs Placebo) Gesamt mortalität: pre-reperfusion-era: IRR 0,86, 95%CI 0,79-0,94 reperfusion-era: nicht signifikant (IRR 0,98, 95%CI 0,92-1,05) signifikante Interaktion: p=0,02 Re-Infarkt: pre-reperfusion-era: IRR 0,78, 95%CI 0,62-0,97 Signifikanter Effekt erst > 30 Tage reperfusion-era: IRR 0,72, 95%CI 0,62-0,83 (NNH 209) signifikanter Effekt innerhalb der ersten 30 Tage, nicht darüber hinaus Herzinsuffizienz: pre-reperfusion-era: kein signifikanter Unterschied reperfusion-era: IRR 1,10; 95% CI 1,05-1,16 (NNH 79) Signifikant, aber gering erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 30 Tage, danach deutlich erhöhtes Risiko (IRR 3,83, 95%CI 1,56-9,41) Kardiogener Schock: pre-reperfusion-era: kein signifikanter Unterschied reperfusion-era: IRR 1,29, 95%CI, 1,18-1,41 (NNH 90) Innerhalb der ersten 30 Tage signifikant erhöht <i>authors conclusion: In patients undergoing contemporary treatment, data supports use of β-blockers short term (30 days) to reduce recurrent myocardial infarction and angina, but this has to be weighed at</i>	The analysis used the incident rate of outcomes per 100 personmonths to obtain the log incident rate ratios (IRR) of one treatment relative to another treatment. The pre-reperfusion-era trials were mainly high risk for bias trials (36/48 = 75% trials), whereas this proportion was somewhat lower in the reperfusion-era trials (6/12 = 50% trials). The results in the reperfusion era are driven by the COMMIT trial. However, in the sensitivity analysis excluding COMMIT, there was still no benefit of β -blockers for mortality in the reperfusion era. Our results were consistent in the sensitivity analysis where percentage of reperfusion was considered for each trial as a continuous variable in the meta-regression analysis rather than artificial categorization into pre-reperfusion vs reperfusion era.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-n-y-y-y-n-n - Protokoll nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - keine Auflistung der ausgeschlossenen Studien - keine Prüfung des publication bias - Sponsoring der Primärstudien nicht berichtet

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
		the expense of increase in heart failure, cardiogenic shock, and drug discontinuation, with no mortality benefit. Guidelines should reconsider the current recommendations for b-blockers for myocardial infarction, especially in patients undergoing contemporary treatment.		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf überprüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Betablocker (App. S.27) - Kontrolle: Kalziumkanalblocker (S.27) - Population: <u>>60% stabile KHK</u> , n>50 Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarkt, Angina pectoris, u.a.	Effektivität (Betablocker vs Kalziumkanalblocker): Gesamt mortalität: 2 RCT, n=23385, Follow-up 2,7-3,4 Jahre, GRADE moderat Atenolol/Metoprolol vs Verapamil RR 1,02, 95%CI 0,93-1,11 Nicht-fataler Myokardinfarkt: 3 RCT, n=23843, Follow-up 2 bis 3,4 Jahre, GRADE moderat RR 0,99, 95%CI 0,81-1,22 Angina Episoden/Woche: 4 RCT, n=22801, Follow-up 6 Wochen bis 2,7 Jahre, GRADE Moderat Atenolol vs. Verapamil; Metoprolol vs. Diltiazem; Propranolol vs. Nifedipine; Metoprolol vs. Nifedipine MD 0,11, 95%CI 0,07-0,15 (d.h. 1 Episode weniger pro 9 Wochen) <i>authors conclusion: The GDG concluded that there is no evidence to discriminate between BB and CCB for the initial treatment of people with stable angina. The GDG considered that the available evidence did not support a recommendation to use a specific BB or CCB. The choice of initial treatment should therefore be determined by co-morbidity, contraindications and patient preference.</i>	Die Analysen zur Gesamtmortalität, zur Myokardinfarktrate und zur Häufigkeit der AP-Episoden sind dominiert durch Pepine 2003 (Atenolol vs Verapamil, n=22576). Bei unzureichender RR-Senkung unter Atenolol/Verapamil erhielt die Atenolol-Gruppe zusätzlich HCT und die Verapamil-Gruppe Trandolapril. Bei weiterhin unzureichender RR-Senkung unter dieser dualen Therapie erfolgte eine Triple Therapie mit Atenolol/HCT/Trandolapril bzw. Verapamil/HCT/Trandolapril. Abweichend von diesem Schema erhielten alle Patienten mit Diabetes, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz von Beginn an zusätzlich Trandolapril 2mg/Tag. Nach 25 Monaten erhielten in der "Verapamil-Gruppe" 82% Verapamil, 63% Trandolapril und 44% HCT. In der "Atenolol-Gruppe" erhielten 78% Atenolol, 52% Trandolapril und 60% HCT. Eine Beeinflussung der Endpunkte durch die unterschiedliche Begleitmedikation ist nicht auszuschließen.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-ca-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - Publikationsbias nicht berichtet

Anhang 9.4 Hemmer des RAA-Systems

Anhang 9.4.1 ACE-Hemmer (Kapitel 7.4.1)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Adams, P.; Benett, I.; Carver, K.; Cunningham, W.; Jones, J. et al. (2013): MI. Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations (NICE Clinical Guideline, 48). RefID 25428	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 03/2013 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: >75% mit Z.n. Myokardinfarkt - Intervention: in GB zugelassene ACE-Hemmer (App. C S.36) - Kontrolle: Placebo - Follow-up: keine Mindestdauer Stratifizierung: - Patienten mit LVSD/ Herzinsuffizienz - ohne Herzinsuffizienz Flow diagram: Appendix D, S.66ff. Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Re-Infarkt, Revaskularisation, Apoplex	Effektivität (ACE-Hemmer vs Placebo) bei LVDS: Gesamtmortalität: 9 RCT, n=90458, GRADE moderat 19,4% vs 23,1%, RR 0,84, 95%CI 0,78-0,90 37 weniger von 1000 (von 23 weniger bis 51 weniger) Für eine Behandlungsdauer < 12 Monate nur wenig Daten mit sehr niedriger methodischer Qualität. Für Behandlungsdauer > 12 Monate Effektstärke wie oben. Re-Infarkt: 7 RCT, n=10329, GRADE moderat 7% vs 8,3%, RR 0,84, 95%CI 0,73-0,95 13 weniger pro 1000 (von 4 weniger bis 22 weniger) Für eine Behandlungsdauer < 12 Monate nur wenig Daten mit sehr niedriger methodischer Qualität. Für Behandlungsdauer > 12 Monate Effektstärke wie oben. Verträglichkeit: Schwindel/Synkopen: RR 1,17, 95%CI 1,09-1,26, GRADE moderat Hypotonus: RR 1,27, 95%CI 1,24-1,69, GRADE moderat Niereninsuffizienz: grenzwertig signifikant, GRADE low Effektivität (ACE-Hemmer vs Placebo) ohne LVDS/Herzinsuffizienz: Gesamtmortalität: 1 RCT, n=1252, GRADE very low, nicht signifikant Re-Infarkt: 1 Subgruppenanalyse, n=6709, GRADE very low, nicht signifikant	In older ACS studies (< 2007), a large proportion of unstable angina patients would now be classified in the direct population as NSTEMI (based on changes in ECG and enzyme levels). 'LVSD = left ventricular systolic dysfunction = ejection fraction of less than 40% (S.27) Heart failure = complex clinical syndrome of symptoms and signs that suggest the efficiency of the heart as a pump is impaired (S.561)	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf überprüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: ACE-Hemmer (App. S.19) plus Standardtherapie	Effektivität (ACE-Hemmer vs Placebo): Ausschlusskriterium aller RCT war LVEF <40% Gesamtmortalität: 2 RCT, n=11047, follow-up 3-5 Jahre, GRADE moderat 9,2% vs 10,8%, RR 0,85, 95%CI 0,76-0,96 16 weniger von 1000 (von 4 weniger bis 26 weniger) Re-Infarkt: 3 RCT, n=19337, Follow-up 3-5 Jahre, GRADE moderat	Yusuf 2000 war der einzige RCT mit signifikant positiven Effekten. Pitt 2001 ist im Vergleich zu den beiden anderen RCT verhältnismäßig klein (n=1750 vs n=9279/ 8290). Yusuf 2000 und Braunwald 2004 unterscheiden sich bezüglich der Begleitmedikation/ Komorbiditäten:	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Kontrolle: Placebo + Standardtherapie - Population: >60% stabile KHK, n>200 Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarkt, Angina pectoris, u.a.	7,4% vs 8,6%, RR 0,86, 95%CI 0,78-0,95 Apoplex: 1 RCT, n=9297, Follow-up 5 Jahre, GRADE high 3,4% vs 4,9%, RR 0,69, 95%CI 0,57-0,84 Revaskularisation: 1 RCT, n=9297, Follow-up 5 Jahre, GRADE high 16% vs 18,3%, RR 0,87, 95%CI 0,8-0,95	- Lipidsenkende Therapie: 28% vs 70% - Diabetes: 38% vs 18% <i>conclusion: The GDG considered that the evidence did not indicate that all people with angina should be offered an ACE inhibitor. The GDG considered that the evidence suggested potential benefit for diabetic patients.</i>	AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - Publikationsbias nicht berichtet
Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342(3):145–153.	HOPE Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Kanada, USA, Westeuropa, Argentinien/Brasilien und Mexiko Zeitraum (Einschluss von Patienten): 12/1993-06/1995 Follow-up: 5 Jahre Studiendesign/ Intervention: run-in Phase: 7-10d Ramipril 2,5mg, dann 10-14d Placebo. Ausschluss von 1035 Patienten wg Non-Compliance/ UAW. Randomisierung 1:1 zu Ramipril 10mg oder Placebo Population: 10576 Patienten, nach run-in Phase 9541 Einschlusskriterien: - Alter mindestens 55 Jahre - CV-Erkrankung (KHK, Apoplex, pAVK) oder Diabetes - weiterer CV-Risikofaktor (Hypertonus, Hyperlipidämie, Nikotin, Mikroalbuminurie) Ausschlusskriterien (Auswahl): - bekannte LV-EF < 40% oder Zeichen der Herzinsuffizienz - Myokardinfarkt oder Apoplex < 4 Wochen primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus Myo-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 66 Jahre, Männer 74 % KHK 80%, Z.n. Myokardinfarkt > 1 Jahr 42% Hypertonus 47%, RR 139±20/79±11 Diabetes mellitus 38% Mikroalbuminurie: 21% Effektivität (Ramipril vs Placebo): RR nach 2 Jahren: 135/76 vs 138/78 primärer Endpunkt: 14,0% vs 17,8%, RR 0,78, 95%CI 0,70-0,86, p<0,001 Subgruppenanalyse mit 4772 Patienten, bei denen vor Randomisierung eine LV-EF > 40% gemessen wurde: RR 0,73, 95%CI 0,63-0,84 Gesamtmortalität: 10,4% vs 12,2%, RR 0,84, 95%CI 0,75-0,95, p<0,001 CV-Mortalität: 0.74 (0.64–0.87) Myokardinfarkt: 0.80 (0.70–0.90) Apoplex: 0.68 (0.56–0.84) Sicherheit: Husten mit Abbruch der Studienmedikation: 7,3 vs 1,8% <i>authors conclusion: Ramipril significantly reduces the rates of death, myocardial infarction, and stroke in a broad range of high-risk patients who are not known to have a low ejection fraction or heart failure.</i>	Die LV-EF wurde bei 496 Patienten bei Studienbeginn gemessen (Substudie). Bei 2,6% dieser Patienten war die LV-EF < 40%. Bei 5193 Patienten wurde die LV-EF vor Randomisierung gemessen. Bei 8,1% war die LV-EF < 40%. Die Studiendauer wurde nachträglich verändert: The study was originally designed to follow participants for a mean of 3.5 years. However, before the end of this period, the steering committee (whose members were unaware of any of the results) recommended increasing the duration of follow-up to five years to account for the impact of a possible lag before treatment had its full effect. On March 22, 1999, the monitoring board recommended termination of the study because of the clear evidence of a beneficial effect of ramipril. Der Effekt auf den primären Endpunkt war in verschiedenen Subgruppenanalysen ähnlich (z.B. Hypertonus ja-nein, DM ja-nein). Es ist jedoch unklar, ob ein Patient von Ramipril profitiert, der weder Hypertonie noch DM noch LV-EF<40% noch Mikroalbuminurie hat.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 1 Jahr 13%, 3 Jahre 18%, 5 Jahre 22%. Keine Einnahme in voller Dosierung: 1 Jahr 17%, 5 Jahre 35% - open-label ACE-Hemmer: 14% vs 18% - Lost to follow-up bezüglich Vitalstatus: 0,1% - Intention-to-treat-Analyse beschrieben, aber nicht durchgeführt (Einschluss nur von 9297 Patienten) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Medical Research Council of Canada,

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	kardinfarkt, Apoplex und CV-Tod			Hoechst–Marion Roussel, AstraZeneca, King Pharmaceuticals, Natural Source Vitamin E Association and Negma, and the Heart and Stroke Foundation of Ontario
Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362(9386):782–788.	EUROPA Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum (Einschluss von Patienten): 10/1997-06/2000 Follow-up: 4,2 Jahre Studiendesign/ Intervention: run-in Phase: 2 Wochen Perindopril 4mg, danach 2 Wochen Perindopril 8mg. Häufigste Gründe für Ausschluss während der run-in Phase: Hypotonus, Nierenretentionsparameter Randomisierung 1:1 zu Perindopril 2x8mg oder Placebo Population: 13655 Patienten, nach run-in Phase 12218 Einschlusskriterien: - KHK Ausschlusskriterien (Auswahl): - klinische Zeichen der Herzinsuffizienz - Myokardinfarkt < 3 Monate primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod, Myokardinfarkt, erfolgreiche Reanimation bei Herzstillstand	Baseline Patientencharakteristika: Alter 60 Jahre, Männer 85% Z.n. MI 65%, DM 12%, Hypertonus 27%, RR 137/82 Effektivität (Perindopril vs Placebo) RR-Reduktion: 5/2 mm Hg (SD 15/9) primärer Endpunkt: 8% vs 10%, RR 0,80, 95%CI 0,71-0,91, p<0,001 sekundärer Endpunkt (ursprünglicher primärer Endpunkt) = Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, erfolgreiche Reanimation: 14,8% vs 17,1%, RR 0,86, 95%CI 0,70-0,94, p<0,001 Gesamtmortalität: 6,1% vs 6,9%, nicht signifikant Sicherheit: Husten mit Abbruch der Studienmedikation: 2,7% vs 0,5% <i>authors conclusion: Among patients with stable coronary heart disease without apparent heart failure, perindopril can significantly improve outcome. About 50 patients need to be treated for a period of 4 years to prevent one major cardiovascular event. Treatment with perindopril, on top of other preventive medications, should be considered in all patients with coronary heart disease.</i>	Der primäre Endpunkt wurde nachträglich geändert: The primary endpoint was initially defined as the composite of total mortality, non-fatal myocardial infarction, unstable angina, and cardiac arrest with successful resuscitation. Nachträgliche Verlängerung der Studiendauer um 1 Jahr (um eine ausreichende Power für den neuen Endpunkt zu gewährleisten). 13% der Patienten nahmen an dieser Verlängerung nicht teil. Definition Hypertonus: RR > 160/95mmHg oder antihypertensive Behandlung Keine Aussage zur LV-Funktion der eingeschlossenen Patienten. Der Nutzen beruht überwiegend auf einer Reduktion nicht tödlicher Herzinfarkte (4,8% vs 6,2%). Die CV-Mortalität (3,5% vs 4,1%) und die Häufigkeit eines Herzstillstandes (0,1% vs 0,2%) werden nicht signifikant beeinflusst. Es wird nicht berichtet, wie lange durchschnittlich der Myokardinfarkt zurückliegt.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 3 Jahre 19% (Perindopril) vs 16% (Placebo) - Lost to follow-up: 3 Patienten - Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Servier
ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction:	Studientyp: Metaanalyse Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: ACE-Hemmer (Beginn max. 36h nach MI) - Kontrolle: Placebo - kurze Therapiedauer	Baseline Patientencharakteristika: Alter 55-74 Jahre 60%, Alter < 55Jahre 25%, Alter > 75 Jahre 15% Männer 75% Diabetes 12% RR > 150 17%, RR > 120 60% Effektivität (ACE-Hemmer vs Placebo): Mortalität nach 30 Tagen:	9 RCT mit weniger als 1000 Patienten wurden ausgeschlossen ("because [...] retrieving reliable individual patient data from small trials is generally more difficult.") Außerdem wurde SMILE (n=1556) ausgeschlossen, da für diese Studie keine Individualdaten verfügbar waren.	OCEBM: Metaanalyse von RCT mit Primärdaten AMSTAR 2/11

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. Circulation 1998;97(22):2202–2212.	- mindestens n=1000 primärer Endpunkt: Mortalität nach 30 Tagen Body of Evidence: 4 RCT mit 98496 Patienten	7,11% vs 7,59%, RR 0,93, 95%C) 0,89-0,98 4 Todesfälle weniger pro 1000 Patienten (SD 1,7) Sicherheit (ACE-Hemmer vs Placebo): Hypotonie: 17,6% vs 9,3%, 84 mehr pro 1000 (66-74) Niereninsuffizienz: 1,3% vs 0,6%, 6,2 mehr pro 1000 (5-7,5) AV-Block II/III°: 4,2% vs 3,7%, 5,4 mehr pro 1000 (3-7,9) <i>authors conclusion: These results support the use of ACE inhibitors early in the treatment of acute MI, either to a wide range of patients or selectively in patients with anterior MI and in those at increased risk of death.</i>	Laut den Autoren der Metaanalyse waren 98% aller Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen, die in RCT zur frühen ACE-Hemmer-Therapie nach Myokardinfarkt untersucht wurden.	ca-ca-ca-n-y-n-y-n-y-n-n - Endpunkte als präspezifiziert beschrieben, keine Aussage zu Ein-/Ausschlusskriterien - kein Bericht einer Literaturrecherche/-selektion - keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien Sponsor: Canadian Medical Research Council joint industry award with Astra, Bristol-Myers Squibb, Hoechst Marion Roussel, Merck, and Zeneca
ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345(8951):669–685.	ISIS-4 Studientyp: RCT Follow-up: 1 Jahr (Therapiedauer 1 Monat) Studiendesign/ Intervention: 2 x 2 x 2 faktorielles Design Randomisierung zu Captopril (6,25mg initial dose, 12,5 mg 2 h later, 25mg 10-12 h later and then 50mg twice daily for 28 days) vs Placebo, Mononitrat vs Placebo, Magnesiumsulfat i.v. vs Kontrolle. Population: 58050 Patienten Einschlusskriterien: - V.a. Myokardinfarkt (bis 24h nach Symptombeginn) Ausschlusskriterien (Auswahl): Nicht im Protokoll spezifiziert: "It was merely suggested that these might include either conditions associated with a high risk of adverse effects [...] or conditions associated with only a	Baseline Patientencharakteristika: Alter > 70 Jahre 28% Männer 74% Thrombozytenaggregationshemmung: 94% Fibrinolyse: 70% Herzinsuffizienz: 14% Bestätigung der Verdachtsdiagnose Myokardinfarkt: 92% KH-Entlassung durchschnittlich nach 9 Tagen Effektivität (Captopril vs Placebo): Gesamtmortalität nach 5 Wochen: 7,19% vs 7,69%, p=0,02 4,9 verhinderte Todesfälle auf 1000 Patienten (SD 2,2) Sicherheit (Captopril vs Placebo) bis zur KH-Entlassung: Studienabbruch auf Grund Hypotonie: 10% vs 4,8%, 52 mehr pro 1000 (SD 2) kardiogener Schock: 5 mehr pro 1000 (SD 2) AV-Block II/III°: 6 mehr pro 1000 (SD 2) Niereninsuffizienz: 1,1% vs 0,6%, 5 mehr pro 1000 (SD 1) <i>authors conclusion: ISIS-4, GISSI-3, and smaller studies now collectively demonstrate that, for a wide range of patients without clear contraindications, CEI therapy started early in acute MI prevents about 5 deaths per 1000 in the first month (2p=0,006), with somewhat greater benefits in higher-risk patients. This benefit from 1 month of early CEI treatment</i>	Extraktion nur für den Vergleich Captopril vs Placebo erfolgt. Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus/ chronischer Niereninsuffizienz unklar. Adhärenz zur Studienmedikation nach KH-Entlassung (d.h. durchschnittlich > 9 Tage nach Randomisierung) unklar. Es wird nicht berichtet, ob der gewählte Zeitraum von 5 Wochen präspezifiziert war.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: by telephone to central 24 h randomisation services - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert (soweit berichtet) - Abbruch der Studienmedikation bis zur KH-Entlassung: Captopril 17%, Placebo 13% - Lost to follow-up (Mortalität): 5 Wochen 97%, 1 Jahr 68% (conducted through government records) - Intention-to-treat-Analyse - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Stu-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	small likelihood of worthwhile benefit". Beispiele: - kardiogener Schock - schwere Hypotonie - gering erhöhtes CV-Mortalitätsrisiko primärer Endpunkt: Gesamt mortalität	<i>seems to persist for at least the first year.</i>		dienzentren - Sponsoring: BnstoI-Myers - Sqmbb, Astra-Hassle, rtesan - Phanna and Cassellamed

Anhang 9.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten (Kapitel 7.4.2)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Adams, P.; Bennett, I.; Carver, K.; Cunningham, W.; Jones, J. et al. (2013): MI. Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations (NICE Clinical Guideline, 48). RefID 25428	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 03/2013 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: >75% mit <u>Z.n. Myokardinfarkt</u> - Intervention: in GB zugelassene ARB (App. C S.44) - Kontrolle: ACE-Hemmer - Follow-up: keine Mindestdauer Stratifizierung: - Patienten mit LVSD/ Herzinsuffizienz - ohne Herzinsuffizienz Flow diagram: Appendix D, S.69 Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Re-Infarkt, Revaskularisation, Apoplex	Effektivität (ACE-Hemmer vs ARB): 1 RCT identifiziert bei Patienten mit <u>Z.n. Myokardinfarkt ohne LVSD:</u> Montalescot 2009: n=429, Follow up: 60 Tage kein signifikanter Effekt auf Mortalität/ Myokardinfarkt (S.280, Table 65) 1 RCT identifiziert bei Patienten mit <u>Z.n. Myokardinfarkt und unselektierter LV-EF:</u> Suzuki 2009: n=256, Follow-up: 6 Monate	LVSD = left ventricular systolic dysfunction = ejection fraction of less than 40% (S.27) Heart failure = complex clinical syndrome of symptoms and signs that suggest the efficiency of the heart as a pump is impaired (S.561)	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten sehr kleine Effektgröße AMSTAR 9/11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur
National Insti-	Studientyp: Metaanaly-	There was no evidence available for ARB's in the management of stable		OCEBM: 1

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
tute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605 .	se Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf überprüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: ARB (App. S.43f.) plus Standardtherapie - Kontrolle: Placebo plus Standardtherapie - Population: <u>>60% stabile KHK</u> , n>200 Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarkt, Angina pectoris, u.a.	angina. (S.291)		systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-ca-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - Publikationsbias nicht berichtet

Anhang 9.4.3 Aldosteronantagonisten (Kapitel 7.4.2)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Dahal K, Hendrani A, Sharma SP, et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure. JAMA Intern Med 2018	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 07/2017 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Aldosteronantagonist - Population: Z.n. STEMI mit LV-EF > 40% - Kontrolle: Placebo Body of Evidence: 10 RCT mit 4147 Patienten Follow-up bei 8 RCT 6-12 Monate, 1 RCT 1 Monat, 1 RCT 10d Revaskularisation (PCI oder Thrombolyse) bei 9 RCT	'Effektivität: Aldosteronantagonist vs Placebo Mortalität: 2,4% vs 3,9%; OR 0,62, 95%CI 0,42-0,91, p= 0,01 Kein signifikanter Effekt auf Myokardinfarktrate, Neudiagnosen von Herzinsuffizienz und das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. <i>authors conclusion: Treatment with aldosterone antagonists is associated with a mortality benefit in patients with STEMI with LVEF greater than 40% or without heart failure.</i>	Nur zwei der zehn Primärstudien schlossen ausschließlich Patienten mit LVEF > 40% ein.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 7/11 y-y-y-n-n-y-y-n-y-y-n

Anhang 9.5 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Empfehlung 7-19)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf überprüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Betablocker - Kontrolle: Calciumkanalblocker - Population: <u>>60% stabile KHK</u> , n>50 Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarkt, Angina pectoris, u.a.	Effektivität (Betablocker vs Calciumkanalblocker): Mortalität (2 RCT, n=23385, GRADE moderat): 7,8% vs 7,7%, nicht signifikant Nicht-fataler Myokardinfarkt (3 RCT, n=23834, GRADE moderat): 1,5% vs 1,6%, nicht signifikant Angina pectoris/Woche (4 RCT, n=22943, GRADE moderat): MD 0,11 mehr (0,07 mehr bis 0,15 mehr)	Die Metaanalyse ist dominiert durch eine sehr große Studie von Pepine 2003, die mit 22575 Patienten 97% der gesamten Patientenpopulation ausmacht. Bei dieser Studie wurden unterschiedliche Behandlungsstrategien bei Patienten mit KHK und Hypertonus verglichen. Primär wurden die Patienten zu Atenolol oder Verapamil randomisiert. Bei unzureichender Blutdrucksenkung erhielt die Atenolol-Gruppe im Verlauf zusätzlich HCT und die Verapamil-Gruppe zusätzlich Trandolapril. Als weitere Eskalationsstrategie war eine Triple Therapie vorgesehen mit Atenolol/HCT/Trandolapril bzw. Verapamil/Trandolapril/HCT. Durch dieses Design erhielten nach 25 Monaten die Patienten der "Verapamil-Gruppe" zu 82% Verapamil, 63% Trandolapril und 44% HCT. In der "Atenolol-Gruppe" erhielten 78% der Patienten Atenolol, 52% Trandolapril und 60% HCT.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-ca-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - Publikationsbias nicht berichtet
Wright, J. M.; Musini, V. M. (2009): First-line drugs for hypertension. In: Cochrane Database Syst Rev (3), CD001841.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 01/1966-06/2008 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Thiazid, Betablocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Alphablocker - Kontrolle: Placebo/ keine Therapie - Follow-up mindestens 1 Jahr - Population: mindestens 70% mit RR > 140/90mmHg	Effektivität Kalziumkanalblocker: Gesamtmortalität: nicht signifikant CV-Ereignisse: RR 0,71, 95%CI 0,57-0,97 Effektivität Betablocker: Gesamtmortalität: nicht signifikant CV-Ereignisse: RR 0,89, 95%CI 0,81-0,98 <i>authors conclusion: First-line low-dose thiazides reduce all morbidity and mortality outcomes. First-line ACE inhibitors and calcium channel blockers may be similarly effective but the evidence is less robust. First-line high-dose thiazides and first-line beta-blockers are inferior to first-line low-dose thiazides.</i>		OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-y-ca-n

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Endpunkte: Gesamtmortalität, Apoplex, CV-Ereignisse (Apoplex, Myokardinfarkt, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Tod) Body of Evidence: Kalziumblocker: 1 RCT mit 4695 Patienten (Primärprävention) Betablocker: 5 RCT mit 19313 Patienten (gemischte Population aus Primär- und Sekundärprävention)			
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605 .	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 10/2010, Aktualisierungsbedarf überprüft 2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Ivabradin - Kontrolle: Placebo/ andere antianginöse Therapie (App S.35) - Population: <u>>60% stabile KHK</u> , n>50 Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarkt, Angina pectoris, u.a.	Ivabradin vs Placebo: Borer 2003: n=360 (n=90 Ivabradine 2.5mg bd, n=91 Ivabradine 5mg bd, n=88 Ivabradin 10mg, n=91 Placebo), Follow-up 14d Zeit bis zum Auftreten AP: nicht signifikant Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung 1mm: 378sec (Placebo) vs 416sec (Ivabradin 10mg) Fox 2006: post hoc Subgruppenanalyse von BEAUTIFUL Follow-up 18 Monate, Ivabradin 5mg 2xtgl. oder Placebo Einschluss: Patienten mit stabiler KHK, LV-EF <40%, LVEDD > 56mm Ausschluss: MI/ koronare Revaskularisation < 3 Monate post hoc SG-Analyse: Einschränkung der körperlichen Aktivität durch AP (CCS II/III) >> 1507/10917 (13.8%): Ivabradin 734; Placebo 773 bei Randomisierung: Betablocker 90%, Hf 71/min Primärer Endpunkt (CV-Mortalität oder Hospitalisierung wg MI/Herzinsuffizienz) HR 0,76, 95%CI 0,58-1,00 Auch nicht signifikant bei Patienten mit HF > 70/min (n=712) Abbruch der Studienmedikation: 23% vs 15%, v.a. auf Grund von Bradykardie (11% vs 1,4%). Phosphene: 0,4% vs 0,1%.	Der Surveillance Report der Leitlinie identifizierte die SIGNIFY-Studie (Fox 2014) als relevante neue Evidenz.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 8 /11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-ca-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur - Publikationsbias nicht berichtet
Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in 51 Ländern Zeitraum (Einschluss von Patienten): 10/2009-04/2012 Follow-up: 28 Monate	Baseline Patientencharakteristika: Alter 65 Jahre, Männer 72 %, Hf 77/min, 73% Z.n. MI, 63% CCS ≥II, Betablocker 63%, Kalziumkanalblocker 27% Effektivität/ Verträglichkeit: Ivabradin vs Placebo Hf nach 3 Monaten: 61/min vs 71/min primärer Endpunkt: 6.8% vs 6,4%, HR 1,08, 95%CI 0,96-1,20, p=0,20	The use and dosing of beta-blockers after randomization differed only slightly between patients who received ivabradine and those who received placebo. (siehe Suppl Table S3) Patienten mit Angina CCS ≥II nahmen häufiger Betablocker ein als Patienten oh-	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: interactive voice-response - Verblindung von Patienten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Engl J Med 2014; 371(12):1091–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176136 .	Studiendesign/ Intervention: 2-4wöchige run-in Phase mit Placebo Randomisierung 1:1 zu Placebo oder Ivabradin (max. 2x10mg, titriert nach Ziel-Hf 55-60/min) Population: 19102 Patienten (12049 mit CCS ≥II) Einschlusskriterien: - mindestens 55 Jahre - KHK - Sinusrhythmus - Hf ≥ 70/min - zusätzliche CV-Risikofaktoren (siehe suppl Table S1) Ausschlusskriterien (Auswahl): - LV-EF < 40% primärer Endpunkt: Kompositendpunkt aus CV-Tod und nicht-fatalem Myokardinfarkt	Einzelkomponenten und Gesamtmortalität: nicht signifikant Plötzlicher Herztod: 201 vs 202 Patienten UAW: 73% vs 67%, p<0,001 schwere UAW: 37,6% vs 35,4%, p<0,001 VHF: 5,3% vs 3,8%, p<0,001 Bradykardie: 18,0% vs 2,3%, p<0,001 Phosphene: 5,4% vs 0,5% Präspezifizierte Subgruppenanalyse von Patienten mit CCS ≥II: deutliche Heterogenität bezüglich primärer Endpunkt im Vergleich zu Patienten ohne AP/ CCS I: p=0,021 Primärer Endpunkt: 7,6% vs 6,5%, HR 1,18, 95%CI 1,03-1,35, p=0,02 CV-Tod: HR 1,16, 95%CI 0,97-1,42, p=0,11 Nicht-fataler Myokardinfarkt: HR 1,18, 95%CI 0,97-1,42, p=0,09 Verbesserung der CCS-Klasse nach 3 Monaten: 24% vs 18,8%, p=0,01 <i>authors conclusion: Among patients who had stable coronary artery disease without clinical heart failure, the addition of ivabradine to standard background therapy to reduce the heart rate did not improve outcomes. There is a signal for an increase in the risk of cardiovascular events among patients with angina of CCS class II or higher.</i>	ne Angina/mit CCS I (87% vs 77%) und litt seltener an DM (35% vs 57%), siehe Suppl Table S4.	und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 21% Ivabradin vs 15% Placebo - Lost to follow-up: 3 vs 1 (inkomplettes Follow-up 235 vs 200) - Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Servier
Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2:CD011747. DOI: 10.1002/14651858.CD011747.p ub2.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 02/2016 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: Ranolazin - Kontrolle: Placebo oder alternative antianginöse Medikation - Follow-up mindestens 1 Woche Primäre Endpunkte: CV-Mortalität, nicht-CV Mortalität, Häufigkeit von Angina	'Baseline Patientencharakteristika: Alter 63 Jahre Effektivität: Ranolazin als additive Therapie Gesamtmortalität: 2x1000mg, RR 0,83, 95%CI 0,26-2,71; 3 RCT, 2053 Patienten; GRADE low, Follow-up 42-84 Tage nicht-tödlicher Myokardinfarkt: 2x1000mg, RR 0,40, 95%CI 0,08-2,07, 2 RCT, 1509 Patienten, GRADE low, Follow-up 42-56 Tage AP: MD -0,66, 95%CI -0,97 bis -0,35, 3 RCT, 2004 Patienten, I ² = 39%; GRADE moderat (durchschnittliche AP-Häufigkeit der Kontrollgruppe: 4,1/Woche), Follow-up 42-84 Tage UAW (nicht schwerwiegend): RR 1,22, 95%CI 1,06-1,40, 3 RCT, 2053 Patienten, GRADE moderat, Follow-up 42-84 Tage Effektivität: Ranolazin als Monotherapie Gesamtmortalität: 2x1000mg, RR 1,00, 95%CI 0,81-1,25; 3 RCT,	Symptomatische Arrhythmien werden berichtet von 2 RCT (Ranolazin vs Placebo): MERLIN-TIMI 36 2007 (stable angina patients subgroup): 52/1785 and 52/1775 ERICA 2006: 8/281 and 10/284 <i>Evidence quality was lower for ranolazine given as monotherapy than as add-on therapy. This was due in part to the indirectness of the comparison for ranolazine given as monotherapy (a group of participants actually received ranolazine as add-on therapy).</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR11 /11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-y

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178363.	pectoris Episoden, UAW Body of Evidence: 17 RCT mit 9975 Patienten; 14 RCT mit 9292 Patienten wurden in die quantitative Analyse einbezogen. MERLIN-TIMI 2007 und RIVER-PCI 2016 stellten 62% der Daten (Extraktion und Bewertung siehe unten). Dauer der Intervention 1-92 Wochen. 3 RCT verglichen Ranolazine mit einer alternativen antianginösen Medikation (Atenolol, Ivabradin und Trimetazidin). Sie umfassten kleine Populationen (n=40-158). Eine quantitative Analyse war nicht möglich.	6249 Patienten; GRADE low, Follow-up 37-643 Tage nicht-tödlicher Myokardinfarkt: verschiedene Dosen, RR 0,88, 95%CI 0,69-1,12, 3 RCT, 2983 Patienten, I² = 50%; GRADE low, Follow-up 7-643 Tage AP: MD 0,08, 95%CI -0,85 bis 1,01, 2 RCT, 402 Patienten, GRADE low, Follow-up 14-28 Tage UAW (nicht schwerwiegend): RR 1,50, 95%CI 1,12-2,00, 3 RCT, 947 Patienten, GRADE very low, Follow-up 7-14 Tage <i>authors conclusion: We found evidence of clinical benefit from the use of ranolazine as add-on therapy by reducing the frequency of angina episodes and increasing the time to 1-mmST-segment depression. However, we found also evidence of clinical harm from the use of ranolazine as either monotherapy or add-on therapy by increasing the risk of non-serious adverse events.</i>		
Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA 2007; 297(16):1775-	MERLIN-TIMI Studientyp: RCT Ort: multizentrisch Zeitraum: 10/2004-02/2007 Follow-up: 348 Tage Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu Ranolazin 2x1000mg oder Placebo; Beginn mit Ranolazin i.v. oder Placebo i.v. (Dosierung S.2) Population: 6560 Patienten Einschlusskriterien: - Angina pectoris Symptome > 10min in Ruhe in-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 64 Jahre, Männer 64% Index-Ereignis: Instabile AP 47%, NSTEMI 51% Zeit Symptombeginn bis Randomisierung: 24h Betablocker: 89% Effektivität/ Verträglichkeit (Ranolazin vs Placebo): primärer Endpunkt: 21,8% vs 23,5%, HR 0,93, 95%CI 0,83-1,02, p=0,11 Gesamtmortalität: 172 vs 175; HR, 0,99;95%CI, 0,80-1,22; p=0,91 Myokardinfarkt, CV-Mortalität: kein Effekt recurrent ischemia: 13,9% vs 16,1%, HR 0,87, 95%CI 0,76-0,99,p=0,03 AP-Häufigkeit (Seattle Angina Questionnaire): mean [SD], 84.3 [22.2] vs 82.2 [23.2] p=0,001 Verschlechterung der CCS-Klasse: 135 [4.2%] vs 175 [5.9%]; HR, 0,77; 95%CI, 0,62-0,97; p=0,02 Dosisreduktion auf Grund einer QTc-Verlängerung bei i.v. Gabe:	Recurrent ischemia included any of the following: (1) recurrent ischemia with electrocardiographic changes, (2) recurrent ischemia leading to hospitalization, (3) recurrent ischemia prompting revascularization, and (4) worsening of angina/ ischemia by at least 1 Canadian Cardiovascular Society class of angina that prompted intensification of antianginal therapy. Recurrent ischemia was considered to be severe if any of the first 3 criteria were satisfied. Symptomatic documented arrhythmias included any symptomatic arrhythmia that led to or prolonged hospitalization or was deemed medically	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: central computerized system - Verblindung von Patienten und Studienärzten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 28% vs 22% - Lost to follow-up: 7 vs 2 Patienten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474810. Laufnummer: 27944	Durchmesser ≥ 2 mm) maximal 14 Tage vor Randomisierung - chronische AP (mindestens 2malig typische AP-Symptome im vergangenen Jahr) Ausschlusskriterien (Auswahl): - Hauptstammstenose $\geq 50\%$ - geplante erneute Revaskularisation - NYHA III/IV - diverse Begleitmedikation (u.a. Simvastatin > 20mg, Metformin > 1000mg) primärer Endpunkt: erneute ischämische Beschwerden mit Folge einer Revaskularisation oder Hospitalisierung			Analyse (Ausschluss von 15 vs 32 Patienten. Full analysis set = 98% der randomisierten Patienten) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Gilead Sciences, Menarini.
Heidenreich, P. A.; McDonald, K. M.; Hastie, T.; Fadel, B.; Hagan, V.; Lee, B. K.; Hlatky, M. A. (1999): Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. In: JAMA 281 (20), S. 1927–1936.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: 1974–1997 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT/ cross-over - Intervention: direkter Vergleich von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Nitraten gegenüber oder gegenüber Placebo - Population: stabile Angina pectoris - Follow-up mindestens 1 Woche Ausschlusskriterium: - Studienmedikation während run-in Phase	Angina pectoris/ Woche: Betablocker vs Kalziumkanalblocker (32 RCT, n=2234): durchschnittlich 4,0/ Woche (SD 5,9) -0,31, 95%CI -0,62-0,00, p=0,05 Langwirksame Nitrate vs Kalziumkanalblocker (5 RCT, n=286) 0,52, 95%CI -0,12-1,2, p=0,1 Langwirksame Nitrate vs Betablocker (5 RCT, n=170) -0,83, 95%CI -0,47-0,31, p=0,68 Belastungsdauer: Betablocker vs Kalziumkanalblocker (32 RCT, n=1671): -0,10, 95%CI -0,20-0,00, p=0,05 Langwirksame Nitrate vs Kalziumkanalblocker (5 RCT, n=252) -0,11, 95%CI -0,36-1,40, p=0,39 Langwirksame Nitrate vs Betablocker (1 RCT, n=42) 0,29, 95%CI -0,90-0,32, p=0,35 <i>authors conclusion:</i> <i>Beta-blockers provide similar clinical outcomes and are associated with fewer adverse events than calcium antagonists in randomized tri-</i>	Auf Grund der fehlenden Daten zu den eingeschlossenen RCT erfolgt eine Extraktion und methodische Bewertung der Primärstudien durch das ÄZQ.	OCEBM: 1-2 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 3/11 y-y-y-n-n-n-n-y-ca-n - umfangreiche Literaturrecherche - doppelte Selektion und Extraktion - keine Charakteristika der Primärstudien berichtet - qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien nicht einsehbar

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Endpunkte: - Anzahl Angina pectoris/Woche - Gebrauch Nitroglycerin/Woche - Belastungsdauer - Zeit zur ST-Senkung bei der Ergometrie - Kompositendpunkt aus CV-Mortalität und nicht-tödlichem Myokardinfarkt Body of Evidence: 90 RCT mit Patienten, 72 Betablocker vs Kalziumkanalblocker, 12 Nitrate vs Kalziumkanalblocker, 6 Betablocker vs Nitrate	<i>als of patients who have stable angina.</i>		
Schneider, W.; Maul, F. D.; Bussmann, W. D.; Lang, E.; Hor, G.; Kaltenbach, M. (1988): Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. In: Eur Heart J 9 (2), S. 149–158.	Studientyp: RCT, cross-over Design Follow-up: 3 x 2 Wochen, dazwischen wash-out von 4 Tagen Studiendesign/ Intervention: Beendigung antianginöser Medikation, Randomisierung 1:1:1 zu 3x tgl. ISDN 40mg, 3x tgl. Verapamil 120mg oder Placebo Population: 14 Patienten Einschlusskriterien: - stabile AP mit CCS II/III - reproduzierbare ST-Senkung unter Belastung Ausschlusskriterien (Auswahl): - Herzinsuffizienz - RR > 160/95mmHg Endpunkte (Auswahl): ST-Senkung unter Belastung Tag 1 und Tag 13, RR und Herzfrequenz,	Baseline Patientencharakteristika: Alter 58 Jahre, Männer 100%, 6 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt LVEF (Szintigraphie) 49% ± 3-9% Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Kalziumkanalblocker): nicht berichtet (Als Endpunkt werden u.a. ST-Senkungen unter Belastung berichtet) <i>authors conclusion: ISDN 40 mg and verapamil 120 mg displayed beneficial anti-ischaemic effects in patients with stable exertion-related angina pectoris after acute and chronic administration. The efficacy of ISDN declined somewhat in the course of the two-week treatment, whereas that of verapamil remained unchanged. Beneficial effects of both drugs were also demonstrated with regard to the rate-pressure product. Isosorbide dinitrate 40 mg and verapamil 120 mg administered three times daily can be recommended for the acute and chronic therapy of patients with stable angina.</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: kein Patient - Lost to follow-up: kein Patient - Sponsoring: Schwarz Pharma, Knoll

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Plasmakonzentrationen			
Ankier, S. I.; Fay, L.; Warrington, S. J.; Woodings, D. F. (1989): A multi-centre open comparison of isosorbide-5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. In: J Int Med Res 17 (2), S. 172–178.	Studientyp: RCT, cross-over Design Ort: Großbritannien, 18 Allgemeinärztlpraxen Follow-up: 2x 4 Wochen (keine wash-out Phase) Studiendesign/ Intervention: Beendigung der angionösen Medikation, run-in Phase mit Placebo über 1 Woche, Randomisierung 1:1 zu 3xtgl. 20mg Nifedipin und 3xtgl. 20mg Isosorbide-5-Mononitrat (IS-5-MN) Population: 175 Patienten Einschlusskriterien: - belastungsabhängige AP > 3 Monate - im zurückliegenden Monat mindestens 6 AP-Anfälle/Woche Ausschlusskriterien (Auswahl): - Herzinsuffizienz - insulinpflichtiger DM Endpunkte (Auswahl): AP-Anfälle/ Woche (Tagebucheintrag) GTN-Tabletten/Woche (Tagebucheintrag)	Baseline Patientencharakteristika: Alter 59 Jahre, Männer 65% Angina pectoris/ 4 Wochen (Nitrat vs Kalziumkanalblocker): 18,8 vs 15,6, nicht signifikant (95%CI 0-4) <i>authors conclusion: It is concluded that in clinical terms, the two treatments were similar. Headache and dizziness/giddiness were the most frequently recorded adverse events.</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Block-randomisierung, vorab festgelegt - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: IS-5-MN 6 Patienten, Nifedipin 3 Patienten - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Schwarz Pharma
Emanuelsson, H.; Ake, H.; Kristi, M.; Arina, R. (1989): Effects of diltiazem and isosorbide-5-	Studientyp: RCT, cross-over Design Ort: Göteborg, Schweden Follow-up: 4x 2 Wochen Studiendesign/ Intervention: Beendigung der angion-	Baseline Patientencharakteristika (32 Patienten der run-in Phase) Alter 63 Jahre, Männer 84%, 12 Patienten Z.n. Myokardinfarkt Angina pectoris/ 2 Wochen (Nitrat vs Kalziumkanalblocker): 20 ±3 vs 15 ±3, keine Angabe zur Signifikanz <i>authors conclusion: Sustained-release diltiazem was of value in the</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. In: Eur J Clin Pharmacol 36 (6), S. 561–566.	nösen Medikation während run-in Phase mit Placebo über 2 Wochen, Randomisierung 1:1 zu Diltiazem 120mg, 20mg Isosorbide-5-Mononitrat (IS-5-MN), der Kombination aus Diltiazem plus IS-5-MN oder Placebo Population: 27 Patienten (32 Patienten run-in Phase) Einschlusskriterien: - belastungsabhängige AP > 3 Monate - Mindestens 5 AP-Anfälle/Woche während run-in Phase Ausschlusskriterien (Auswahl): - Myokardinfarkt < 6 Monate - Erregungsweiterleitungsstörungen Endpunkte (Auswahl): AP-Anfälle/ Woche (Tagebucheintrag) GTN-Tabletten/Woche (Tagebucheintrag)	<i>treatment of chronic stable angina pectoris, whereas IS-5-MN was not effective, either as a single therapy or in combination with diltiazem. The reason for the inefficacy of IS-5-MN is not known, but the development of tolerance and an inadequate dose are possible explanations.</i>		nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: 2 Patienten - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: AB Ferrosan
Goldbarg, A. N.; Moran, J. F.; Butterfield, T. K.; Nemickas, R.; Bermudez, G. A. (1969): Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates. In: Circulation 40 (6),	Studientyp: RCT, crossover Design Follow-up: 4x 4 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu Isosorbid Dinitrat 4xtgl. 10mg, Propranolol 4xtgl. 40mg und der Kombination Population: 29 Patienten (Analyse von 21 Patienten)	Baseline Patientencharakteristika: Alter 55 ± 2 Jahre, Männer 90%, Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Betablocker): 16.8 ± 4.3 vs 7.0 ± 2.5, signifikant <i>authors conclusion: propranolol appeared to be effective on the symptoms of angina pectoris, but it did not significantly improve exercise performance, and it did not prevent the ischemic patterns in the exercise ECG in this group of patients. Isosorbide dinitrate, alone or in combination with propranolol, was ineffective in this study.</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
S. 847–853.	Einschlusskriterien: - stabile AP > 6 Monate - pathologisches Belastungs-EKG Ausschlusskriterien (Auswahl): - Herzinsuffizienz - COPD/ Asthma			- Doppelte Beurteilung der Belastungs-EKGs durch zwei Studienärzte - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Abbruch der Studienmedikation: 8 Patienten - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Ayerst Laboratories
Binak, K.; Sirmaci, N.; Tavşanoğlu, S.; Harmanci, N. (1974): Beta-adrenergic-blocker LB46 and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris. In: New Istanbul contribution to clinical science 11 (1), S. 8–23.	Studientyp: RCT Follow-up: 8 Wochen Studiendesign/ Intervention: Run-in Phase mit Placebo über 2 Wochen. Randomisierung 1:1:1 zu 4mg LB46 plus 5mg ISD, 4mg LB46 oder 5mg ISD Population: 15 Patienten Einschlusskriterien: - stabile AP > 3 Monate mit mindestens 5 AP-Anfällen/Woche - pathologisches Belastungs-EKG Ausschlusskriterien (Auswahl): keine angegeben	Baseline Patientencharakteristika: Alter 55 Jahre, Männer 87 % Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Betablocker): 5,55 vs 7,3, keine Angaben zur Signifikanz <i>authors conclusion: Combination of a potent beta-adrenergic-blocker with ISD decreases the severity of the angina attack and increases effort tolerance of the patients more significantly compared to LB46 and ISD when used singly.</i>	LB46 ist ein Betablocker, dessen chemische Struktur Propanolol ähnelt.	OCEBM: 3 (RCT mit schwerwiegenden methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen nicht ausbalanciert (insbesondere bezüglich Dauer der AP) - Abbruch der Studienmedikation: kein Patient - Sponsoring: Sandoz (Bereitstellung der Studienmedikation)
Aubert, A.; Nyberg, G.;	Studientyp: RCT, cross-over Design	Baseline Patientencharakteristika: Alter 56 Jahre, Männer 87%		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Slaastad, R.; Tjeldflaat, L. (1970): Prophylactic treatment of angina pectoris. A double-blind cross-over comparison of alprenolol and pentanitrol. In: Br Med J 1 (5690), S. 203–206.	Follow-up: 3x 4 Wochen Studiendesign/ Intervention: Run-in Phase mit Placebo über 4 Wochen. Randomisierung 1:1:1 zu Alprenolol 100mg, Pentanitrol 30mg und Placebo Population: 23 Patienten Einschlusskriterien: keine angegeben Ausschlusskriterien (Auswahl): keine angegeben	Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Betablocker): 14,56 vs 11,75, signifikant <i>authors conclusion: It is concluded that success in at least two-thirds can be expected with alprenolol. No serious complications or side-effects occurred during alprenolol treatment.</i>		Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prä-definierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: 2 Patienten - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet
Waysbort, J.; Meshulam, N.; Brunner, D. (1991): Isosorbide-5-mononitrate and atenolol in the treatment of stable exertional angina. In: Cardiology 79 Suppl 2, S. 19–26.	Studientyp: RCT Follow-up: 2x 6 Wochen Studiendesign/ Intervention: Wash-out Phase über 3 Tage. Randomisierung 1:1 zu Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) 2x 40mg oder Atenolol 100mg über 6 Wochen, danach Kombinationstherapie über 6 Wochen. Population: 31 Patienten Einschlusskriterien: - stabile AP > 4 Monate - pathologisches Belastungs-EKG Ausschlusskriterien (Auswahl): - Z.n. ACVB oder PCI	Baseline Patientencharakteristika: Alter 48-68 Jahre, Männer 70 % Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Betablocker): nicht berichtet (Als Endpunkt werden u.a. ST-Senkungen unter Belastung berichtet) <i>authors conclusion: The results indicate that IS-5-MN and AT have a similar beneficial effect on effort-induced myocardial ischemia, which is enhanced by their combined administration.</i>		OCEBM: 3 (RCT mit schwerwiegenden methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prä-definierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen nicht berichtet - Abbruch der Studienmedikation: 11 Patienten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
				- keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet
Arnim, T. von; Erath, A.; Reuschel-Janetschek, E. (1988): Isosorbide-5-mononitrate and nifedipine can reduce ischaemic ST-segment changes during Holter monitoring in patients with spontaneous angina pectoris. In: Eur Heart J 9 Suppl A, S. 113–118.	Studientyp: RCT, cross-over Design Follow-up: 4 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1:1 zu Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) 3x20mg (1 Woche), Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) 1x50mg (1 Woche) oder Nifedipin 3x20mg (2 Wochen) Population: 20 Patienten Einschlusskriterien: - gesicherte KHK - stabile AP - episodische Ischämiezeichen im Langzeit-EKG (ST-Senkungen > 1min) Ausschlusskriterien (Auswahl): keine berichtet	Baseline Patientencharakteristika: Alter 61 Jahre, Männer 65% Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Kalziumkanalblocker): Abnahme um 67% (3x20mg) vs 50% (1x50mg) vs 67% (Nifedipin) Keine Angabe absoluter Zahlen. <i>authors conclusion: In conclusion—treatment effects for a group of patients with transient—predominantly silent—ischaemia can be documented with ambulatory electrocardiographic monitoring. IS-5-MN and nifedipine both reduced ischaemic episodes by around 60%, but there was large variability and an incomplete response in some patients. Future studies should include combination treatment.</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: 5 Patienten - keine Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: Schwarz Pharma
Connelly, C. M.; Waksmonski, C.; Gagnon, M. M.; Lipsitz, L. A. (1995): Effects of isosorbide dinitrate and nicardipine hydrochloride on postprandial blood pressure in elderly patients with stable angina pectoris or healed myo-	Studientyp: RCT, cross-over Design Follow-up: 2x 3 Wochen Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu 3x 20mg Isosorbid-Dinitrat oder Nicardipin Population: 17 Patienten Einschlusskriterien: stabile AP oder Z.n. Myokardinfarkt Ausschlusskriterien (Auswahl): keine berichtet	Baseline Patientencharakteristika: Alter 76 Jahre, Männer 65% Angina pectoris/ Woche (Nitrat vs Kalziumkanalblocker): nicht berichtet (u.a. Angabe postprandialer RR-Schwankungen) <i>authors conclusion: We have shown that most elderly patients with impaired diastolic function can be treated safely with nicardipine for coronary artery disease without fear of exacerbating or precipitating postprandial hypotension.</i>		OCEBM: 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unab-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
cardial infarction. In: Am. J. Cardiol. 75 (4), S. 291–293.				hängiges, verblindetes Komitee - Abbruch der Studienmedikation: kein Patient - Sponsoring: nicht berichtet
Krepp HP. Evaluation of the antianginal and anti-ischemic efficacy of slow-release isosorbide-5-mononitrate capsules, bupranolol and their combination, in patients with chronic stable angina pectoris. Cardiology 1991; 79(2 Suppl):14–8.	Studientyp: RCT Follow-up: 12 Tage Monotherapie + 12 Tage Kombination Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu 25mg Isosorbide-5-Mononitrat (IS-5-MN), Bupranolol 50mg oder ihrer Kombination Population: 30 Patienten Einschlusskriterien: - stabile AP Ausschlusskriterien (Auswahl): - nicht berichtet	Baseline Patientencharakteristika: Alter 58 Jahre, Männer 60% Angina pectoris/ Woche (Vorher-Nachher-Vergleich): Isosorbide-5-Mononitrat (IS-5-MN): $14 \pm 5 >> 3 \pm 2$ (Reduktion um 78%) Bupranolol 50mg: $16 \pm 6 >> 8 \pm 6$ (Reduktion um 52%) Laut Publikation signifikant größerer Effekt von IS-5-MN. <i>authors conclusion: Sustained-release IS-5-MN exerts a significant increase in exercise tolerance for at least 16h after dosing, in monotherapy as well as in combined therapy with beta-blocker. The efficacy during the prolonged therapy over 12 days was without attenuation.</i>		OCEBM: 3 (RCT mit schwerwiegenden methodischen Mängeln) SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: Details nicht beschrieben - Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Angabe eines prädefinierten primären Endpunktes - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika der beiden Gruppen nicht beschrieben - Abbruch der Studienmedikation: nicht beschrieben - keine Aussage zur Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse - Sponsoring: nicht berichtet

Anhang 9.6 Weitere Maßnahmen

Anhang 9.6.1 Gripeschutzimpfung (Empfehlung 7-20)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med 2018; 378(4):345–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365305 .	Studientyp: self-controlled case-series Ort: Ontario Einschlusskriterien: - Test auf respiratorische Virusinfektion zwischen 05/2009 und 05/2014 (Flu and Other Respiratory Viruses Research Cohort) - Hospitalisierung auf Grund eines Myokardinfarkts zwischen 05/2008 und 05/2015 (Discharge Abstract Database of the Canadian Institute for Health Information) - Alter mindestens 35 Jahre Eingeschlossene Fälle: 364 (bei ca. 20000 positiven Influenzatests) Methode: The laboratory and hospitalization data were linked at the individual level with the use of unique encoded identifiers. primärer Endpunkt: incidence ratio for hospitalizations for acute myocardial infarction during the risk interval as compared with the control interval	Baseline Patientencharakteristika: Alter 77 Jahre, Männer 52%, Z.n. Myokardinfarkt 24% Impfung gegen Influenza 31% primärer Endpunkt: risk interval: 20 (20 pro Woche) control interval: 344 (3,3 pro Woche) Incidence ratio 6,05, 95%CI 3,86-9,50 The results were robust in sensitivity analyses in which adjustment was made for calendar month, the control interval was limited in various ways, cases with respiratory specimens obtained during admission were included, and different induction periods before exposure were used. The alternative exposures that we studied (i.e., RSV, other respiratory viruses, and illness with no respiratory virus identified) were also associated with a significantly higher incidence of acute myocardial infarction, but the incidence ratio point estimates were lower than the incidence ratio point estimate for influenza. <i>authors conclusion: We found a significant association between respiratory infections, especially influenza, and acute myocardial infarction.</i>	The date the respiratory specimen was obtained served as the index date for defining the exposure (laboratory-confirmed influenza infection) because the date of symptom onset was generally not available. "risk interval": the first 7 days after respiratory specimen collection "control interval": 1 year before and 1 year after the risk interval.	OCEBM: 4 - Sponsoring: Canadian Institutes of Health Research, Public Health Ontario, Institute for Clinical Evaluative Sciences

Anhang 9.6.2 Alternative Therapien (Empfehlung 7-21)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Adams, P.; Benett, I.; Carver, K.; Cunningham, W.; Jones, J. et al. (2013): MI. Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations (NICE Clinical Guideline, 48). RefID 25428	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 03/2013 Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: >75% mit <u>Z.n. Myokardinfarkt</u> - Intervention: Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Margarine) und Omega-3-Kapseln - Kontrolle: Placebo - Follow-up: mindestens 6 Monate Ausschlusskriterien bezüglich Population: >30% mit Herzinsuffizienz Patienten mit ICD Endpunkte: Mortalität, Lebensqualität, Re-Infarkt, Revaskularisation, Apoplex Body of Evidence: 6 RCT	'Effektivität (Omega-3-Fettsäuren vs Kontrolle) Mortalität: 7,1% vs 7,6%, HR 0,93, 95%CI 0,82-1,05, GRADE Low (S.67) (nicht signifikant auch bei Stratifizierung nach Margarine vs Kapseln) Reinfarkt: nicht signifikant (S.70) Revaskularisation: nicht signifikant (S.70)		'OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 9/11 y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y-y - doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet - kein Einschluss grauer Literatur

Anhang 10 Kapitel 8 Revaskularisationstherapie – Recherchestrategien

PICO Frage

Population: Patienten mit einer stenosierenden KHK z. B. nach einem nicht-invasiven Ischämie-Nachweis beim symptomatischen Patienten (Angina pectoris oder Äquivalent)

Intervention:

- Optimale medikamentöse Therapie oder optimale konservative Therapie
- PCI
- Bypass-OP

Comparison

Jeweils gegenseitig, nur vergleichende Studien

Outcome:

- Prognose
- Symptomatik
- Lebensqualität

Publicationtype: aggregierte Evidenz

Zeitraum: 01/2009 - 02/2014

Für den Vergleich PCI vs. Bypass-OP wurde die Population auf folgende Subgruppen eingeschränkt:

- Koronare Eingefäßerkrankung: Isolierte Stenose des RIVA
- Mehrgefäßerkrankung
- Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus
- Hauptstammstenose

Recherchestrategie

Die Recherche wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) am 20. bzw. 24. Februar 2014 durchgeführt:

Suchstrategie in Medline (www.pubmed.org) am 24. Februar 2014:

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	#6 AND #7, Limits: Publication Date from 2009/01/01 – AGGREGIERTE EVIDENZ	303
#8	#6 AND #7	625
#7	Systematic[sb]	223297
#6	#1 AND #5	12766
#5	((#2 AND #3) OR (#3 AND #4) OR (#2 AND #4))	26274
#4	"Conservative therapy"[TW] OR "Medical therapy"[TW] OR "Antihypertensive Agents"[Mesh] OR "Antihypertensive agent*"[TW] OR "Calcium channel blocker"[TW] OR "Calcium channel blockers"[TW] OR "ACE-Inhibitor"[TW] OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors"[TW] OR Betablocker[TW] OR Betablockers[TW] OR Beta-blocker[TW] OR Beta-blockers[TW] OR "Beta blocker"[TW] OR "Beta blockers"[TW] OR Sartan[TW] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH Terms] OR "anti-platelet"[TW] OR "antiplatelet"[TW] OR Aspirin[TW] OR clopidogrel[TW] OR "Nitric oxide donors"[MeSH Terms] OR "Nitroglycerin"[TW] OR "Hypolipidemic Agents"[Mesh:noexp] OR "Anticholesteremic Agents"[Mesh] OR "Lipid-lowering"[TW] OR "Lipid lowering"[TW] OR "Statin"[TW] OR "Statins"[TW] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR "exercise"[MeSH Terms]	421982
#3	"stents"[MeSH Major Topic] OR ((eluting[tiab] OR drug[tiab] OR coated[tiab] OR "drug-coated"[tiab] OR "bare metal*"[tiab] OR "bare-metal*"[tiab] OR sirolimus[tiab] OR tax-	123172

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	us[tiab] AND (stent[tiab] OR stents[tiab] OR stenting[tiab] OR stented[tiab]) OR (bms[tiab] OR des[tiab]) OR "catheterization"[MeSH Major Topic:noexp] OR "angioplasty"[MeSH Major Topic:noexp] OR "angioplasty, balloon"[MeSH Major Topic:noexp] OR "angioplasty, balloon, coronary"[MeSH Major Topic:noexp] OR ((transluminal[tiab] OR arterial[tiab] OR balloon[tiab]) AND (dilation*[tiab] OR angioplast*[tiab])) OR (pci[tiab] OR (percutaneous[tiab] AND coronary[tiab] AND angioplast*[tiab]))	
#2	Coronary Artery Bypass[MeSH Major Topic] OR ((artery[tiab] OR coronary[tiab] OR aortocoronary[tiab] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab]) AND (bypass*[tiab] OR grafting[tiab])) OR (beating[tiab] AND heart[tiab] AND (bypass*[tiab] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab])) OR (off AND pump[tiab]) OR "off-pump"[tiab] OR (internal[tiab] AND mammary[tiab] AND coronary[tiab] AND artery[tiab] AND anastomos*[tiab]) OR (acb[tiab] OR cabg[tiab])	97350
#1	"Angina Pectoris"[MeSH] OR "stable Angina"[TW] OR "Angina pectoris"[TW] OR "Myocardial ischemia"[TW] OR "Coronary disease"[MeSH] OR "Atherosclerosis, Coronary"[TW] OR ("Non-acute"[TW] AND "Coronary disease"[TW]) OR ("Non acute"[TW] AND "Coronary disease"[TW]) OR "Arteriosclerosis, Coronary"[TW] OR "CAD"[TW] OR "CHD"[TW] OR "Coronary stenosis"[TW] OR "Coronary stenoses"[TW]	265229

Anzahl der Treffer: 303

Suchstrategie in den Datenbanken der Cochrane Library (20. Februar 2014)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	(#1 AND #5), from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations	41
#6	#1 AND #5	2064
#5	((#2 AND #3) OR (#3 AND #4) OR (#2 AND #4))	5903
#4	"Conservative therapy" OR "Medical therapy" OR "Antihypertensive Agents" OR "Anti-hypertensive agent*" OR "Calcium channel blocker" OR "Calcium channel blockers" OR "ACE-Inhibitor" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR Betablocker OR Betablockers OR Beta-blocker OR Beta-blockers OR "Beta blocker" OR "Beta blockers" OR Sartan OR "Platelet Aggregation Inhibitors" OR "anti-platelet" OR "antiplatelet" OR Aspirin OR clopidogrel OR "Nitric oxide donors" OR "Nitroglycerin" OR "Hypolipidemic Agents" OR "Anticholesteremic Agents" OR "Lipid-lowering" OR "Lipid lowering" OR "Statin" OR "Statins" OR "exercise therapy" OR "exercise":ti,ab,kw	72717
#3	"stents" OR ((eluting OR drug OR coated OR "drug-coated" OR "bare metal*" OR "bare-metal*" OR sirolimus OR taxus) AND (stent OR stents OR stenting OR stented)) OR (bms OR des) OR "catheterization" OR "angioplasty" OR "angioplasty, balloon" OR "angioplasty, balloon, coronary" OR ((transluminal OR arterial OR balloon) AND (dilation* OR angioplast*)) OR (pci OR (percutaneous AND coronary AND angioplast*)):ti,ab,kw	16021
#2	Coronary Artery Bypass OR ((artery OR coronary OR aortocoronary OR surgery OR surgical) AND (bypass* OR grafting)) OR (beating AND heart AND (bypass* OR surgery OR surgical)) OR (off AND pump) OR "off-pump" OR (internal AND mammary AND coronary AND artery AND anastomos*) OR (acb OR cabg):ti,ab,kw	12903
#1	"Angina Pectoris" OR "stable Angina" OR "Angina pectoris" OR "Myocardial ischemia" OR "Coronary disease" OR "Atherosclerosis, Coronary" OR ("Non-acute" AND "Coronary disease") OR ("Non acute" AND "Coronary disease") OR "Arteriosclerosis, Coronary" OR "CAD" OR "CHD" OR "Coronary stenosis" OR "Coronary stenoses":ti,ab,kw	15772

Anzahl der Treffer: 41

- Cochrane Database of Systematic Reviews (7)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (27)
- Cochrane Methodology Register (0)
- Health Technology Assessment Database (2)
- NHS Economic Evaluation Database (5)

Dublettenabgleich:

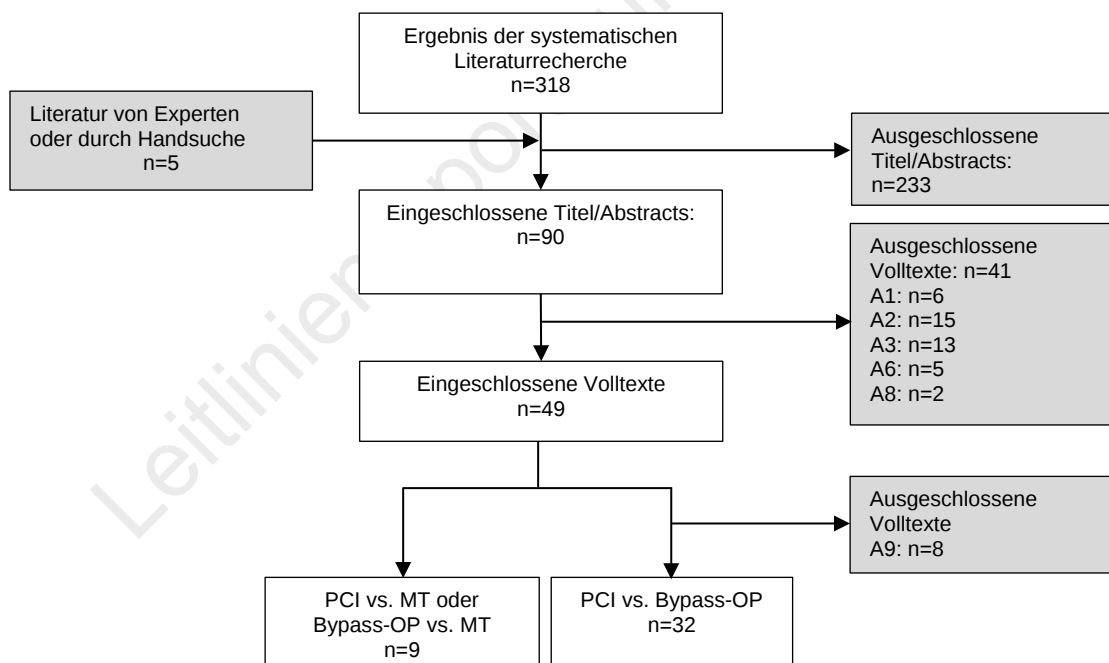
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Treffer	303	41	344
relevante Treffer	303	15	318

Anzahl der ausgeschlossenen Dubletten: 26

Ein- und Ausschlusskriterien

E1:	Systematischer Review (aus RCTs und/oder prospektiven Kohortenstudien) (wahrscheinlich) passend zu Fragestellung
A1:	andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
A2:	anderer Publikationstyp (z. B. Fallberichte, Fall-Kontroll-Studien, Editorial u. ä.) als a priori für die Fragestellung definiert (hier: Systematischer Review)
A3:	unsystematischer Review oder Review ohne Einschluss von RCT und/ oder prospektiven Kohortenstudien
A4:	retrospektive Kohortenstudie
A5:	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
A6:	Sonstiges (z. B. Sprache, Publikation außerhalb des Suchzeitraums etc.)
A7:	nicht vergleichend
A8:	Leitlinien
A9:	für vergleichende Studien PCI vs. Bypass-OP: andere Population als Koronare Eingefäßerkrankung: Isolierte Stenose des RIVA, Mehrgefäßerkrankung (bei Menschen mit Diabetes mellitus), Hauptstammstenose

Flowchart



Anhang 11 Kapitel 8 Revaskularisationstherapie – Evidenztabelle

Anhang 11.1 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation (PCI + MT oder Bypass-OP + MT vs. MT)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Bangalore S, Purasani S, Kumar S, Bago PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. Circulation 2013;127(7):769-81 PM:23325526, DOI: CIRCULATIONAHA.112.131961 [pii];10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961 [doi].	Pubmed, EMBASE, Cochrane till 10/2012 Inclusion criteria: - RCT comparing PCI vs. OMT - RCT reporting outcome of MI Exclusion criteria: - pts within 1 week of ACS	12 RCT, n=8070 patients - spontaneous nonprocedural MI: IRR 0,76 (0,58-0,99) - procedural MI: IRR 4,17 (2,53-6,88) - MI: IRR 0,96 (0,74-1,21) - all-cause mortality: IRR 0,88 (0,75-1,03) - CV mortality: 0,70 (0,44-1,09) Conclusion: PCI compared with OMT was associated with a reduction (CI: 0,58-0,99!) in the risk of spontaneous non-procedure related MI at the risk of procedural MI with no difference for total MI.	- majority of trials: angioplasty without stenting - significance for spontaneous MI based on an 95% CI: 0,58-0,99 (!), subgroupanalysis for stents and no stents both not significant - systematic literature search conducted (search strategy documented) - sensitivity analysis conducted - publication bias assessed (funnel plot) - quality of studies assessed - study characteristics described - Disclosure (none) reported	ACME1, ACME-2, ALKK, AVERT, BARI 2D, DEFER, COURAGE, JSAP, MASS I, MASS II; RITA-2; SWISSI II	1+
Purasani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(4):476-90 PM:22872053, DOI: CIRCINTERVENTIONS.112.970954 [pii];10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954 [doi].	RCT searched till 01/2012 in PubMed, EMBASE, CENTRAL and Web of Science, Inclusion criteria: - stable CAD pts - comparing PCI to OMT - reporting at least 1 of the outcomes: all-cause mortality, CV death, nonfatal MI, revascularization, freedom from angina	12 RCT, n=7182 patients PCI vs. OMT all-cause mortality: RR: 0,85 (0,71-1,01) cardiac death: RR 0,71 (0,47-1,06) nonfatal MI: RR 0,93 (0,70-1,24) revascularization: RR 0,93 (0,76-1,14) freedom from angina: RR 1,20 (1,06-1,37), I2: 76% Conclusion: PCI compared to OMT: no reduction of risk of mortality, CV-death, nonfatal MI or repeated revascularization; PCI provided a greater angina relief than OMT	- Systematic literature search conducted (search strategy documented) - Flow diagram documenting literature selection (incl. reason for exclusion) - study characteristics described - Quality of studies assessed, but not documented for individual studies - publication bias assessed (funnelplot) - sensitivity analysis conducted - Disclosure reported: none - variation in PCI (few using DES, e.g. BARI-2D) and medical therapy - considerable heterogeneity in most analysis	ACME-1 1992, ACME-2 1997, ALKK 2003, AVERT 1999, BARI-2D 2009, COURAGE 2007, DEFER 2001, JSAP 2008, MASS I 1995, MASS II 2004, RITA-2 1997, RITA-2 1997, SWISS-2 2007	1+
Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with	RCT searched in Medline from 1970 till 09/2011	8 RCTs, n=7229 pts PCI vs. MT:	- systematic literature search (search terms included), search	TOAT 2002, Hambrecht et al 2004,	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(4):312-9 PM:22371919, DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1484 [doi].	Inclusion criteria: - minimum follow-up: 1 year - PCI+OMT vs. OMT - pts with stable CAD - individual outcomes of death and nonfatal MI - stent implantation $\geq$ 50 % of PCI procedures	Death : OR: 0,98 (0,83-1,15) nonfatal MI: OR: 1,12 (0,93-1,34) unplanned revascularization: OR: 0,78 (0,57-1,06), I ² : 82% persistent angina: OR: 0,79 (0,60-1,05), I ² : 58% Conclusion: no benefit for PCI vs. MT for death, nonfatal MI, unplanned Revascularization or angina	strategy not documented - study quality assessed with Jadad-score - funnel plot and Egger's test to assess publication bias - study characteristics described - sensitivity analysis conducted - disclosure (none) and funding (California Health Care Foundation, Parsemus Foundation) reported	DECOPI 2004, OAT 2006, MASS II 2007, COURAGE 2007, JSAP 2008, BARI 2D 2009	
Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. Can J Cardiol 2013;29(4):472-82 PM:23010084, DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010 [doi].	RCTs searched in Medline 1950-11/2011, EMBASE (1980-11/2011, Cochrane (1993- 11/2011) Inclusion criteria: - RCT assessing the effect of PCI (BMS, DES, angioplasty) compared with MT alone - pts $\geq$ 18 years with stable angina Exclusion criteria: - studies including pts with unstable pattern of angina - studies including pts with silent ischemia, unstable angina or recent MI ($\leq$ 1 months before randomization) - studies solely comparing CABG with MT	10 RCTs, n=6752 patients PCI vs. MT: All-cause mortality: RR 0,97 (0,84-1,12) cardiovascular mortality: RR 0,91 (0,70-1,17) MI: RR 1,09 (0,92-1,29) Angina relief: RR 1,10 (0,97-1,26), I ² : 85% Conclusion: PCI was not associated with reductions in all-cause or CV mortality, MI or angina relief	- prespecified protocol - study selection (flow chart, 2 independent reviewers) - study characteristics described - study quality assessed (GRADE) - sensitivity analysis conducted - publication bias assessed: funnel plot - CoI reported (none)	ACME 1, ACME 2, MASS, Bech et al, RITA-2, TIME, Hambrecht et al, MASS-2, COURAGE, JSAP, BARI 2D	1++
Wijeysundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. Ann Intern Med 2010;152(6):370-9 PM:20231568, DOI: 10.152/6/370 [pii];10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007 [doi].	Search in Pubmed (1950-09/2009), Embase (1980-06/2009) and Cochrane (1993-06/2009) Inclusion criteria: - RCT enrolling pts with stable CAD - compared PCI with MT - pts with stable CAD (including pts with recent ACS stabilized for $\geq$ 1 week and pts with minimal or no angina with stable CAD)	14 RCT, n=7818 patients angina OR (PCI vs. MT) 1,69 (1,24-2,30), I ² : 73% Conclusion: PCI associated with greater freedom of angina compared to MT ; angina relief associated with PCI was predominantly restricted to older trials	- prespecified protocol - systematic literature search (search terms documented, search strategy not documented) - study selection documented (flow chart) - study characteristics described - study quality assessed and documented - exclusion of subgroup analyses - only few studies for DES-PCI - sensitivity analysis conducted - CoI reported, funded by Canadian Institute of Health Research	ACME 1997, ACME 1998, MASS 1995, MASS 1999, TOPS 1992, RITA-2 1997, RITA-2 2003, AVERT 1999, Dakik et al 1998, SWISSI II 2007, ALKK 2003, Beche t al 2001, Pijls et al 2007, MASS II 2004, MASS II 2007, Hambrecht et al 2004, DECOPI 2004, COURAGE 2007, OAT 2006	1++

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Gorenoi V, Schonermark MP, Hagen A. Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris. GMS Health Technol Assess 2011;7:Doc07 PM:22205918, DOI: 10.3205/hta000098 [doi];hta000098 [pii].	Search in multiple databases including medline, cochrane, embase 2004-2010 Inclusion criteria: - population: stable angina pectoris - intervention: PCI+MT vs. MT - outcome: angina pectoris symptomatik, mortality, MI, stroke, HF, QoL - RCT or systematic review of RCT	(7 systematic reviews → considered as having a low applicability, because they combined studies of different recruitment periods) 3 RCT mortality: RR 1,00 (0,85-1,17) cardiac mortality: RR 1,09 (0,87-1,38) MI: RR: 1,16 (0,99-1,36) death or MI: RR 1,10 (0,98-1,23) stroke: RR 1,09 (0,76-1,56) Angina pectoris (1 year): RR 0,80 (0,73-0,89) Angina pectoris (3 year): RR 0,83 (0,72-0,96) Angina pectoris (5 year): RR 0,94 (0,75-1,18) Reva (5 year): RR 0,73 (0,57-0,93), I2: 76% Conclusion: the routine use of PCI in addition to optimal medical therapy in patients with stable AP can be recommended for the reduction in the proportion of patients with AP attacks after one and after three years. The recommendation degree is weak based on moderate strength of evidence and applicability of the results. Reduction in the rates of death, myocardial infarction, stroke and severe heart failure is not to be expected. Otherwise, PCI is to be performed in patients with refractory or progressing AP despite of optimal medical therapy use; in this case PCI use is to be expected in five years in approximately 27% to 30% of patients.	- publication bias assessed - systematic literature search (search strategy documented) - quality of studies assessed - excluded RCT s did not comply with the criteria for MT - selection of literature documented - Study characteristics described - publication bias assessed - Col declared to DIMDI, but not published	RCT: COURAGE, OAT, BARI-2D	1+
Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. Am J Med 2009;122(2):152-61 PM:19185092, DOI: S0002-9343(08)00955-8 [pii];10.1016/j.amjmed.2008.07.027 [doi].	Search in Pubmed (1977-2008) and Cochrane Inclusion criteria: - prospective studies coronary revascularization vs. medical treatment - stable coronary disease - outcome: death or nonfatal myocard infarction - minimum follow-up of 1 year Exclusion criteria:	28 studies, n=13121 pts CABG/PCI vs. MT mortality: OR 0,74 (0,63-0,84), I2<15% Subgroup CABG vs. MT mortality: 0,62 (0,55-0,77) Subgroup PCI vs MT mortality: 0,82 (0,68-0,99) Conclusion: Revascularization by CABG or PCI is associated with significant improved survival	- systematic literature search ("search terms included..") - study selection not described - study quality not assessed - publication bias assessed (funnel plot not shown) - study characteristics described (different enrollment criteria in included studies) - Col/funding not stated	CABG: Mathur and Guinn, Kloster et al, ECSS, Norris et al, CASS, VA Cooperative Study, MASS I (CABG), MASS II (CABG) PCI: ACME-1, TOPS, Sievers et al, MASS I (PCI), ACME-2, RITA-2, Dakik et al, Horie et	1 (+)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
	-pts with ACS			al, AVERT, Bech et al, TOAT, ALKK, MASS II (PCI), Hambrecht et al, DECOPI, OAT, COURAGE, SWISSI-II Mixed: DANAMI, ACIP, TIME, INSPIRE	
Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown DL. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med 2014;174(2):232-40 PM:24296791, DOI: 1783047 [pii];10.1001/jamainternmed.2013.12855 [doi].	RCTs searched between 01/01/1970 and 01/11/2012 in Medline, Cochrane and Pubmed and handsearch Inclusion criteria : - prospective randomized trials of PCI+MT vs. MT alone in pts with stable CAD with the individual outcomes death and non-fatal MI reported. - stent implantation in 50% of PCI procedures and statin medication in 50% in both arms required - abnormal FFR or myocardial ischemia documented prior to randomization Exclusion criteria: - stable pts following completed MI - comparison MT with any form of revascularization	5 RCT, n=5286 patients Main Outcomes of PCI +MT vs. MT: - death: OR: 0.90 (95% CI 0.71-1.16, p=0.42), I2: 0 (p=0.80) - nonfatal MI: OR: 1.24 (95% CI 0.99-1.56, p=0.06), I2: 0 (p=0.97) - unplanned revascularization: OR: 0.64 (95% CI 0.35-1.17, p=0.14), I2: 90%(p>0.001) - Angina OR: 0.91 (95% CI 0.57-1.44, p=0.67), I2: 72%(p=0.007) Conclusion: pts with stable CAD and objectively documented myocardial ischemia: PCI+MT was not associated with a reduction in death, nonfatal MI, unplanned revascularization or angina	- Systematic literature search (search terms named, search strategy not documented) for RCT - Flow diagram documenting literature selection (incl. reason for exclusion) - Methodological quality of included studies assessed with Jadad-score and documented - funnel plot, publication bias assessed - Conflict of interest declared - funding not declared - meta-analysis conducted of summary statistics - substantial heterogeneity for unplanned revascularization and angina reported --> random effect model	Hueb et al 2007 (MASS II) Hambrecht et al 2004 Boden et al 2007 (COURAGE) Frye et al 2009 (BARI 2D) De Bruyne et al 2012 (FAME 2)	1+
Yusuf S et al Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass graft Surgery Trialist Collaboration Lancet 1994	sought for trials with stable CHD pts (stable angina not severe enough to necessitate surgery on grounds of symptoms alone, or myocardial infarction) randomized for MT or CABG - collaboration of principal investigators and collection of data with standard forms and and if possible specific definitions.	7 RCT, n=2649 CABG vs. MT - 5y mortality: OR 0,61 (95% CI: 0,48-0,77, p<0,0001) - 7y mortality: OR: 0,68 (95 % CI: 0,56-0,83, p<0,001) - 10y mortality: OR: 0,83 (95% CI: 0,83 (0,70-0,98, p=0.03) - CV mortality gave almost identical results (not documented) Conclusion: a routine early surgery improves	- individual patient data - prespecified methods - no systematic literature conducted (or not described) - definitions/conventions to transform data described - subgroup analyses conducted - sensitivity analyses conducted - CoI not reported/ funded VA Co-operatives Studies Program	VA, European, CASS, Texas, Oregon, New Zealand (2)	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
		survival over a policy of initial medical therapy (with delayed surgery for advanced symptoms). benefits especially in pts with more extensive coronary disease or ischaemia and in those who have clinical or angiographic features indicating high or moderate risk. In pts at low risk of death the effect on survival is small and data are insufficient to indicate whether lives are prolonged or shortened			

Anhang 11.2 Koronare Eingefäßerkrankung - Isolierte Stenose des RIVA (PCI vs. Bypass-OP)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Aziz O et al. Meta-analysis of minimally invasive internal Thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery BMJ 2007	Systematic literature search using Embase, Medline, Cochrane Library, Google Scholar and HTA-databases between 1996 and 2006 Inclusion criteria: - to compare minimally invasive internal thoracic artery bypass with transluminal stenting for isolated lesions of the left anterior descending artery -include a patient group undergoing the procedure as a primary intervention -report on at least one outcome of interest -contain a previously unreported patient group Exclusion criteria: -primary intervention strategy could not be defined -outcomes of interest were not reported or it was impossible to calculate these from the published results.	12 studies reporting results from 8 groups Follow-up: 9 to 92 months, no of pts PCI (n=1288), CABG (n=644) PCI vs. CABG: Mortality at maximum follow-up: OR: 0,63 (95% CI: 0,16-2,40) MACCE at maximum follow-up: OR 2.86 (95% CI: 1.62 to 5.08) Postoperative MI (within 30 days): OR: 1,30 (95% CI: 0,51-3,32) MI at maximum follow-up: OR: 0,75 (95% CI: 0,27-2,10) Post procedure stroke or TIA: OR: 2,52 (95% CI: 0,48-13,20) Repeat revascularisation at maximum follow-up: OR 4.55 (95% CI: 2.47 to 8.37) Recurrence of angina: OR 2.62 (95% CI: 1.32 to 5.21) Conclusion: Minimally invasive left internal thoracic artery bypass for isolated lesions of the left anterior descending artery resulted in fewer complications in the mid-term compared with percutaneous transluminal coronary artery stenting.	Systematic literature search conducted - no flow chart regarding literature selection - study characteristics described - study quality not assessed - definitions for outcomes provided - heterogeneity assessed - funnel plot to assess publication bias -sensitivity analysis conducted - CoI (none) declared	Prospective, randomized: Cisowski 2002, Diegeler 2002, Drenth 2002, Reeves 2004, Hong 2005, Kim 2005 Prospective, non-randomized: Shirai 2004 Retrospective: Iakovou 2002	1+
Kapoor JR et al. Isolated Disease of the Prox-	Systematic literature search from 1966-2006 in Medline, Embase	17 articles representing 9 RCTs	- most studies conducted in Europe, mostly single-site studies; mean age:	AMIST (Reeves et al 2004), Groningen	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
imal Anterior Descending Artery JACC cardiovascular Interventions 2008	and Cochrane Inclusion criteria: - RCT - PCI vs. CABG - single vessel proximal LAD	Follow-up: 1-5 years, no of pts PCI (n=633), CABG (n=577) CABG vs. PCI: Survival (30 days): risk difference: 0,3 % (95% CI: -0,9% - 1,4%, p=0,661), also no differences in long-term survival: 1year or 5 years Stroke: risk difference: 0,2 % (95% CI: -1,2 % - 1,6 %) Revascularization (1 year): risk difference: 14,4% (95% CI: -6,1% - 22,6%, p<0,001) Revascularization (5 years): risk difference: 26,7 % (95% CI: 20,1 % - 33,3 %) Conclusion: The combined comparative evidence on PCI and CABG for isolated LAD disease suggests that because there is no significant difference in mortality, other factors such as patient preference or hospital or provider experience as well as anatomic variables (LAD diameter, lesion length, side branch involvement, ostial disease, calcification, and so on) should weigh heavily in the treatment decision.	53-63; 20% diabetes; low prevalence of HF - very differing techniques included , e.g. PCI: Balloon angioplasty, BMS, DES - systematic literature search - flow chart (number and reason for exclusion specified), 2 independent reviewer - study characteristics described - study quality assessed using CONSORT (good/fair/poor); 7/9 good quality - heterogeneity assessed - funnel plot to assess publication bias (not documented) - sensitivity analysis conducted - meta-analyses based on an AHRQ-report conducted by Bravata et al Stanford UCSF Evidence-Based Practice Centre	(Drenth DG et al JACC 2002, Eur J Cardiothorac Surg 2004, Eur J Cardiothorac Surg 2002, Am J Cardiol 2004), Lausanne (Goy JJ et al Lancet 1994, Goy et al Circulation 1999), Leipzig (Diegler et al NEJM 2002, Diegler et al Eur J Cardiothorac Surg 2000, Thiele et al Circulation 2005), MASS (Hueb et al JACC 1995, Hueb et al Circulation 1999), Poland (Cisowski et al Ann Thorac Surg 2002, Cisowski et al Kardiolog 2004), Seoul-Hong (Hong SL et al Catheter Cardio-vasc Interv 2005), Seoul-Kim (Kim et al Int J Cardiol 2005), SIMA (Goy et al Mayo Clin Proc 2000)	

Anhang 11.3 Mehrgefäßerkrankung (PCI vs. Bypass-OP)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Sipahi et al: Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting	systematic literature search till 12/2012 in PubMed Medline, Scopus (covering Medline, Embase and several other Databases) and Cochrane Exclusion criteria: - not randomized - did not have a dedicated CABG and PCI arm	6 RCT Follow-up: 1 - 6 year (weighted average: 4,1 year) no of pts: n=3023 (CABG) vs. n=3032 (PCI) CABG vs. PCI: Mortality: RR 0,73 (95 % CI: 0,62-0,86, p<0,001) MI: RR 0,58 (95 % CI: 0,48-0,72, p<0,001) Stroke: RR 1,36 (95 % CI: 0,99-1,86, p=0,06) Repeat Revascularization: RR 0,29 (95 % CI: 0,21-0,41,	- systematic literature search - flow diagram (2 independent reviewer, reasons and no of excluded studies documented) - study characteristics described - funnel plots/Begg-Rank correlation: no publication bias - sensitivity analysis conducted: stable results with one-study out ruling	ARTS, MASS II, CARDIS, SYNTAX multivessel, SoS, FREEDOM	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
and stenting era. JAMA Internal Med 2014; 174(2): 223-230	- did not report outcomes in MVD pts - follow-up < 1year - did not use at least 1 arterial graft in at least 90% of CABG pts - did not use stents in at least 70% of PCI pts	p<0,001, I2: 76% MACCE: RR 0,61 (95 % CI: 0,54-0,68, p<0,001) Conclusion: CABG in comparison with PCI leads to a 27 % reduction in long-term all-cause mortality and a 42 % reduction in MIs. Benefits were observed for diabetics as well as non-diabetics and BMS as well as DES. CABG should be the preferred revascularization method for most pts with multivessel CAD.	method - no prespecified protocol - studies with BMS stents included - CoI (none) reported		
Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Fiorani B, Di Nucci GD, Sinatra R. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(4):611-5 PM:19394857, DOI: S1010-7940(09)00256-5 [pii];10.1016/j.ejcts.2009.03.012 [doi].	Retrospective observational studies searched till 12/2008 in PubMed and Ovid Inclusion criteria: - comparing PCI-DES and CABG Exclusion criteria: - comparison of PCI-DES with historical CABG	9 observational studies Follow-up: 1-2,5 years n=13540 (DES-PCI) vs. n=10738 (CABG) Death, MI, cerebrovascular accidents: HR=0,94 (0,72-1,22, p=0,66) Repeat revascularization: HR: 4,06 (2,64-6,24, p<0,001) MACCE HR: 1,86 (1,36-2,54, p<0,001)	- study quality not assessed - study selection not described - publication bias assessed (Begg and Mazumdar rank correlation) - no sensitivity analyses conducted - only observational studies	Javadi A et al Circulation 2007; Briguori C et al Am J Cardiol 2007; Park DW et al Circulation 2008; Hannan EL et al N Engl J Med 2008; Yang ZK et al J Interv Cardiol 2007; Lee MS et al Int J Cardiol 2007; Yang JH et al Ann Thorac Surg 2008; Varani E et al J Invasive Cardiol 2007; Tarantini G et al Catheter Cardiovasc Interv 2009;	1 (+)
Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA 2013;310(19):2086-95 PM:24240936, DOI: 1779540 [pii];10.1001/jama.2013.281718 [doi].	RCTs searched between 01/01/2007 and 20/06/2013 in OvidSP Medline, Embase and Cochrane Exclusion criteria : - more recent publication available (except SYNTAX-Study) - No comparison of CABG and PCI - non-randomized comparison and/or commentaries - unstable ischemic disease - single-vessel disease	5 RCT and 1 meta-analysis. Follow-up: 1-10 years; no of patients: n=2514 (CABG) vs. n=2511 (PCI); mortality: 3-26% (CABG) vs. 4-29% (PCI) ; repeated revascularization: 6-20% (CABG) vs. 14-77% (PCI); MACCE: 11%-29%(CABG) vs. 14-44% (PCI); 1 meta-analysis involving 15193 patients reported higher all-cause mortality in PCI Conclusion: although number of diseased vessels is important, anatomical complexity may be more important in determining optimal treatment; PCI being reasonable for lower, CABG for higher SYNTAX. Recommendation: (1) heart team weighing SYNTAX and comorbidities; (2) 3-vessel and SYNTAX > 22 : CABG preferred; (3) 3-vessel and SYNTAX ≤ 22: CABG and PCI with equivalent outcome; (4) 2-vessel involving	- Systematic literature search (search strategy documented) for RCT - Additional Systematic search for the most recent meta-analysis and selective search for guidelines for the different subgroups - Flow diagram documenting literature selection (incl. reason for exclusion) - Methodological quality of included studies assessed with Jadad-score and documented - no funnel plot, publication bias not assessed - Conflict of interest declared	BARI Investigators 2007 Booth et al 2008 (SOS) Hueb et al 2010 (MASS II) Serruys et al 2009 (SYNTAX) Mohr et al 2013 (SYNTAX)	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
		proximal left anterior descending: CABG and PCI reasonable; uncomplicated left anterior descending lesion: PCI; complex lesion: CABG ; Syntax>22: CABG better long-term outcomes than PCI, barring excessive pre-operative risk factors	- non-industrial funding - No meta-analysis conducted		
Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T. Drug-eluting stents increase late mortality compared with coronary artery bypass grafting in triple-vessel disease: a meta-analysis of randomized controlled and risk-adjusted observational studies. Int J Cardiol 2012;159(3):230-3 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664367 , DOI: S0167-5273(12)00660-2 [pii];10.1016/j.ijcard.2012.05.046.	RCT and risk-adjusted observational studies searched till 01/2012 in Medline, Embase, Cochrane inclusion criteria: - prospective RCT or risk-adjusted observational comparative study - patients with exclusive 3VD (not including 2VD); - patients were assigned to DES versus CABG; - main outcomes included all-cause mortality (not unadjusted but adjusted mortality in case of observational studies).	1 RCT, 8 risk-adjusted observational studies (2 prospective, 6 retrospective) Follow-up: 1-5 years n = 15193, n=5150 (PCI) vs. n=10043 (CABG) all-cause mortality: HR 1.38 (1.20-1.59), Conclusion: based on a meta-analysis of 1 RCT and 8 risk-adjusted observational comparative studies, CABG compared with DES is likely effective in prevention of all-cause mortality in patients with exclusive 3VD. Because mortality reduction must imply greater clinical benefit among these patients, CABG rather than DES should be considered.	- ONLY 3-vessel - Search terms , no search strategy documented - study selection only partly described (1 study excluded because of no mortality data) - study characteristics described - study quality not assessed - publication bias assessed (funnel plot) - sensitivity analyses conducted - funding (none) and Col (none) declared	Ashrith G et al Am J Cardiol 2010; Hannan EL et al N Engl J Med 2008; Javadi A et al Circulation 2007; Li Y et al Circulation 2009; Wang ZJ et al Circ J 2009; Yan Q Circ J 2009; Park DW et al J Am Coll Cardiol 2011; Kappetein AP et al Eur Heart J 2011; Yi G et al Am J Cardiol 2012;	1 (+)

Da aktuellere, methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten vorliegen (siehe oben), wurden folgende zusätzlich gefundene Übersichtsarbeiten nicht extrahiert oder bewertet:

Author, Title, Journal	Appraisal
Andrade PJ, Medeiros MM, Andrade AT, Lima AA. Coronary angioplasty versus CABG: review of randomized trials. Arq Bras Cardiol 2011;97(3):e60-e69 PM:22030707, DOI: S0066-782X2011001200021 [pii].	Literature search till 2010, lower methodological quality than studies described above (study quality not assessed, study selection not described, publication bias not assessed, no sensitivity analyses conducted,.. SIGN: 1-)
Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet 2009;373(9670):1190-7 PM:19303634, DOI: S0140-6736(09)60552-3 [pii];10.1016/S0140-6736(09)60552-3 [doi].	Literature search till 2006; newer studies with PCI-DES not included.

Author, Title, Journal	Appraisal
From AM, Al Badarin FJ, Cha SS, Rihal CS. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery by-pass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II, CARDia, ERACI III, and SYNTAX studies and systematic review of observational data. EuroIntervention 2010;6(2):269-76 PM:20562080, DOI: EIJV6I2A43 [pii];10.4244/ [doi].	No information about time frame for literature search, probably studies newer than 2009 not included.

Anhang 11.4 Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus (PCI vs. Bypass-OP)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data J Am Heart Assoc. 2013 Aug	Pubmed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Clinical Trials registers, Abstracts, related article link in Pubmed, Reference lists of articles 01/2003-03/2013 Inclusion criteria: - RCT and prespecified RCT subgroupanalyses - PCI-DES vs. CABG - pts with DM and multivessel disease - reported outcome: death, MI, stroke, repeat reva	4 RCT (5 publications) Mean follow-up: 2-5 years no of patients: n=1541 (CABG), n=1519 (PCI) PCI vs. CABG MACE: RR 1,34 (1,16-1,54), sensitivity analyses: superiority of CABG vs. PCI most evident in high SYNTAX score Death: RR 1,51 (1,09-2,10), heterogeneity (52%) mainly by VA CARDS--> excluded: RR 1,36 (1,11-1,66) Cardiovascular Death: RR. 1,57 (1,17-2,09) MI: RR 1,44 (0,79-2,60), heterogeneity (75%) mainly by VA CARDS --> excluded: RR 2,01 (1,54-2,62) Stroke: RR 0,59 (0,39-0,90) repeat revascularization: 1,85 (1,00-3,40), 88% heterogeneity mainly due to VA CARDS --> excluded: RR 2,61 (2,09-3,2) Comparative effectiveness of revascularization strategies over time: the advantage of CABG became statistically significant over 4 years of reva Limitations: Patient populations in all RCT were highly selected (inclusion of 5% (FREEDOM), 3% (VA TRIALS), 10% (SYNTAX-Diabetes subgroup) of screened pts), pts had low to intermediate surgical risk, % of complete reva not taken into account Conclusions: CABG is preferred for the most favorable long-term outcomes in high-risk SYNTAX Score patients without high surgical risk. For patients with low-risk and possibly intermediate-risk SYNTAX Scores, PCI may be a reasonable primary strategy, given the early increased morbidity from surgery and the higher risk of stroke with	- prospective protocol for analysis registered - systematic literature search (search terms described, strategy not documented) - flow chart describing study selection (2 reviewers) - publication bias assessed with funnel plot - heterogeneity assessed - quality of studies assessed and documented - study characteristics described - limitations: selection bias, % of complete reva etc discussed - sensitivity analysis conducted - NNT calculated - Col declared (none)	RCT: FREEDOM: Farkouh ME et al N Engl J Med 2012; SYNTAX: Kappetein AP et al Eur J Cardiothorac Surg 2013; Banning et al JACC 2010; CARDIA: Kapur A et al J Am Coll Cardiol 2010; VA CARDS: Kamalesh M et al J Am Coll Cardiol 2013;	1++

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
		comparable long-term MACE.			
Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg</i> 2014;18(3):347-54 PM:24345688, DOI: 10.1093/icvts/ivt509 [pii];10.1093/icvts/ivt509 [doi].	Medline, Embase between 01/2003 and 07/2013 Inclusion criteria: - PCI-DES vs. CABG - pt with DM and multivessel CAD (≥ 2) - follow-up ≥ 12 months	13 (4 RCT and 9 observational studies) Follow-up: 1-5 years No of pts: n=3273 (CABG), n=3416 (PCI) CABG vs. PCI: MACE: OR 0,51 (0,46-0,58) ; CABG sign. better also for subgroup only observational studies and only RCT Death: OR: 0,89 (0,75-1,05), Only RCT: 0,62 (0,49-0,79), Only OS: 1,22 (0,75-1,05) MI: OR: 0,64 (0,50-0,83) Stroke: OR: 2,09 (1,45-3,02) repeat revascularization: 0,29 (0,23-0,35) Conclusion: CABG continues to result in a significantly lower rate of MACEs compared with DES, primarily driven by less need for repeat revascularization. There was no difference in death and MI in patients who underwent CABG and DES implantation; however, the risk of stroke events was higher with CABG.	-systematic literature search (search term described, strategy not documented) - flow chart describing study selection (2 reviewers) - publication bias assessed with funnel plot - sensitivity analysis conducted - heterogeneity assessed - Col declared (none), Funding by ministry of health, China	RCT: Farkouh ME et al <i>N Engl J Med</i> 2012; Kappetein AP et al <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> 2013; Kapur A et al <i>J Am Coll Cardiol</i> 2010; Kamalesh M et al <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013; Observationale Studien: Domínguez-Franco AJ et al <i>Rev Esp Cardiol</i> 2009; Park DW et al <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011; Tarantini G et al <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2009; Yamagata K et al <i>Circ J</i> 2010; Hee L et al <i>Am J Cardiol</i> 2012; Lee MS et al <i>Int J Cardiol</i> 2007; Qiao Y et al <i>Clin Cardiol</i> 2009; Kim YG <i>Am J Cardiol</i> 2012; Onuma Y et al <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2011;	1+
Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. <i>JAMA</i> 2013;310(19):2086-95 PM:24240936, DOI: 10.1001/jama.2013.281718 [pii];10.1001/jama.2013.281718 [doi].	RCTs searched between 01/01/2007 and 20/06/2013 in OvidSP Medline, Embase and Cochrane Exclusion criteria : - more recent publication available (except SYNTAX-Study) - No comparison of CABG and PCI - non-randomized comparison and/or commentaries - unstable ischemic disease - single-vessel disease	5 RCT and 1 meta-analysis(total: 13 RCTs included and 5 meta-analyses included) Follow-up: 1-10 years; no of patients: n=1693 (CABG) vs. n=1712 (PCI); mortality: 3-42% (CABG) vs. 3-55% (PCI) ; repeated revascularization: 2-20% (CABG) vs. 12-80% (PCI); MACCE: 11-29%(CABG) vs. 17-47% (PCI); 1 meta-analysis involving n=2101 reported higher 1-year MACCE and 5-year mortality for PCI, frequency of stroke was higher in CABG Recommendation: based on the major trials, in particular the FREEDOM study and overall 5-year SYNTAX results: CABG should be recommended in pts with DM and multivessel disease, because of better survival and lower major adverse cardiac events	- Systematic literature search (search strategy documented) for RCT - Additional Systematic search for the most recent meta-analysis and selective search for guidelines for the different subgroups - Flow diagram documenting literature selection (incl. reason for exclusion) - Methodological quality of included studies assessed with Jadad-score and documented - no funnel plot, publication bias not assessed - Conflict of interest declared - non-industrial funding - No meta-analysis conducted	BARI Investigators 2007 Kapur et al 2010 (CARDIa) Farkouh et al 2012 (FREEDOM) Kappetein et al 2013 (SYNTAX) Kamalesh et al 2013 (Veterans Affairs Study)	1+

Da aktuellere, methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten vorliegen (siehe oben), wurden folgende zusätzlich gefundene Übersichtsarbeiten nicht extrahiert oder bewertet:

Author, Title, Journal	Appraisal/Bewertung
Gao F, Zhou YJ, Shen H, Wang ZJ, Yang SW, Liu XL. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in patients with diabetes and left main and/or multivessel coronary artery disease (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013;1 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651914.cdr201300001	Systematische Recherche bis 10/2011: FREEDOM und Kappetein nicht eingeschlossen, BMS-Studien eingeschlossen, ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, daher nicht weiter bewertet und extrahiert.
Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. Am J Cardiol 2010;105(11):1540-4 PM:20494658, DOI: S0002-9149(10)00095-0 [pii];10.1016/j.amjcard.2010.01.009 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 wurden nicht extrahiert, außer bessere Qualität
Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Chung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SJ. Long-term outcome of stents versus bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients with multivessel or left main coronary artery disease: a pooled analysis of 5775 individual patient data. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(4):467-75 PM:22872052, DOI: CIRCINTERVENTIONS.112.969915 [pii];10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969915 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 wurden nicht extrahiert, außer bessere Qualität; hier wurden individuelle Patientendaten aus Registern gepoolt, es fand aber vorab keine Recherche bzgl. weiterer Daten statt und es wurden keine Daten aus RCTs eingeschlossen.
Zhang F, Yang Y, Hu D, Lei H, Wang Y. Percutaneous coronary intervention (PCI) versus coronary artery bypass grafting (CABG) in the treatment of diabetic patients with multi-vessel coronary disease: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2012;97(2):178-84 PM:22513345, DOI: S0168-8227(12)00132-5 [pii];10.1016/j.diabetes.2012.03.020 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, wurde daher nicht bewertet oder extrahiert.

Anhang 11.5 Hauptstammstenose (PCI vs. Bypass-OP)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA 2013;310(19):2086-95 PM:24240936, DOI: 1779540 [pii];10.1001/jama.2013.281718 [doi].	RCTs searched between 01/01/2007 and 20/06/2013 in OvidSP Medline, Embase and Cochrane Exclusion criteria : - more recent publication available (except SYNTAX-Study) - No comparison of CABG and PCI - non-randomized comparison and/or commentaries - unstable ischemic disease - single-vessel disease	5 RCT and 1 meta-analysis Follow-up: 1-5 years; no of patients: n=802 (CABG) vs. n=800 (PCI) ; mortality: 3-8% (CABG) vs. 2-4% (PCI) ; MACCE : 8-32%(CABG) vs. 12-47% (PCI); repeated revascularization: 4-9% (CABG) vs. 9-29% (PCI); mostly non-significant differences 1 meta-analysis involving 5628 patients : no significant difference in the risk of all-cause mortality, lower risk for stroke, higher risk for repeat revascularization and MACCE for PCI Conclusion: evidence is mostly hypothesis generating, suggest similar 1- to 5-year mortality for CABG and PCI, higher repeated revascularization rates after PCI and higher stroke rates after CABG; Recommendation: CABG standard for stable patients, PCI is alternative for pts with high risk for	- Systematic literature search (search strategy documented) for RCT - Additional Systematic search for the most recent meta-analysis and selective search for guidelines for the different subgroups - Flow diagram documenting literature selection (incl. reason for exclusion) - Methodological quality of included studies assessed with Jadad-score and documented - no funnel plot, publication bias not assessed - Conflict of interest declared - non-industrial funding	Buszman et al JACC 2008 (LE MANS) Park et al NEJM 2011 (PRECOMBAT) Boudriot et al JACC 2011 Morice et al Circulation 2010 (SYNTAX) Mohr et al Lancet 2013 (SYNTAX) Cao et al 2013 (meta-analyses)	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
		surgery; PCI should be avoided in patients with Syntax ≥ 33 or multivessel disease; patients should receive care from a multidisciplinary team.	- No meta-analysis conducted		
Desch S, Boudriot E, Rastan A, Buszman PE, Bochenek A, Mohr FW, Schuler G, Thiele H. Bypass surgery versus percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz 2013;38(1):48-56 PM:22407425, DOI: 10.1007/s00059-012-3596-y [doi].	Medline, Embase, Central (cochrane), Clinicaltrials.gov, abstracts from 01/2000-04/2011 Inclusion: - RCT - comparison of PCI vs. CABG in pts with ULMCAD - minimum follow-up: 12 months - consensus between interventionalist and cardiac surgeon that revascularization was amenable to either strategy	4 RCT Follow-up: 1-2 years no of pts n=809 (PCI) vs. n=802 (CABG) - mortality: RR: 0,74 (0,46-1,19) - MI: RR: 1,19 (0,69-2,06) - stroke: RR: 0,26 (0,10-0,69) - repeat revascularization: RR: 1,94 (1,43, 2,61] Conclusion: no significant differences between CABG and PCI for death and MI; stroke was higher for CABG, repeated revascularization for PCI; PCI an alternative to CABG for anatomically suited pts and increased risk of adverse surgical outcomes.	-systematic literature search (search term described, strategy not documented) + bibliographic hand search - flow chart describing study selection - definitions for MI, stroke and repeat revascularization in included studies described - no funnel plot to assess publication bias - study characteristics well described - subgroup analysis conducted - Col declared	Buszman et al JACC 2008 (LE MANS) Park et al NEJM 2011 (PRECOMBAT) Boudriot et al JACC 2011 Morice et al Circulation 2010 (SYNTAX)	1+
Li Q, Zhang Z, Yin RX. Drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of four randomized trials and seventeen observational studies. Trials 2013;14:133 PM:23782856, DOI: 10.1186/1745-6215-14-133 [pii];10.1186/1745-6215-14-133 [doi].	Medline via Pubmed (1950-June 2012), Embase (1980-June 2012), Cochrane (1991-June 2012) Inclusion criteria: - clinical trials published in peer reviewed journals with full available text in English - comparing CABG with PCI-DES for ULMCAD - reporting at least 1 relevant clinical endpoint - Follow-up duration ≥ 30 days - duplicate patients included, when different outcomes are reported Exclusion criteria: - studies using only BMS, studies without separate analysis for PCI-DES - studies in which it was not possible to extract data - studies mixing ULMCAD and three-	21 studies (4 RCT, 17 observational studies) Follow-up: 0-5 years DES-PCI vs. CABG - early outcomes (< 30 days death, MI, cerebrovascular events): OR: 0,54 (0,44-0,66), n=11.522, 14 studies, moderate GRADE - death from 1-5 years: RR: 0,78 (0,7-0,86), n=17901, 17 studies, low GRADE - composite of death, MI, cerebrovascular events at 1-5 years: RR: 0,78 (0,72-0,85), n=17.567, 16 studies, low GRADE - revascularization at 1-5 years: RR 3,79 (3,37-4,26), n=18.817, 21 studies, moderate GRADE Conclusion: DES has a lower safety risk than CABG but is inferior to CABG for repeated revascularization in patients with ULMCAD in the 5 years after intervention. There was no difference in death, myocardial infarction, cerebrovascular events or revascularization between RCT and observational	- systematic literature search (search terms documented) - observational studies included - flow chart documenting literature selection - overall comparison of the baseline characteristics for the included pts - study quality assessed with GRADE: moderate to low (most of the included studies were poor quality) - funding (non commercial) and conflict of interest (none) declared - sensitivity analysis conducted - publication bias not addressed, no funnel plot	Boudriot E et al J Am Coll Cardiol 2011; Caggegi A et al Am J Cardiol 2011; Park SJ et al N Engl J Med 2011; Rittger H et al Clin Res Cardiol 2011; Boudriot E et al Circulation 2008; Morice MC et al Circulation 2010; Cheng CI Circ J 2009; Chieffo A et al JACC Cardiovasc Interv 2010; Chieffo A Circulation 2006; Ghenim R et al J Interv Cardiol 2009; Kang SH et al Am J Cardiol 2010; Lee MS et al J Am Coll Cardiol 2006; Makikallio TH Ann Med 2008; Palmerini T et al Eur Heart J 2007; Park DW et al J Am Coll Cardiol 2010;	1+

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
	vessel CAD without reporting sepe- rat results	groups.		Park DW et al J Am Coll Cardiol 2010; Sanmartin M et al Am J Cardiol 2007; Seung KB et al N Engl J Med 2008; Shimizu T et al Circ J 2010; White AJ JACC Cardiovasc Interv 2008; Wu X et al Am J Cardiol 2010;	
Alam M, Huang HD, Shahzad SA, Kar B, Virani SS, Rogers PA, Paniagua D, Bozkurt B, Palacios I, Kleiman NS, Jneid H. Percuta- neous coronary inter- vention vs. coronary artery bypass graft surgery for unprotect- ed left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era--an aggregate da- ta meta-analysis of 11,148 patients. Circ J 2013;77(2):372-82 PM:23123552, DOI: DN/JST.JSTAGE/circj/ CJ-12-0747 [pii].	Medline via Pubmed (01/01/2003- 01/12/2011) and ClinicalTrials.gov Exclusion: - lack of comparison group - reveiw articles, meta-analyses, case rpeorts - ongoing/inactive studies	27 studies (4 RCT, 13 prospective regis- tries/studies, 10 retrospective studies) Most baseline data (Age, Sex, Clinical presenta- tion, Risk score assessment, Risk profile, Coronary anatomy) was significantly different between CABG and PCI group Follow-up: 0,5-5 years no. of pts: n=4814 (PCI) vs. n=6334 (CABG) After 1-year - mortality: OR: 0,69 95% CI: (0,49-0,97) - MACCE: OR: 1,22 (95% CI: 0,94-1,58) - non-fatal stroke: 0,25 (95% CI: 0,14-0,44) - repeat reva: 3,72 (95% CI: 2,75-5,03) After 30 days: Pts in PCI group had lower MACCE and stroke rates than pts in CABG group After longest follow-up (1-5 years): Pts in PCI group had lower stroke rates, and lower rates for the composite death, non-fatal MI or stroke but higher MACCE and repeat revascularization rates. Exclusion of BMS/DES mixed results reporting studies: similar results Exclusion of retrospective studies: PCI and CABG with comparable mortality and MACCE rates Subgroup analysis based on SYNTAX score (3 studies, different SNTAX strata): - low SYNTAX SCORE: lower mortality for PCI af- ter 3 years (OR: 0,31 (0,14-0,68)) no differences for mortality after 4 years (OR: 0,29 (0,05-1,55), I2:84%); lower MACCE after 30 days (OR: 0,19 (0,06-0,57), no differences after 1,2,3 years	- systematic literature search, no synonyms used, only 3 keywords used + review of the bibliography - Flow diagramm: literature selec- tion by 2 independent reviewers - quality of studies not assessed - funnel plot --> no apparent publica- tion bias - funding declared: Vetrerans Affairs	Chieffo A et al JACC Car- diovasc Interv 2010; Huang HC et al Clin Res Cardiol 2010; Kang SH et al Am J Cardiol 2010; Park DW et al J Am Coll Cardiol 2010; Park DW et al J Am Coll Cardiol 2010; Shimizu T et al Circ J 2010; Caggegi A et al Am J Cardiol 2011; Wu X Am J Cardiol 2010; Palmerini T, Am J Cardiol 2006; Palmerini T et al Eur Heart J 2007; Sanmartin M et al Catheter Cardiovasc In- terv 2007; Brener SJ et al Am J Cardiol 2008; Busz- man PE et al J Am Coll Cardiol 2008; Rittger H et al Clin Res Cardiol 2011; Hsu JT et al Int Heart J 2008; Mäkikallio TH et al Ann Med 2008; White AJ et al JACC Cardiovasc In- terv 2008; Wu Cet al Ann Thorac Surg 2008; Buszman PE, et al J Am Coll Cardiol 2009; Cheng CI et al Circ J 2009; Ghen- im Ret al J Interv Cardiol 2009; Liu YY et al Zhong- hua Xin Xue Guan Bing	1(+)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
		- high SYNTAX SCORE: lower MACCE for CABG after 1,2,3 years (OR (1 year): 1,99 (1,25-3,17); for all other outcomes and intermediate risk no differences. Conclusion: in appropriately selected pts, PCI was feasible and safe; PCI was associated with no excess in all-cause mortality, and lower risk of non-fatal stroke, but a higher risk of repeat revascularization; Pts with a high SYNTAX had favourable outcomes for MACCE with CABG, pts with a low SYNTAX with PCI; Underlining the complexity in choosing the optimal revascularization modality in an individual patient with unprotected LMCAD.		Za Zhi 2009; Montalescot G et al Eur Heart J 2009; Rodés-Cabau J et al Circulation 2008; Boudriot E et al J Am Coll Cardiol 2011; Morice MC et al Circulation 2010; Park SJ et al N Engl J Med 2011;	
Sa MP, Soares AM, Lustosa PC, Martins WN, Browne F, Ferraz PE, Vasconcelos FP, Lima RC. Meta-analysis of 5,674 patients treated with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents or coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43(1):73-80 PM:22518037, DOI: ezs204 [pii];10.1093/ejcts/ezs204 [doi].	Between 1966 and 2011 in Medline, Embase, Cochrane, Clinical-Trials.gov, SciELO, LILACS, Google Search, reference lists of relevant articles Inclusion criteria: - patients with ULMCA disease - Follow-up at least 1 year - comparing efficacy/effectiveness between CABG and PCI-DES - outcomes included: myocardial infarction, cerebrovascular events, deaths, target vessel revascularization or combined endpoints	16 studies (3 RCT, 13 observational studies (5 using propensity scores, 2 matched using EuroScore, 6 unmatched/unadjusted) Follow-up: 1-year; no of patients: n=3343 (CABG) vs. n=2331 (PCI) ; PCI vs CABG: mortality: OR: 0,7 p=0,06; moderate heterogeneity, publication bias (Eggers: p=0,001) composite endpoint (death, MI, stroke): OR: 0,9, p=0,16; moderate heterogeneity MACCE: OR: 1,6, p<0,001; substantial heterogeneity TVR (repeated revascularization); OR: 3,4 , p<0,001, evtl. publication bias Conclusion: considering the limitations (heterogeneity of interventions, heterogeneity of studies, follow-up data >1 year not available, rate of complete revascularization differs/is not reported no strong conclusion can be drawn, however authors conclude that CABG remains the best option for ULMCA and argue against the non-inferiority of PCI against CABG.	- Systematic literature search (search strategy documented) - also observational studies included - Flow diagram documenting literature selection - quality of studies assessed, moderate internal validity, low quality studies were not excluded - only 1-year follow-up data - heterogeneity was assessed for meta-analysis - publication bias was assessed with Beggs and Eggers test, funnel plots documented - no sensitivity analysis conducted	RCT: Park et al NEJM 2011 (PRECOMBAT); Boudriot et al JACC 2011; Serruys et al NEJM 2009 (SYNTAX) Observational studies: Chieffo et al JACC Cardiovasc Interv 2010; Sanmartín et al Am J Cardiol 2007; Seung et al NEJM 2008; Rittger et al Clin Res Cardiol 2011; Wu et al Am J Cardiol 2010; Ghenim et al J Interv Cardiol 2009; Palmerini T et al Eur Heart J 2007; Caggegi A et al Am J Cardiol 2011; Shimizu T et al Circ J 2010; Cheng et al Circ J 2009; Mäkilä TH et al Ann Med 2008; White et al J Am Coll Cardiol Interv 2008; Lee MS J Am Coll Cardiol 2006;	1(+)
Cao C, Manganas C, Bannon P, Vallety M, Yan TD. Drug-eluting	searched between 01/2000 and 08/2011 in OvidMedline, Cochrane central register of Controlled Trials,	14 studies (3 RCT, 11 observational studies) Follow-up: 30 days // 1 year // >1 year; no of patients: n=3138 (CABG), n=2490 (PCI) ;	- Systematic literature search (search terms described, strategy not documented)	RCT: Boudriot E et al J Am Coll Cardiol 2011; Kappetein AP et al Eur	1(+)

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
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):738-47 PM:22405674, DOI: S0022-5223(12)00184-5 [pii];10.1016/j.jtcvs.2012.02.004 [doi].	Cochrane Database of systematic reviews, ACP Journal Club, database of Abstracts of Review of Effectiveness Exclusion criteria: - less than 20 patients - less than 12 months follow-up - reviews Inclusion criteria: - English language, human subjects - study population of LMCAD (or data for LMCAD subset separately reported) - CABG or PCI-DES (or data for LMCAD subset separately reported) - safety and efficacy outcomes reported	PCI-DES vs. CABG: Mortality: 0,57 (0,22-1,51), I2: 54% // 0,71 (0,54-0,95) // 0,84 (0,70-1,02) ; MACCE: 0,65 (0,39-1,09), I2: 60% // 1,53 (1,23-1,89) // 1,57 (1,29-1,89) Stroke: 0,28 (0,11-0,73) // 0,25 (0,09-0,68) // 0,39 (0,20-0,76) MI: 2,56 (1,21-5,40), I2: 43% // 1,21 (0,69-2,12) // 1,51 (0,93-2,43); repeated reva: [1-year] 3,41 (2,59- 4,51), I2: 42% // [2-years] 2,23 (1,61-3,09) // [>2 years] 3,01 (2,34-3,88), I2: 68% Conclusion: Overall CABG is still superior to PCI-DES for the majority of LMCAD pts, especially those with complex anatomy and multivessel disease at follow-up beyond 12 months.	- no flow diagram: reasons for number of excluded studies not documented - quality of studies not assessed, but discussed in discussion section (i.e selection bias, external validity, statistical quality) - heterogeneity was assessed for meta-analysis - publication bias not assessed - different patient selection criteria for study inclusion, different study endpoints - on average > 50% patients with ACS - external validity: patients with LMCAD and multivessel disease maybe underrepresented in comparative studies; in observational studies pts with LMCAD+multivessel disease were more likely to undergo CABG; pts not eligible for randomization are more likely to undergo CABG with superior outcome compared with PCI - CABG and PCI Populations were considerably different, e.g. no of vessels diseased, pts with ACS, pts with DM;	Heart J 2011; Park S-J et al NEJM 2011; Serruys PW et al NEJM 2009; Observational studies: Cheng C-I et al Circ J. 2009; Chieffo A et al JACC Cardiovasc Interv 2010; Ghenim R et al Cardiol 2009 Kang S-H et al Am J Cardiol 2010; Makikallio TH et al Ann Med 2008; Palmerini T et al Eur Heart J 2007; Park D-W et al J Am Coll Cardiol 2010; Sanmartin M et al Am J Cardiol 2007; Shimizu T et al Circ J 2010; Wu X et al Am J Cardiol. 2010;	
Sa MP, Ferraz PE, Escobar RR, Nunes EO, Soares AM, Araujo e Sa FB, Vasconcelos FP, Lima RC. Five-year outcomes following PCI with DES versus CABG for unprotected LM coronary lesions: meta-analysis and meta-regression of 2914 patients. Rev	Between 1966 and 2011 in Medline, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov, SciELO, LILACS, Google Search, reference lists of relevant articles Inclusion criteria: - patients with ULMCA disease - Follow-up at least 5 year - comparing efficacy/effectiveness between CABG and PCI-DES - outcomes included: myocardial infarction, cerebrovascular events, deaths, target vessel revasculariza-	5 studies (1 RCT, 4 observational studies) Follow-Up: 5 years no of patients: n=1300 (CABG) vs. n=1614 (PCI) ; CABG vs PCI: mortality: OR: 1,2 p=0,17; composite endpoint (death, MI, stroke): OR: 0,2, p<0,001; MACCE: OR: 0,54, p<0,001; substantial heterogeneity TVR (repeated reva); OR: 0,21 , p<0,001 Conclusion: considering the limitations (heterogen-	- Systematic literature search (search strategy documented) - also observationale studies included - Flow diagram documenting literature selection (Tiab screening conducted by 1 reviewer) - quality of studies assessed, moderate internal validity, low quality studies were not excluded - only 1-year follow-up data - heterogeneity was assessed for meta-analysis	Chang K et al Heart 2012; Terazawa S et al J Card Surg. 2012; Boudriot E et al JACC 2011; Park DW et al J Am Coll Cardiol 2010; Chieffo A et al. JACC Cardiovasc Interv 2010	1-

Author, Title, Journal	Included studies	Results and Conclusion	Appraisal	References	SIGN
Bras Cir Cardiovasc 2013;28(1):83-92 PM:23739937, DOI: S0102-76382013000100013 [pii];10.5935/1678-9741.20130013 [doi].	tion or combined endpoints	ity of interventions, heterogeneity of studies, heterogeneity of lesions complexity) no strong conclusion can be drawn, however authors argue against the non-inferiority of PCI against CABG.	- publication bias was assessed with Beggs and Eggers test, funnel plots documented - no sensitivity analysis conducted - Reliability of data extraction, i.e. Boudriot et al: 5-year follow-up data not presented in publication (only as survival curve, no of pts with 5-year follow-up data unclear)		
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):1426-32 PM:21939824, DOI: S0735-1097(11)02508-3 [pii];10.1016/j.jacc.2011.07.005 [doi].	Medline and Cochrane from 01/1980-04/2011 and bibliography of relevant studies Inclusion criteria: - RCT or prespecified subanalyses of RCT - study population of LMCAD - randomization to PCI vs. CABG - safety and efficacy outcomes reported"	4 RCT Follow-up: 1 year pts: n= 809 (PCI), n=802 (CABG) PCI vs. CABG MACCE: OR: 1,28 (95 % CI: 0,95-1,72; p=0,106) Death, MI, Stroke: OR: 0,77 (95 % CI: 0,48-1,22; p=0,264) Mortality: OR: 7,4 (95 % CI: 0,43-1,28, p=0,285) MI: OR: 0,98 (95 % CI: 0,54-1,78; p=0,950) Stroke: OR: 0,15 (95 % CI: 0,03- 0,67; p=0,013) Repeat Revascularization OR: 2,25 (95 % CI: 1,54-3,28, p=0,000) Conclusion: no sign. differences between PCI and CABG for 1-year MACCE and component endpoints of death or MI. PCI was associated with higher rates of TVR, but with fewer CVAs compared with CABG	- systematic literature search - flow chart (number and reason for exclusion specified), 2 independent reviewer - similar endpoint definitions between included studies - study characteristics described - funnel plots and Beggs test to examine systematic bias - Col /funding not declared	LEMANS, SYNTAX Left Main, Boudriot et al, PRECOMBAT	1+

Da aktuellere, methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten vorliegen (siehe oben), wurden folgende zusätzlich gefundene Übersichtsarbeiten nicht extrahiert oder bewertet:

Author, Title, Journal	Appraisal/Bewertung
Abdelmalak HD, Omar HR, Mangar D, Camporesi EM. Unprotected left main coronary stenting as alternative therapy to coronary bypass surgery in high surgical risk acute coronary syndrome patients. Ther Adv Cardiovasc Dis 2013;7(4):214-23 PM:23813548, DOI: 1753944713488637 [pii];10.1177/1753944713488637 [doi].	Übersichtsarbeit hat methodisch nicht die Qualität der aktuellen, bereits aktualisierten Übersichtsarbeiten (z.B. literature search and selection potentially unsystematic, publication bias not assessed, no meta-analysis conducted, .. SIGN: 1-) und wurde daher nicht weiter bewertet oder extrahiert.

Author, Title, Journal	Appraisal/Bewertung
Ferrante G, Presbitero P, Valgimigli M, Morice MC, Pagnotta P, Belli G, Corrada E, Onuma Y, Barlis P, Locca D, Eeckhout E, Di MC, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention versus bypass surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomised trials. <i>EuroIntervention</i> 2011;7(6):738-46, 1 PM:21947626, DOI: 20110813-01 [pii].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Jang JS, Choi KN, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Urm SH, Chun JH, Kang SJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. 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. <i>Am J Cardiol</i> 2012;110(10):1411-8 PM:22877423, DOI: S0002-9149(12)01706-7 [pii];10.1016/j.amjcard.2012.06.051 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Jiang WB, Zhao W, Huang H, Li CL, Zhang JH, Wang Y, Fu GS. Meta-analysis of effectiveness of first-generation drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary disease. <i>Am J Cardiol</i> 2012;110(12):1764-72 PM:23078911, DOI: S0002-9149(12)01938-8 [pii];10.1016/j.amjcard.2012.08.011 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Kajimoto K, Miyauchi K, Yamamoto T, Daida H, Amano A. Meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of unprotected left main coronary artery disease: one-year outcomes with coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary artery intervention with drug-eluting stent. <i>J Card Surg</i> 2012;27(2):152-7 PM:22364383, DOI: 10.1111/j.1540-8191.2011.01410.x [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. <i>Am J Cardiol</i> 2010;105(8):1070-5 PM:20381655, DOI: S0002-9149(09)02835-5 [pii];10.1016/j.amjcard.2009.12.007 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S, Shah PK, Weiss RE, Makkar R. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2009;2(8):739-47 PM:19695542, DOI: S1936-8798(09)00362-8 [pii];10.1016/j.jcin.2009.05.020 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Takagi H, Kawai N, Umemoto T. Stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of comparative studies. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2009;137(1):e54-e57 PM:19154888, DOI: S0022-5223(08)00899-4 [pii];10.1016/j.jtcvs.2008.06.006 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Takagi H, Matsui M, Umemoto T. Increased late mortality with percutaneous stenting for unprotected left main coronary artery stenosis relative to coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of observational studies. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2010;139(5):1351-3 PM:20412967, DOI: S0022-5223(10)00059-0 [pii];10.1016/j.jtcvs.2010.01.024 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet
Zheng S, Zheng Z, Hou J, Hu S. Comparison between drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of two randomized trials and thirteen observational studies. <i>Cardiology</i> 2011;118(1):22-32 PM:21389717, DOI: 000324169 [pii];10.1159/000324169 [doi].	Ausreichend gute Meta-Analysen aus 2013 vorhanden, Meta-Analysen publiziert vor 2013 daher nicht extrahiert oder bewertet

Anhang 12 Kapitel 9 Rehabilitationstherapie – Evidenztabellen

Referenzleitlinie

Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen

Bewertungsdatum: 20.04.2018; Bewerterin: Natascha Einhart

Verwendete Dokumente

- Bein T, Bischoff M, Brückner U, et al. Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie. 2015 [cited: 2018-04-20]. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-015l_S2e_Lagerungstherapie_Fr%C3%BChmobilisation_pulmonale_Funktionsst%C3%B6rungen_2015-05.pdf

Domänenbewertung

Domäne	Domänenname	min.–max. Punktzahl	erreichte Punktzahl	standardisierter Domänenwert*
1	Geltungsbereich und Zweck	3–21	-	-
2	Beteiligung von Interessengruppen	3–21	-	-
3	Methodische Exaktheit	8–56	34	54%
4	Klarheit und Gestaltung	3–21	-	-
5	Anwendbarkeit	4–28	-	-
6	Redaktionelle Unabhängigkeit	2–14	12	83%

Gesamtbewertung

- deutsche Leitlinie
- keine Patientenbeteiligung bzw. nicht ersichtlich
- systematische Recherche, keine qualitative Beurteilung der verwendeten Evidenz (bzw. nicht beschrieben)
- keine relevanten Interessenkonflikte der beteiligten Autoren

Bewertung Domäne 3 (Methodische Exaktheit)

Frage	
7	6
8	3
9	2
10	4
11	6
12	6
13	1
14	6
Summe	34/56
Domänenwert*	54%

Stand. Domänenwert: 54%

* Standardisierter Domänenwert: (Berechnete Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl) / (Maximal mögliche Punktzahl – minimal mögliche Punktzahl)

Bewertung Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit)

Frage	
22	5
23	7
Summe	12/14
Domänenwert*	83%

Stand. Domänenwert: 83%

Begründung der Bewertung

Methodische Exaktheit

7. Es wurde systematisch nach Evidenz gesucht.

- Die Suche erfolgte über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Darin sind neben Medline, Embase, Cochrane und SciSearch 40 weitere Datenbanken enthalten.
 - Auch nicht publizierte Studien werden einbezogen (z.B. Poster).
 - Suchraum bis 06/2014 (für Lagerungstherapie Aktualisierungsrecherche ab 2005)
 - Suchbegriffe werden angegeben, jedoch kein Bericht der vollständigen Suchstrategie
- > 6 Punkte

8. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind eindeutig beschrieben.

- Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation und der Sprache sind beschrieben.
 - Relevante Outcomes sind nicht beschrieben.
 - Für das Studiendesign werden keine konkreten Kriterien berichtet (z.B. minimale Fallzahl, Cut-off für Biasrisiko)
- > 3 Punkte

9. Die Stärken und die Schwächen der Evidenz sind eindeutig beschrieben.

- Evidenztabelle liegen für 105 Studien/ Metaanalysen vor. Insgesamt wurden 310 Arbeiten in die qualitative Synthese einbezogen, davon 170 aus der ersten Version übernommen.
 - Level of Evidence wird angegeben (= Studientyp)
 - Keine Anwendung (bzw. kein Bericht über Anwendung) von qualitativen Bewertungsinstrumenten. Keine Darlegung von methodischen Schwächen der eingeschlossenen Studien (Stichprobe, Verblindung, verdeckte Zuteilung, statistische Methoden)
 - Im Hintergrundtext werden teilweise folgende Punkte diskutiert: Richtung der Ergebnisse über alle Studien hinweg, Ausmaß des Nutzens im Vergleich zum Schaden, Anwendbarkeit im klinischen Kontext.
- > 2 Punkte

10. Das methodische Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen ist eindeutig beschrieben.

- In zwei Konsensuskonferenzen sowie zwei Telefonkonferenzen wurden die Kernaussagen und Empfehlungen mit der gesamten Leitliniengruppe unter Leitung einer Moderatorin der AWMF mittels Nominalen Gruppenprozess abgestimmt. Die einzelnen Schritte wurden vollständig protokolliert und anschließend redaktionell ausgearbeitet.
 - Die Abstimmungsergebnisse für die einzelnen Empfehlungen ist nicht angegeben.
 - Der Einfluss des Konsensprozesses auf die Formulierung der Empfehlung wird nicht berichtet.
- > 4 Punkte

11. Der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken wurden bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

- Im Hintergrundtext wird Evidenz sowohl zum Nutzen als auch zum Schaden beschrieben.
 - Überwiegend erfolgt im Hintergrundtext eine Diskussion von Nutzen-Schaden-Verhältnis, die auch in die Empfehlungen einfließt (z. B. Empfehlung 12).
- > 6 Punkte

12. Die zugrunde liegende Evidenz kann den Empfehlungen eindeutig zugeordnet werden.

- Referenzen werden im Hintergrundtext angegeben.
 - Die Empfehlungen werden als Blöcke dargestellt, unter denen der passende Hintergrundtext folgt
- > 6 Punkte

13. Die Leitlinie wurde vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet.

- Eine externe Begutachtung wird nicht beschrieben.
- > 1 Punkte

14. Es existiert ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie.

- Eine Überprüfung ist geplant für 04/2020.
 - Das Aktualisierungsverfahren der aktuellen Leitlinie ist in allgemeiner Form beschrieben.
- > 6 Punkte

Redaktionelle Unabhängigkeit

22. Die finanzierende Organisation hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie genommen.

- Die Finanzierung der Reisekosten im Rahmen der Konsensuskonferenzen sowie der Literaturrecherche erfolgte durch die Deutsche Stiftung Anästhesiologie. Eine Unterstützung durch Sponsoren aus der Industrie erfolgte nicht.
 - Keine explizite Erklärung, dass die finanzierende Organisation keinen Einfluss auf die Leitlinie genommen hat.
- > 5 Punkt

23. Interessenkonflikte der Mitglieder der Entwicklergruppe der Leitlinie wurden dokumentiert und bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt.

- Interessenkonflikterklärungen vorliegend (Angaben zu Interessenkonflikten wurden anhand des AMWF-Formblattes abgefragt).
 - Eine Diskussion der Leitliniengruppe zur Bewertung von und zum Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn des ersten Leitlinientreffens führte zu dem Ergebnis, dass die systematische Evidenzsuche- und bewertung und die zusätzliche strukturierte Abstimmung der Empfehlungen unter neutraler Moderation als ausreichend zur Vermeidung von Verzerrungsrisiken erachtet.
- > 7 Punkte

Evidenztabelle

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;(1):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26730878 . Ref ID: 26183	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 07/2014 (up-date Recherche) Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Intervention: körperliches Training allein oder in Kombination mit psychosozialen/ edukativen Interventionen - Kontrolle: medikamentöse Standardtherapie - Studienpopulation: Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt, ACVB, PCI oder bekannter KHK - Follow-up mindestens 6 Monate Body of Evidence: 63 RCTs mit 14486 Patienten (im Vgl. zu 2011 16 neue RCTs) 38 RCTs gemischte Interventionen Überwiegend (37 RCTs) in Europa Dauer der Intervention median 6 Monate (1-48 Monate) mit einem median Follow-up von 12 Monaten (6-120 Monate) In 50% der RCTs ausschließlich Patienten mit Z.n. MI Bei 15 RCTs Training ausschließlich zu Hause. Überwiegend Fahrradfahren oder Walking. Häufigkeit und Intensität des Training sehr unterschiedlich.	'Baseline Patientencharakteristika: Altersdurchschnitt 47,5-71 Jahre, Männer 85%, überwiegend Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt oder Z.n PCI und niedrigem CV-Risiko Effektivität: primäre Endpunkte: (alle Studien, nicht stratifiziert nach ihrer Dauer) CV-Mortalität (27 RCTs): RR 0,74 (95%CI 0,64-0,86), GRADE moderat Gesamtmortalität (47 RCTs): kein signifikanter Effekt, GRADE moderat Myokardinfarkt: kein signifikanter Effekt, GRADE niedrig ACVB/ PCI: kein signifikanter Effekt, GRADE moderat Hospitalisierung: RR 0,83 (95%CI 0,70-0,96), GRADE low Lebensqualität: auf Grund starker Heterogenität der Messmethoden keine Metaanalyse; 14 von 20 RCTs berichten signifikante Verbesserung in mindestens einem gemessenen Bereich Subgruppenanalysen: kein Hinweis auf abweichende Effekte durch unterschiedliche Studiendauer	Lost to follow-up bei ca. 30% der Studien > 20%. Gründe für lost to follow-up selten berichtet. Kein Bericht über eine verblindete Beurteilung der Endpunkte bei 75% der Studien. Bei 45% der Studien war die Basistherapie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht vergleichbar (zusätzliche Interventionen in der Trainingsgruppe). Hinweise auf Publikationsbias bezüglich der Endpunkte Myokardinfarkt und Hospitalisierung. authors conclusion: <i>This updated Cochrane review supports the conclusions of the previous version of this review that, compared with no exercise control, exercise-based CR reduces the risk of cardiovascular mortality but not total mortality. We saw a significant reduction in the risk of hospitalisation with CR but not in the risk of MI or revascularisation. We identified further evidence supporting improved HRQL with exercise-based CR. More recent trials were more likely to be well reported and include older and female patients. However, the population studied in this review still consists predominantly of lower risk individuals following MI or revascularisation.</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 11/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-y
Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Car-	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: bis 12/2015 (up-date Recherche) Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT, prospektive Kohortenstudien, retrospektive Kohortenstudien - Intervention: überwachtes körperliches Training mindestens 2x wöchentlich plus	'Baseline Patientencharakteristika: Nur auf der Ebene der Einzelstudien berichtet. Effektivität: Gesamtmortalität: Patienten mit Z.n. ACS: pCCS (n=3): HR 0.37, 95%CI 0.20-0.69, geringe Heterogenität	Die Metaanalyse berichtet die OR, wenn in den Primärstudien nur die OR und keine absoluten Zahlen berichtet wurden. Der einzige eingeschlossene RCT zeigt keinen Effekt der Rehabilitation. In diesem RCT wurden nur 23% der gescreenten Patienten eingeschlossen. Die	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
diac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol 2016;23(18):1914-39. DOI: 10.1177/2047487316671181. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777324. Ref ID: 26249	mindestens eine psychosoziale/edukative Maßnahme in einem ambulanten oder stationären Rehabilitationszentrum, Beginn max. 3 Monate nach Entlassung aus der Akutklinik - Kontrolle: Standardtherapie, beinhaltet mindestens Revaskularisation nach akutem Koronarsyndrom und Statine - Studienpopulation: Patienten mit Z.n. ACS oder ACVB und Patienten mit stabiler KHK, Indexevent 1995 oder später - Follow-up mindestens 6 Monate nach Entlassung aus der Akutklinik Endpunkte: primärer Endpunkt: Gesamtmortalität sekundäre Endpunkte: CV-Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Apoplex, Re-Hospitalisierung, ungeplante Revaskularisierung Body of Evidence: 25 Studien (1 RCT, prospektive Kohortenstudien 7, retrospektive Kohortenstudien 17) mit 219702 Patienten, medianes Follow-up 40 Monate. Setting überwiegend ambulant (n=21), mit Ausnahme von vier deutschen Studien. Dauer der Intervention 3 Wochen bis 12 Monate.	rCCS (n=3): HR 0.64, 95%CI 0.49–0.84, geringe Heterogenität rCCS (n=2): OR 0.20, 95% CI 0.08–0.48, starke Heterogenität RCT: nicht signifikant <i>Patienten mit Z.n. ACVB:</i> rCCS (n=4): HR 0.62, 95%CI 0.54-0.70, keine Heterogenität pCCS(n=1): OR 0.11, 95%CI 0.01-0.99 <i>gemischte Patientenpopulation (Z.n. ACS, ACVB, stabile KHK):</i> pCCS (n=1): HR 0.67, 95%CI 0.55-0.82 rCCS mit Bericht der HR (n=5): HR 0.52, 95%CI 0.36-0.77, starke Heterogenität rCCS mit Bericht der OR (n=2): nicht signifikant, starke Heterogenität sekundäre Endpunkte Zumeist nur 1 Studientyp pro Endpunkt und Patientengruppe, deshalb keine Metaanalyse erfolgt. Ausnahme: 2 pCCS zu Re-Hospitalisierungen bei Z.n. ACS (nicht signifikant). <i>authors conclusion:</i> <i>In summary it can be concluded that in the modern era of cardiology, multi-component CR remains an important and effective therapeutic intervention for reducing the risk of the premature death of CAD patients, especially after an acute event. CR therefore should be recommended as a core part of clinical practice after ACS or following CABG.</i>	Autoren vermuten hierin eine mögliche Ursache für den fehlenden Effektnachweis: <i>Plausible reasons for the neutral result in RAMIT may include super-selection of patients ready to participate in a RCT and a variable dose of CR compared to other trials.</i> Im Unterschied zum Cochrane Review zeigt CROS einen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität, nicht jedoch auf die CV-Mortalität. Die Autoren sehen eine mögliche Ursache in unterschiedlichen Patienten-populationen. Außerdem wurden im Cochrane Review auch Studien eingeschlossen, deren Intervention ausschließlich in körperlichem Training bestand: <i>The variation in mode of mortality benefit between CROS (total mortality) and the Cochrane review (cardiac mortality) is not clarified, but may be the result of differences in populations under investigation and the type of CR delivered; for instance, 'exercise-only' interventions being part of the Cochrane analysis versus 'multi-component' CR being exclusively evaluated in CROS.</i>	AMSTAR 9/11 y-ca-y-y-y-y-y-y-n - kein Bericht einer doppelten Extraktion - kein Bericht des Sponsorings der eingeschlossenen Einzelstudien
Halewijn van G et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta analysis. Int J Cardiol 2017; 232: 294-303	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: Einschlusskriterien: - Studientyp: RCT - Population: kardiovaskuläre Erkrankung, mindestens 50% Z.n. Myokardinfarkt/ACVB/bekannter KHK	'Baseline Patientencharakteristika: Alter 56-70 Jahre, Männer 70-84% Effektivität (Intervention vs Kontrolle) Gesamtmortalität (18 RCT): 373/3881 vs 362/3810, RR 1,00, 95% CI 0,88-1,14 Subgruppenanalyse: Intervention betrifft		OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	- Intervention: körperliches Training/ Lebensstilmodifikation - Kontrolle: Standardtherapie oder kardiale Rehabilitation kürzerer Dauer - Follow-up mindestens 6 Monate Endpunkte: primäre Endpunkte: Gesamtmortalität und CV-Mortalität sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkt, Apoplex/TIA Body of Evidence: 18 RCT mit 7691 Patienten. Dauer der Intervention median 12 Monate, Dauer des Follow-ups median 24 Monate. 4 Studien schlossen auch Patienten ohne KHK ein (mit pAVK und ischämischen Apoplex), insgesamt 989 Patienten.	> 6 Risikofaktoren (6 RCT) RR 0,63, 95%CI 0,43-0,93 (moderate Heterogenität mit $I^2 = 47\%$) Subgruppenanalyse: inklusive Optimierung der Medikation (3 RCT) RR 0,63, 95% CI 0,43-0,93 CV-Mortalität (4 RCT): 9/525 vs 23/521, RR 0,42, 95% CI 0,21-0,88 Myokardinfarkt (4 RCT): 87/1705 vs 125/1711, RR 0,70, 95%CI 0,54-0,91 Apoplex/ TIA (4 RCT): 14/1705 vs 35/1711, RR 0,40, 95% CI 0,22-0,74 <i>authors conclusion: This reinforces the importance of taking a comprehensive approach beyond exercise based rehabilitation by treating all aspects of life-style and associated risk factors and, in particular, prescribing and monitoring medications as an integral part of cardiovascular prevention and rehabilitation protocols rather than deferring this responsibility externally to other physicians.</i>		AMSTAR 8/11 y-y-y-n-n-y-y-y-y-n - kein Einschluss grauer Literatur - keine Auflistung der ausgeschlossenen Studien - kein Bericht des Sponsorings der eingeschlossenen Einzelstudien
Iliou M-C, Pavy B, Martinez J, et al. Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. Eur J Prev Cardiol 2015; 22(1):27–34. DOI: 10.1177/2047487313505819. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057686 . Laufnummer: 27942	Studientyp: prospektive Kohortenstudie Ort: multizentrisch in Frankreich (42 Zentren), Belgien und Schweiz (je 1 Zentrum) Zeitraum (Einschluss von Patienten): 05/2007 - 05/2008 Dauer der Intervention: 6–7 Wochen in Frankreich, 6 Monate in Belgien, 1 Monat in der Schweiz Art der Intervention: körperliches Trainingsprogramm (3-5 Einheiten/Woche) plus Beratung bezüglich Lebensstilmodifikation (Ernährung, Nikotin) und psychologischer Unterstützung früh = Beginn < 1 Monate nach PCI spät = Beginn > 1 Monate nach PCI	Baseline Patientencharakteristika: Alter 57 ± 13 Jahre, Männer 85% Indexereignis für PCI: 86% ACS, 9% AP, stumme Ischämie 5% 41% DES, durchschnittlich 1 Stent pro Patient (1-8) früher Beginn der Intervention: 58% primärer Endpunkt: (früher Beginn vs später Beginn) Insgesamt 9 ACS (2 vs 7), davon 5 assoziiert mit Training (2 vs 3). Die Trainings-assoziierten ACS stellten sich koronarangiographisch überwiegend (4 von 5) als Stentthrombosen dar. Nicht Trainings-assoziierte ACS waren	Wenige Hochrisikopatienten: 8% mit LV-EF < 35%; 16% mit Diabetes mellitus Based on the maximum and resting heart rates that were measured in the exercise stress test, the heart rate reserve was calculated, and patients were encouraged to exercise in order to reach the target heart rate (70–80% of the heart rate reserve). All ACS were documented by a new coronary angiography. All ACS were reviewed by an independent committee	OCEBM: 3 - Einschluss aller Patienten, die sich < 12 Monate nach PCI in den beteiligten Zentren vorstellten - Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen weitgehend ausbalanciert (Indexereignis ACS bei frühem Beginn häufiger: 91% vs 81%) - Compliance mit Training:

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	Population: 3132 Patienten Einschlusskriterien: PCI < 12 Monate primärer Endpunkt: akutes Koronarsyndrom assoziiert mit Training = Auftreten innerhalb einer Stunde nach Ergometrie oder Trainingseinheit	dagegen überwiegend Restenosen (3 von 4). <i>authors conclusion: Exercise training seems safe and there is no justification to delay cardiac rehabilitation after coronary stenting.</i>	made of four cardiologists not involved in the follow up of those patients	94% (18,8 Einheiten beendet bei 20 geplanten Einheiten) - Einschluss aller Patienten, die an mindestens einer Trainingseinheit teilgenommen haben - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: keine Gelder erhalten
Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. Community-Based Lifestyle Intervention in Patients With Coronary Artery Disease: The RESPONSE-2 Trial. J Am Coll Cardiol 2017; 70(3):318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705312. Laufnummer: 27941	Studientyp: RCT Ort: multizentrisch in Niederlanden Zeitraum (Einschluss von Patienten): 04/2013 - 07/2015 Follow-up: 12 Monate Studiendesign/ Intervention: Randomisierung 1:1 zu "usual care" (siehe Kommentar) oder 1-3 Programmen zur Lebensstiländerung (abhängig vom Risikoprofil und der Präferenz des Patienten): Weight Watchers (Ernährung, Bewegung, 1 Jahr); Philips DirectLife (Bewegung, Internet-basiert, 1 Jahr); Luchtsignaal (Nikotinentwöhnung, Telefon-gestützt, 3 Monate) Population: 824 Patienten Einschlusskriterien: - Z.n. ACS oder Revaskularisation < 8 Wochen - mindestens 1 weiterer Risikofaktor (BMI > 27 kg/m², körperliche Inaktivität d.h. < 5x 30min moderate Aktivität/Woche, Rauchen) Ausschlusskriterien (Auswahl): - NYHA III/IV - kein Internetzugang - Angst oder Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale >14) primärer Endpunkt: Verbesserung mindestens eines Risiko-	Baseline Patientencharakteristika: Alter 59 Jahre, Männer 79% Teilnahme an ambulanter kardiologischer Rehabilitation: 91% Indexereignis: STEMI 40%, NSTEMI 36%, elektive PCI 16% in Partnerschaft: 82% Effektivität (Intervention vs Kontrolle): primärer Endpunkt: 37% vs 26%, RR 1,43, 95%CI 1,14-1,78, p=0,002 Einzelkomponenten nur signifikant für Gewichtsreduktion: 27% vs 14% Kein relevanter Effekt auf körperliche Aktivität oder Raucherstatus. Einfluss der Partnerschaft auf primären Endpunkt: <i>Partnerschaft vs keine Partnerschaft:</i> Kontrollgruppe: 30% vs 10% erreichen den primären Endpunkt Interventionsgruppe: 39% vs 26% erreichen den primären Endpunkt <i>Beteiligung des Partners an einem Lifestyle-Programm ja vs nein:</i> 46% vs 34% erreichen den primären Endpunkt Keine signifikanten Effekte auf die Hospi-	"Usual care": kardiologische Kontrollen, kardiologische Rehabilitation (bis zu 12 Wochen Dauer, ambulant, körperliches Training und Beratung), bis zu 4 Kontakte mit speziell geschulten Krankenschwestern Partner participation = a partner attending ≥ 1 visit to a lifestyle program. Participation in the lifestyle programs was free of charge. In clinical practice, the costs of the interventions may limit the generalizability of our findings.	OCEBM: 2 SIGN: - Randomisierungsverfahren/ Concealment: automated on-line protocol, randomly varying block sizes (4, 6, or 8 allocations), - keine Verblindung von Patienten und Studienärzten - keine Beurteilung der Endpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee - Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ausbalanciert - Teilnahme an mindestens einer Lifestyle-Intervention: 85% - Lost to follow-up (Intervention vs Kontrolle): 8 vs 10 - keine Intention-to-treat-Analyse (nur Einschluss der Patienten mit vollständiger Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten) - kein Vergleich der Resultate zwischen verschiedenen Studienzentren - Sponsoring: Weight Watchers International, Inc. (New

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Kommentar zu Studienergebnissen	Methodische Bewertung
	faktors (>5% Gewichtsreduktion, >10% Verlängerung der 6-min-Gehstrecke, Cotinin im Urin < 200ng/ml) ohne Verschlechterung eines anderen Risikofaktors (Ausnahmen S.3)	talisierungsraten: 26% vs 29% <i>authors conclusion: Among patients with coronary artery disease, nurse-coordinated referral to a comprehensive set of community-based, widely available lifestyle interventions, with optional partner participation, leads to significant improvements in LRFs.</i>		York, New York), Philips Consumer Lifestyle (the Netherlands), and an anonymous private fund
Powell R, McGregor G, Ennis S, et al. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. BMJ open 2018; 8(3):e019656.	Studientyp: Metaanalyse Suchzeitraum: up-date Recherche der Cochrane Suche am 02/2017 Einschlusskriterien: - Kriterien des Cochrane Reviews 2016 - Einschluss von Patienten ab 2000 ODER Beschreibung einer Therapie, die aktuellen Leitlinien entspricht Body of Evidence: 22 RCT mit 4834 Patienten (21 von 63 RCT aus dem Cochrane Review plus 1 zusätzlich identifizierter RCT). Durchschnittliches Follow-up 25 Monate.	'Baseline Patientencharakteristika: Alter 60 Jahre, Männer 78% Effektivität: Gesamtmortalität und CV-Mortalität: nicht signifikant Hospitalisierung: grenzwertig signifikant (risk difference 0,95, 95%CI 0,90-1,00) <i>authors conclusion: Our analysis indicates conclusively that the current approach to exercise-based CR has no effect on all-cause mortality or cardiovascular mortality, when compared with a no-exercise control. There may be a small reduction in hospital admissions following exercise-based CR that is unlikely to be clinically important.</i>	No exercise control' consisted of standard medical care, including optimal secondary preventative medical therapy, education and advice about diet and exercise, psychosocial support but with no formal exercise intervention. Using risk ratios automatically removed studies with no events in either study arm from the analysis. Nine studies (n=936 participants) reporting on all-cause mortality, cardiovascular mortality or hospital readmissions were excluded from one or more meta-analyses in the 2016 Cochrane review for this reason. Data from studies included in the Cochrane review dated back as far as 1975. By including such historical data, this Cochrane review may not be correctly assessing the potential effect of contemporary exercise-based CR.	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten AMSTAR 7/11 y-y-y-n-n-y-y-y-y-n-n

Anhang 13 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

Folgt nach öffentlicher Konsultation

Anhang 13.1 Kommentare zu Kapitel xx

Anhang 13.2 Kommentare zu Kapitel xx

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000267. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000267>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
4. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 2002; 96(Suppl III):3–60.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(33):A-2154-2155.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 2005; 99(8):468–519.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2017-06-26]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2017-12-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Leitlinienreport, 4. Auflage. Version 1. 2016 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000264. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000264>.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 6. 2014 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000220. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000220>.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Kapitel 11 "Medikamentöse Therapie" - Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 3. 2012 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000222. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000222>.
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Kapitel 12 "Revaskularisationstherapie" - Leitlinien-Report, 3. Auflage. Version 2. 2014 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000206. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000206>.
14. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(28-29):A2026-9.
15. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
16. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
17. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. *Med Decis Making* 1992; 12(2):149–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 1. Auflage. Version 1.13 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000041. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000041>.
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 5. 2006 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000221. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000221>.
20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2013 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000210. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000210>.
21. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014 [cited: 2018-06-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000217. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000217>.
22. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2018. DOI: 10.6101/AZQ/000xxx. [in Erstellung].

23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2017-09-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/emfp-coi.pdf.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. Version 2.3. Betaversion für Praxistest. 2016 [cited: 2017-08-02]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf.
25. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: Meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2):223–30. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296767>.
26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1503–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387127>.
27. 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):312–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371919>.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1. 2016 [cited: 2018-08-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf.
29. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2016 [cited: 2018-02-07]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
30. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD003041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583958>.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wierzbicki A, Ahmad R, et al. Lipid Modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline CG 181. 2014 (NICE Clinical Guideline; 181) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Adams P, Benett I, et al. MI: Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations. 2013 (NICE Clinical Guideline; 48) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925>.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324(7329):71–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>.
34. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678):1849–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482214>.
35. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48):3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572070>.
36. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377(7):633–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813214>.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Summary of new evidence from 4-year surveillance of Myocardial infarction. 2016 (NICE Guideline; 172) [cited: 2018-06-13]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-pdf-4479686174>.
38. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127(10):939–53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927909>.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: decision matrix 4-year surveillance 2016 – Stable angina: management. 2016 (NICE Clinical Guideline; 126) [cited: 2018-06-13]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/appendix-a-decision-matrix-pdf-2423692335>.
40. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176136>.
41. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281(20):1927–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10349897>.
42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1045–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717846>.
43. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982182>.
44. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108(11):1542–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890085>.
45. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient

- Outcomes) trial: Results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19):1908–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.056. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545948>.
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. Brilinta (ticagrelor). Statistical Review and Evaluation. Clinical Studies. 2011 [cited: 2017-10-09]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433orig1s000statr.pdf.
47. Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015; 79(11):2452–60. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376600>.
48. Zhang Y, Zhao Y, Pang M, et al. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: A prospective, randomized, open-label, single-centre trial. *Acta Cardiol* 2016; 71(3):309–16. DOI: 10.2143/AC.71.3.3152091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594126>.
49. Wang S, Yang X, Li Z, et al. Safety and efficacy of ticagrelor with emergency percutaneous coronary intervention in senile patients with ST-segment elevation myocardial infarction and dementia. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(6):11831–7.
50. Lu Y, Li Y, Yao R, et al. Clinical effect of ticagrelor administered in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med* 2016; 11(6):2177–84. DOI: 10.3892/etm.2016.3224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284299>.
51. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367(14):1297–309. DOI: 10.1056/NEJMoa1205512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920930>.
52. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25):3366–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967851>.
53. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78(7):1684–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759796>.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Auftrag A09-02 Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 89) [cited: 2017-09-29].