



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften**

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Kapitel 11 “Medikamentöse Therapie“

Leitlinien-Report

zur 2. Auflage

**Version 3
Juni 2012**

Zuletzt geändert: Dezember 2014

AWMF-Reg.-Nr.: nvl/004

**Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.**

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.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 Ver-

antwortung für deren Gültigkeit. ©

HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (BÄK) <http://www.baek.de>
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) <http://www.kbv.de>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf.org>

AUTOREN – LEITLINIEN-REPORT NVL CHRONISCHE KHK, 2. AUFLAGE, KAPITEL 11 „ MEDIKAMENTÖSE THERAPIE “

Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH; Carmen Khan (Fachärztin für Innere Medizin); Susann Conrad (Dipl.-Gesundheitswirtin)

Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. med. Ina Kopp
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.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ – Leitlinien-Report. Version 2. 2012, zuletzt geändert: Dezember 2014 [cited: tt.mm.jjjj]. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; DOI: 10.6101/AZQ/000222

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.

Bisherige Updates des Leitlinien-Reports zur NVL Chronische KHK:

- **Version 3, Dezember 2014:** Verlängerung der Gültigkeitsdauer der NVL: Löschen der Angaben zur Gültigkeit im Leitlinienreport und Verweis auf die Leitlinie; Einfügen des Versionsverzeichnis.
- **Version 2, August 2013:** Integration des bisher separat veröffentlichten Moduls "Medikamentöse Therapie" in die 2. Auflage, Version 1 der Langfassung

Inhaltsverzeichnis

R 1. Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien	5
R 2. Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien	6
R 3. Zielsetzung der NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“	6
R 4. Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe für die NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“	6
R 5. Patientenbeteiligung bei der NVL- Entwicklung	12
R 6. Gliederung und Fragestellungen	13
R 7. Erfassung des Aktualisierungsbedarfs	14
Aktualisierung der Quell-Leitlinien	14
Wartungsverfahren	15
Vorgehensweise:	15
Core journals	16
Einschlusskriterien	16
R 8. Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	20
Evidenz- und Empfehlungsgrade	20
R 9. Entwicklung von Qualitätsindikatoren	21
R 10. Externe Begutachtung	21
R 11. Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung	22
Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	22
Verantwortlichkeit für die Aktualisierung	22
Änderungsprotokoll	22
Hinweis zu internetbasierten Informationen	22
R 12. Darstellung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK	23
R 13. Anwendung, Verbreitung	24
Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit	24
R 14. Evaluation	24
R 15. Redaktionelle Unabhängigkeit	25
Umgang mit Interessenkonflikten	25
R 16. Anhang	26
Anlage 1: Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten für die Autoren des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK	26
Anlage 2: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen	29
Anlage 3: Auszug aus dem Abschlussbericht zum Pilotprojekt zur „Wartung“ der Empfehlungen zu medikamentösen Interventionen in der NVL KHK	30
Anlage 4: Vorgehensweise der Literatursuche zu Arzneimitteln ohne systematische Recherche in MEDLINE	39

Anlage 5:	Ergebnisse der Literaturbewertung für ASS	40
Anlage 6:	Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker	41
Anlage 7:	Ergebnisse der Literaturbewertung für Clopidogrel	61
Anlage 8:	Ergebnisse der Literaturbewertung für Kalziumkanalblocker	62
Anlage 9:	Ergebnisse der Literaturbewertung für Nitrate	72
Anlage 10:	Ergebnisse der Literaturbewertung für If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)	79
Anlage 11:	Ergebnisse der Literaturbewertung für Ruheherzfrequenz	88

RL. Literatur.....95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht zur Vorgehensweise bei der Leitlinienerstellung	8
Abbildung 2:	Darstellungsebenen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK	23
Abbildung 3:	Verlauf der Studienaushwahl der stufenweise Recherchen	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen	8
Tabelle 2:	Gliederung und Fragestellungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK	13
Tabelle 3:	Standardisierte Domänenwerte der Bewertung der NVL Chronische KHK, 1. Auflage nach DELBI (modifiziert nach [13])	15
Tabelle 4:	Ergebnisse der Beurteilung der methodologischen Exaktheit der Leitlinienentwicklung der NVL Chronische KHK, 1. Auflage bei Verwendung existierender Leitlinien (modifiziert nach [13])	15
Tabelle 5:	Übersicht der berücksichtigten Evidenzquellen für die einzelnen Empfehlungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK	18
Tabelle 6:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)	20
Tabelle 7:	Ergebnisse inhaltlicher Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)	40
Tabelle 8:	Ergebnisse inhaltliche Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)	47
Tabelle 9:	Ausgeschlossenen Arbeiten der sensitiven Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten nach Volltextsichtung	47
Tabelle 10:	Ausgeschlossenen Arbeiten der Expertenbeiträge nach Volltextsichtung	49
Tabelle 11:	Ergebnisse inhaltliche Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)	64
Tabelle 12:	Suchvokabular der Aktualisierungsrecherche	73
Tabelle 13:	Ausgeschlossenen Arbeiten nach Volltextsichtung	75
Tabelle 14:	Ausgeschlossenen Arbeiten der Expertenbeiträge nach Volltextsichtung	76
Tabelle 15:	Ausgeschlossenen Arbeiten nach 2 Sichtungsschritten	89

R 1. Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben im Jahr 2003 die gemeinsame Trägerschaft über das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL-Programm) sowie die gemeinsame Finanzierung vertraglich vereinbart [1].

Ziele des NVL-Programms sind vor allem:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Bereitstellung von Lösungsvorschlägen für Nahtstellen sowohl zwischen verschiedenen Disziplinen als auch zwischen verschiedenen Versorgungssektoren (Primäre Prävention – Sekundäre Prävention – Kuration – Rehabilitation);
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren (QI);
- Verbreitung von qualitativ hochwertiger Patienteninformation durch PatientenLeitlinien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen und Qualitätsindikatoren;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch Verträge zur integrierten Versorgung bzw. Verträge zu strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

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 (Europarat 2002) [2].

Der Entwicklungsprozess für die NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin im Auftrag von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF zwischen September 2009 und November 2011 organisiert. Methodik und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung im Rahmen des NVL-Programms sind generell im NVL-Methodenreport [3] und für die NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ im vorliegenden NVL-Report beschrieben (Internet: <http://www.versorgungsleitlinie.de>). Die Entwicklung von Qualitätsindikatoren wird darüber hinaus im Manual Qualitätsindikatoren beschrieben [4].

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [5], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [6] des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [7], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [8] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [9].

Bei einer Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) handelt es sich um eine "systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung" [2] und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [2].

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 [2; 5].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

R 2. Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

NVL richten sich weiterhin explizit

- an die Herausgeber von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ dienen sowie
- an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden.

R 3. Zielsetzung der NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“

Ab der 2. Auflage der NVL KHK erfolgt eine modulare Überarbeitung mit dem Ziel, aktuelle Entwicklungen zu den Themengebieten der einzelnen Kapitel zeitnah verfolgen und berücksichtigen zu können und den Aktualisierungsprozess zu beschleunigen. Das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage der NVL KHK ersetzt das Kapitel 11 der 1. Auflage.

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der chronischen KHK in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der medikamentösen Versorgung von Patienten mit KHK. Hierzu gehören verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in der medikamentösen Therapie.

Das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK gibt spezifische Empfehlungen zu unterschiedlichen Aspekten der Pharmakotherapie bei Menschen mit chronischer KHK anhand des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin. Die NVL richtet sich an Ärztinnen/Ärzte sowie Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die an der Versorgung dieser Menschen in allen Sektoren beteiligt sind.

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 inhaltliche Eckpunkte für das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK konsentiert.

Ziel des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage der NVL Chronische KHK ist die Verbreitung evidenzbasierter Empfehlungen, mit deren Hilfe man Entscheidungen in der medizinischen Versorgung von Menschen mit chronischer KHK auf eine rationalere Basis stellen kann. Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen beitragen [2].

R 4. Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe für die NVL Chronische KHK, 2. Auflage, Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“

Die Träger der NVL Chronische KHK, 2. Auflage sind BÄK, KBV und AWMF. Primäre Ansprechpartner in der Benennung von Leitlinien-Autoren 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 die Träger angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die NVL-Expertengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Die Leitlinien-Gruppe wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren multidisziplinär zusammengesetzt.

In der ersten konstituierenden Sitzung wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der NVL durch die Experten geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren über die Herausgeber (Träger und beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen) wurde vereinzelt als erforderlich angesehen. Die Expertengruppe verständigte sich außerdem darauf, weitere Experten ad personam bei spezifischen Themen zu berücksichtigen. Die Beteiligung dieser Fachdisziplinen erfolgte mittels Konsultationsverfahren oder mittels Einladungen zu den entsprechenden Sitzungen. Im Zuge des Erstellungsprozesses des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK wurden die folgenden Fachdisziplinen bei spezifischen Themen berücksichtigt:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Entwicklungsprozesses der gesamten NVL Chronische KHK, 2. Auflage diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen des Expertenkreises als Beobachter entsandt.

Insgesamt fanden für das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK im Zeitraum zwischen September 2009 und November 2011 vier Sitzungen (sowie zehn Telefonkonferenzen) statt; davon waren eine Sitzung (sowie sieben Telefonkonferenzen) der AG Pharmakotherapie und drei Sitzungen (sowie drei Telefonkonferenzen) der Gesamtgruppe der NVL Chronische KHK, 2. Auflage. Eine Übersicht der Vorgehensweise wird in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

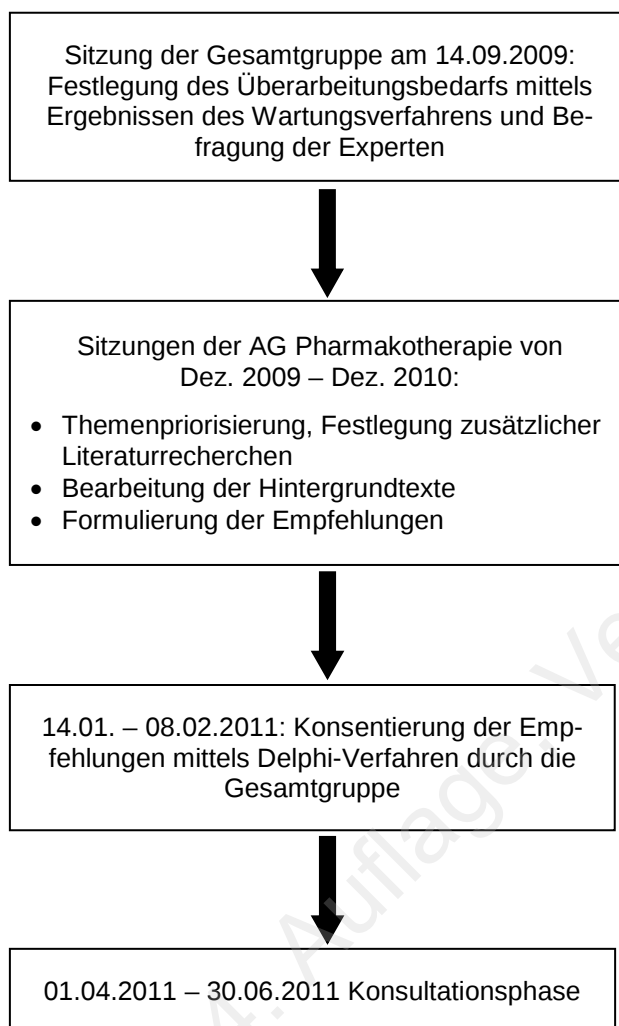


Abbildung 1: Übersicht zur Vorgehensweise bei der Leitlinienerstellung

In Tabelle 1 werden alle Vertreter der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren.

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL-Gruppe
Autoren			
Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Herr Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Jochen Cremer	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß- chirurgie (DGTHG)	Herr Prof. Dr. Jochen Cremer Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Arnold-Heller-Straße 3, Haus 18 24105 Kiel	

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL-Gruppe
Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Herr Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, MHSc Philipps-Universität Marburg Robert-Koch-Straße 5 35032 Marburg	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Christian Hamm	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislauforschung (DGK)	Herr Prof. Dr. Christian Hamm Kerckhoff Klinik GmbH Abteilung Kardiologie Benkestraße 2-8 61231 Bad Nauheim	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Herr Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Georg-August-Universität Göttingen Von Sieboldstraße 5 37075 Göttingen	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	Herr Prof. Dr. med. Ulrich Laufs Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik Innere Medizin III Kirrberger Straße, Geb. 40 66421 Homburg	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR)	Herr Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab Klinik Höhenried 82347 Bernried	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Sigmund Silber	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Herr Prof. Dr. med. Sigmund Silber Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Praxisklinik Am Isarkanal 36 81379 München	
Prof. Dr. med. Karl Werdan	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Herr Prof. Dr. med. Karl Werdan Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III Martin-Luther-Universität Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle/Saale	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Herr Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski, MD Spitalstrasse 21 Basel CH-4031 Schweiz	Stimmberechtigter Vertreter der Fachgesellschaft

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL-Gruppe
Beteiligte:			
PD Dr. med. Hilmar Dörge	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß- chirurgie (DGTHG)	Herr PD Dr. med. Hilmar C. W. Dörge Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Klinikum Fulda gAG Pacellallee 4 36043 Fulda	
Prof. Dr. med. Eckart Fleck	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Herr Prof. Dr. Eckart Fleck Deutsche Herzzentrum Berlin Innere Medizin / Kardiologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	
Jörg Haasenritter, MScN	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Fami- lienmedizin (DEGAM)	Herr Haasenritter, Jörg; MScN Philipps-Universität Marburg Abteilung für Allgemeinmedizin, Präven- tive und Rehabilitative Medizin Karl-von-Frisch-Straße 35043 Marburg	
PD Dr. med. Claudius Jacobshagen	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Herr PD Dr. med. Claudius Jacobshagen Abteilung Kardiologie und Pneumologie Universitätsmedizin Göttingen / Herz- zentrum Georg-August-Universität Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen	
Dr. med. Christoph Klein	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Herr Dr. med. Christoph Klein Deutsches Herzzentrum Berlin Innere Medizin / Kardiologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	
Prof. Dr. med. Brigitte Osswald	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß- chirurgie (DGTHG)	Frau Prof. Dr. Brigitte Osswald Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchi- rurgie Herz- und Diabeteszentrum NRW Ruhr-Universität Bochum Georgstraße 11 D-32545 Bad Oeynhausen	
Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Herr Prof. Dr. Ulrich Tebbe Kardiologie Klinikum Lippe-Detmold Medizinische Klinik II Röntgenstraße 18 32756 Detmold	
Prof. Dr. med. Petra Thürmann	Philipp-Klee-Institut für klini- sche Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal – ad personam	Frau Prof. Dr. med. Petra Thürmann Philipp Klee-Institut für Klinische Phar- makologie Helios Klinikum Wuppertal Heusnerstraße 40 42283 Wuppertal	

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Beruflicher Hintergrund	Funktion in der NVL-Gruppe
Dr. med. Hans Wille	Institut für Klinische Pharmakologie am Klinikum Bremen-Mitte – ad personam	Herr Dr. med. Hans Wille Institut für Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte St.-Jürgen-Strasse 1 28177 Bremen	
Redaktion und Moderation			
Prof. Dr. Dr. med. Günter Ollenschläger	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Leiter des ÄZQ
Prof Dr. med. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)		Moderation, Methodische Begleitung
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion, Schriftführung
Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Methodische Begleitung, Redaktion; Schriftführung
Carmen Khan, Fachärztin für Innere Medizin (ab Juli 2011)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Methodische Begleitung, Redaktion; Schriftführung
Susann Conrad, Dipl.-Gesundheitswirtin (bis Aug. 2011)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion; Schriftführung

R 5. Patientenbeteiligung bei der NVL- Entwicklung

Ziel der Beteiligung von Patienten am Programm für NVL ist einerseits die Berücksichtigung der Patientensicht bei der Erstellung der NVL und andererseits die Erarbeitung von Patientenversionen der NVL. Die Beteiligung von Patienten an der NVL-Erstellung und -Begutachtung erfolgt in Abstimmung mit dem Patientenforum bei der Bundesärztekammer.

Das Patientenforum wurde im Jahr 2002 auf eine Initiative der Bundesärztekammer [10] hin gegründet und ist ein Zusammenschluss der folgenden Organisationen und Institutionen:

- BAG SELBSTHILFE e. V. - Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen;
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V.;
- FORUM chronisch Kranker und behinderter Menschen im PARITÄTISCHEN;
- Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern);
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV).

Es dient als Plattform eines gemeinsamen Erfahrungsaustausches im Hinblick auf Informationen und Anliegen zwischen Ärzteschaft und Patientenselbsthilfe.

Für eine Patientenbeteiligung bei der Entwicklung der NVL Chronische KHK, 2. Auflage durch Begleitung des Entwicklungsprozesses selbst konnte trotz intensivster Bemühungen kein Patientenvertreter gefunden werden. Das Kapitel der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der PatientenLeitlinie, welche auf Grundlage der 1. Auflage der NVL Chronische KHK entwickelt wurde, wurde nach Abschluss der Überarbeitung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ auf Aktualisierungsbedarf geprüft und wird entsprechend korrigiert werden.

Zur Einbeziehung der Patienten siehe auch:

<http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/patienteneinbeziehung>

R 6. Gliederung und Fragestellungen

Die Gliederung und Schwerpunktsetzung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK orientierte sich an der 1. Auflage. Darüber hinaus wurden zusätzliche Fragestellungen identifiziert, die in neu erstellten Abschnitten thematisiert wurden.

Auf dieser Grundlage wurde die dargelegte Gliederung konsentiert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Gliederung und Fragestellungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK
(in der 2. Auflage ergänzte Abschnitte wurden mit „NEU“ gekennzeichnet)

I. Einführung

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

- Begründung
- Zielsetzung und Fragestellung
- Adressaten und Anwendungsbereich
- Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen
- Recherche und Auswahl der Quell-Leitlinien für die 1. Auflage
- Adaptation der Quell-Leitlinien
- Aktualisierungsverfahren
- Wartungsverfahren
- Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren
- Umgang mit Interessenkonflikten **(NEU)**

III. Verwendete Abkürzungen

A 11. Medikamentöse Therapie - Empfehlungen und Statements

- Prognoseverbessernde Therapie
 - o Thrombozytenaggregationshemmer
 - o Kombinierte Antikoagulation **(NEU)**
 - o Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“ **(NEU)**
 - o Lipidsenker
 - o Betarezeptorenblocker
 - o Hemmer des RAA-Systems
- Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris
 - o Betarezeptorenblocker
 - o Kalziumkanalblocker
 - o Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung **(NEU)**
- Weitere Maßnahmen
 - o Gripeschutzimpfung
 - o Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

H 11. Medikamentöse Therapie - Hintergrund und Evidenz

- H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie
 - o H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer
 - o H 11.1.2 Lipidsenker
 - o H 11.1.3 Betarezeptorenblocker
 - o H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems
- H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris
 - o H 11.2.1 Betarezeptorenblocker
 - o H 11.2.2 Kalziumkanalblocker
 - o H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung **(NEU)**
- H 11.3 Weitere Maßnahmen
 - o H 11.3.1 Gripeschutzimpfung
 - o H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

R 7. Erfassung des Aktualisierungsbedarfs

Der Umfang der Überarbeitung richtete sich nach den Ergebnissen des Wartungsverfahrens (siehe Abschnitt Wartungsverfahren), nach den Ergebnissen einer aktualisierten Leitlinien-Recherche und nach dem Ergebnis einer Umfrage nach aktuellen, relevanten Forschungsergebnissen bei den NVL-Expertinnen/Experten. Die entsprechenden Angaben der den einzelnen Empfehlungen zugrunde liegenden Quellen werden in Tabelle 5 dargestellt.

Aktualisierung der Quell-Leitlinien

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [3] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [5] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe aufbereitete Evidenzdarlegungen aus international verfügbaren evidenzbasierten Leitlinie aus dem In- und Ausland zu berücksichtigen, in denen konsentrierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

Es wurde überprüft, ob für die Quell-Leitlinien der 1. Auflage aktualisierte Versionen verfügbar sind. Für die Leitlinie der „American Heart Association“ lag eine fokussierte Aktualisierung vor:

- 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina [11].

Es erfolgte ein Abgleich der Empfehlungen dieser Leitlinie mit dem Kapitel Medikamentöse Therapie der 1. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Da sich aus diesem Abgleich kein Änderungsbedarf ergab, wurde die Leitlinie der „American Heart Association“ nicht als Quell-Leitlinie, sondern nur als Referenz-Leitlinie berücksichtigt.

Als Grundlage für die Aktualisierung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ wurde die 1. Auflage der NVL Chronische KHK [12] verwendet, welche einer Quell-Leitlinie bei einem Neuerstellungsprozess von Leitlinien entsprach. Eine externe qualitative Bewertung der 1. Auflage der NVL Chronische KHK erfolgte 2008 im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für die Aktualisierung des DMP Koronare Herzkrankheit durch das IQWiG [13]. Die strukturierte methodische Bewertung wurde mithilfe des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [9] vorgenommen. Hierbei sind insbesondere die in Domäne 3 niedergelegten Qualitätskriterien zur methodologischen Exaktheit zu beachten. In dieser wird ein besonderer Wert auf eine systematische Entwicklung und eine nachvollziehbare Evidenzbasierung der abgegebenen Empfehlungen gelegt. Ein weiterer wichtiger Bereich bei der Leitlinien-Bewertung nach DELBI ist die Domäne 6, welche die redaktionelle Unabhängigkeit darstellt. Je höher der sogenannte standardisierte Domänenwert ist, desto besser wird die Qualität der Leitlinie in diesem Bereich beurteilt (Höchstwert=1). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Standardisierte Domänenwerte der Bewertung der NVL Chronische KHK, 1. Auflage nach DELBI (modifiziert nach [13])

Domäne	1- Geltungsbereich und Zweck*	2- Beteiligung von Interessengruppen*	3- Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung*	4- Klarheit und Gestaltung*	5- Anwendbarkeit*	6- Redaktionelle Unabhängigkeit*
Domänenwert	0,44 (5)	0,63 (1)	0,57 (1)	0,83 (1)	0 (4)	0,50 (1)
* Standardisierter Domänenwert In Klammern: Rangfolge hinsichtlich anderer bewerteter adaptierter Leitlinien.						

Tabelle 4: Ergebnisse der Beurteilung der methodologischen Exaktheit der Leitlinienentwicklung der NVL Chronische KHK, 1. Auflage bei Verwendung existierender Leitlinien (modifiziert nach [13])

Frage	Prozess der Identifizierung der Quell-Leitlinie(n) ist beschrieben	Quell-Leitlinien wurden bzgl. ihrer Evidenzbasierung geprüft	Auswahlprozess der Quell-Leitlinien ist nachvollziehbar beschrieben	Summe erfüllter Kriterien
	Ja	Ja	Nein	2

Bezüglich der Methodik der Adaptation der Quell-Leitlinien für die 1. Auflage, die sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [14] und an weiteren Projekten zur Leitlinien-Adaptation [15-20] orientierte, verweisen wir auf den dazugehörigen Leitlinien-Report der NVL KHK, 1. Auflage [21].

Wartungsverfahren

Für die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wurde eine modifizierte Suche und Studienauswahl mit dem Ziel entwickelt, sogenannte Wartungssignale zu identifizieren [22]. Die Schwelle für zu berücksichtigende Literatur wurde bei dem hier angewandten Vorgehen sehr hoch angesetzt, da die Änderungen einer Leitlinien-Empfehlung ein aufwendiger Prozess sind.

Vorgehensweise

Die Eingrenzung der zu sichtenden Studienzahl erfolgte durch:

- (a) Auswahl von Studien bestimmter Evidenzklassifizierung
- (b) Auswahl der zu berücksichtigenden Quellen

zu (a): Eingrenzung auf RCTs und systematische Übersichtsarbeiten; bezüglich möglicher unerwünschter Wirkungen erfolgte eine zusätzliche Suche (s. u.).

zu (b): Um alle medikamentösen Interventionen abdecken zu können, enthielt die Suchstrategie keine Einschränkung hinsichtlich der Intervention. Dafür wurde aber auf sogenannte core journals eingeschränkt, da von der Annahme ausgegangen wurde, dass wichtige Studien, deren Ergebnisse in einem unmittelbaren Überarbeitungsbedarf einer Empfehlung resultieren können, in bestimmten Zeitschriften veröffentlicht werden. Der Prozess der Auswahl der Zeitschriften erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren. Die Recherche wurde in der Datenbank MEDLINE/PubMed durchgeführt.

Folgende Zeitschriften wurden ausgewählt:

Core journals

NEJM	Circulation
Lancet	Journal of the American College of Cardiology
Annals of Internal Medicine	American Heart Journal
BMJ	American Journal of Cardiology
JAMA	European Heart Journal
Archives of Internal Medicine	Heart

Die Literaturquellen des Kapitels Medikamentöse Therapie der 1. Auflage der NVL Chronische KHK, aus denen die zu wartenden Leitlinienempfehlungen stammen, wurden nach Zeitschriften sortiert und gezählt. Diese wurden dann auf Übereinstimmung mit den tatsächlich ausgewählten „Core journals“ geprüft.

Zur Empfehlungsbegründung der NVL KHK (medikamentöse Interventionen) wurden zu 82% Artikel (n=278) aus den 12 „Core journals“ zitiert. Die übrigen 18% der zitierten Arbeiten verteilen sich auf 35 Zeitschriften, die nur jeweils einmal zitiert werden, drei Zeitschriften, die jeweils zweimal und zwei Zeitschriften, die jeweils viermal zitiert werden.

Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurde nicht auf bestimmte Zeitschriften eingeschränkt. Angeregt durch den Kommentar eines Experten wurde eine Ausweitung der Suchstrategie auf „(chronische) Angina pectoris“ geprüft, was jedoch nicht zu einer Verbesserung führte. Es wurden zusätzlich die Meldungen der deutschen Zulassungsbehörde BfArM, der EMEA und der FDA hinsichtlich unerwünschter Wirkungen durchsucht.

Die resultierenden Literaturlisten der Suche nach RCTs (randomized controlled trials) und systematischen Reviews (SR) wurden im Hinblick auf die Erfüllung der vordefinierten Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander geprüft.

Einschlusskriterien

Kategorie	Beschreibung
E1	Population: Humanstudien
E2	Population: chronische KHK, zumindest als Subgruppe benannt
E3	Studiendesign: RCT oder SR (keine post-hoc Analysen)
E4	Intervention: medikamentöse Intervention
E5	Intervention: Dauermedikation (>6 Monate)/zur Akuttherapie sind keine Empfehlung in NVL KHK enthalten
E6	Publikationskriterien: Publikationssprache Deutsch oder Englisch und Vollpublikation
E7	Intervention: AM zugelassen oder in aktiver Phase-III-Forschung (keine vor Zulassung zurückgezogenen Medikamente)

Der resultierende Pool potenziell relevanter Studien wurde im nächsten Schritt ebenfalls durch zwei Personen hinsichtlich der inhaltlichen Relevanz geprüft. Hierzu wurden die Arbeiten zunächst inhaltlich den einzelnen Leitlinienempfehlungen zugeordnet und dann in vier Kategorien eingeteilt.

- 1) Signal
 - a) neue Erkenntnislage (neue Empfehlung für oder gegen umgehend erforderlich)
 - b) Widerspruch zu einer bestehenden Empfehlung (umgehender Handlungsbedarf)
- 2) Anregung für Änderung bei geplanter Überarbeitung
- 3) Bestätigung der Empfehlung (Aufnahme in begründende Literatur, könnte in Änderung der Empfehlungsstärke resultieren)
- 4) Information (als im Hinblick auf Wartungssignal „irrelevant“ erachtet, aber methodisch und/oder inhaltlich formal kein Ausschluss; Kontrolle der subjektiven Einschätzung unbedingt erforderlich).

Studien, die aus Sicht der Bearbeiter ein Signal generierten (also Studien der Kategorie 1) sollten unmittelbar an die Leitlinienherausgeber weitergeleitet werden.

Zusätzlich wurde Literatur, die formal die Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllte, aber subjektiv für die geplante Aktualisierung relevant erschien, in einem "Sammelkorb" abgelegt.

Die Ergebnisse des Wartungsverfahrens werden detailliert im Anhang in der Anlage 3 dargestellt.

Da sich das Wartungsverfahren hinsichtlich einer Änderung der Evidenzlage an den Themen und Empfehlungen der 1. Auflage orientierte, wurden Studien zu neuen Substanzklassen (z. B. Piperazinderivate wie Ranolazin) und zu neuen Therapieregimen (z. B. duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Drug-eluting Stentimplantation), die in der 1. Auflage nicht thematisiert wurden, mit dieser Suchstrategie nicht erfasst.

Darüber hinausgehend wurde unter den Expertinnen/Experten eine Umfrage nach aktuellen und relevanten Forschungsergebnissen sowie nach prioritärem Überarbeitungsbedarf durchgeführt, deren Resultate gemeinsam mit den Ergebnissen des Wartungsverfahrens detailliert in einer Telefonkonferenz der AG Pharmakotherapie am 08.12.2009 diskutiert wurden. In dieser Konferenz und im weiteren Arbeitsprozess wurden die Themen für notwendige zusätzliche Literaturrecherchen erfasst. Falls erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Recherche und Auswertung der Literatur durch das ÄZQ vorgenommen. Angaben zu Suchstrategien, Suchzeiträumen, Trefferzahlen und Literaturbewertungen für einzelne Literaturrecherchen können den Anlage 5 – 11 des Anhangs entnommen werden. Eine grafische Zusammenfassung der den einzelnen Empfehlungen zugrunde liegenden Quellen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht der berücksichtigten Evidenzquellen für die einzelnen Empfehlungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK

Empfehlung/ Statement	Berücksichtigte Quelle						Bemerkungen zur Suchstrategie und Evidenzbewertung der Literaturgrundlage
	Wartungsverfahren	Systematische Recherche	Fokussierte Recherche	Expertenbeiträge	1. Auflage NVL KHK	Geänderte Empf. der 1. Aufl.	
11-1	X			X	X		s. auch Anlage 5: Ergebnisse der Literaturbewertung für ASS
11-2				X	X		s. auch Anlage 7: Ergebnisse der Literaturbewertung für Clopidogrel
11-3	X	X		X			
11-4		X		X			
11-5		X		X			
11-6		X		X			
11-7		X		X			
11-8		X		X			
11-9		X		X			
11-10		X		X			
11-11		X		X			
11-12		X		X			
11-13		X		X			
11-14	X				X		
11-15	X				X		
11-16	X			X			
11-17	X		x		X	11-2	
11-18		X		X	X		s. auch Anlage 6: Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker
11-19		X		X	X		s. auch Anlage 6: Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker
11-20	X	X		X	X		s. auch Anlage 6: Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker
11-21				X			s. auch Anlage 11: Ergebnisse der Literaturbewertung für Ruheherzfrequenz – Literaturrecherche durch Experten; Bewertung/Auswahl der Literatur durch das ÄZQ. Weitere Bearbeitung durch die Gesamtgruppe
11-22					X		Keine wesentliche Änderung zur 1. Auflage
11-23	X				X	11-13	
11-24	X				X	11-14	

Empfehlung/ Statement	Berücksichtigte Quelle						Bemerkungen zur Suchstrategie und Evidenzbewertung der Literaturgrundlage
	Wartungsverfahren	Systematische Recherche	Fokussierte Recherche	Expertenbeiträge	1. Auflage NVL KHK	Geänderte Emprf. der 1. Aufl.	
11-25		X		X	X		s. auch Anlage 6: Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker
11-26	X	X			X	11-7	s. auch Anlage 8: Ergebnisse der Literaturbewertung für Kalziumkanalblocker
11-27	X	X			X	11-7	s. auch Anlage 8: Ergebnisse der Literaturbewertung für Kalziumkanalblocker
11-28		X		X	X		s. auch Anlage 9: Ergebnisse der Literaturbewertung für Nitrate
11-29		X		X	X	11-2	s. auch Anlage 9: Ergebnisse der Literaturbewertung für Nitrate
11-30			X	X			s. auch Anlage 10: Ergebnisse der Literaturbewertung für If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)
11-31			X				Fokussierte Literaturrecherche unter Berücksichtigung der verfügbaren Studien der Zulassungsbehörden
11-32	X				X	11-15	
11-33					X		Keine wesentliche Änderung zur 1. Auflage
11-34					X		Keine wesentliche Änderung zur 1. Auflage

Die Vorgehensweise der Literatursuche zu Arzneimitteln ohne systematische Recherche in MEDLINE ist in der grafischen Darstellung in der Anlage 4 abgebildet.

R 8. Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Im Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK wurde auf eine explizite Darstellung der Evidenzklassifikation der zugrunde liegenden Literatur der Empfehlungen auf Grund der Heterogenität der in den Quell-Leitlinien verwendeten Hierarchiesysteme verzichtet. Angaben zum Design (z. B. RCT oder Kohortenstudie) und zu Verzerrungsrisiken (z. B. aufgrund methodischer Schwächen) der berücksichtigten Studien können den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen entnommen werden.

Die systematische Berücksichtigung der Evidenz zur Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methoden-Report zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [3], grundsätzlich an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [23; 24]. Dies beinhaltet die folgenden Schritte:

1. Bewertung der Evidenz hinsichtlich der methodischen Qualität
2. Darlegung der Evidenz zu einer Fragestellung
3. Ableitung des Inhaltes der Empfehlung aus der ausgewählten, dargelegten und bewerteten Evidenz
4. Graduierung der Empfehlung hinsichtlich der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen (klinische Beurteilung, „considered judgement“)
5. Getrennte Darstellung der methodischen Qualität der berücksichtigten Literatur (Evidenzstärke) und der Graduierung der Empfehlung (Empfehlungsstärke)

Tabelle 6: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	kann	↔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz definierte Kriterien der klinischen Beurteilung, z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien und der Effektstärken, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2]. Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Die Empfehlungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage der NVL Chronische KHK wurden im formalen Delphi-Verfahren konsentiert. Dieses Verfahren beinhaltet eine Umfragemethode, bei der die Experten gebeten werden, zu den einzelnen Empfehlungen wiederholt Stellung zu nehmen. Alle Vertreterinnen/Vertreter einer Fachgesellschaft haben jeweils eine gemeinsame Stimme zu vergeben. Ein Delphi-Verfahren umfasst mehrere schriftliche Befragungsrunden, wobei nach jeder Runde die Antworten anonymisiert zusammengefasst und den Teilnehmenden zugesandt werden [25], ggf. mit der Bitte um erneutes Votum zu Empfehlungen, für die kein Konsens erzielt wird; dies wird fortgeführt bis ein Konsens erzielt wird. Es wurde im Kapitelentwurf unter die jeweils abzustimmende Empfehlung ein strukturierter Fragenkomplex an die Experten gerichtet, in dem die Antwortkategorien „Zustimmung, Ablehnung oder Enthaltung“ mit dazugehöriger Begründung unter Angabe von Literatur mitgeteilt werden mussten. Bei unklaren bzw. fehlenden Stimmenabgaben wurde vom ÄZQ telefonisch oder schriftlich nachgefragt. Im Vorfeld wurden während einer Telefonkonferenz am 22.12.2010 die Empfehlungsformulierungen für die schriftliche Abstimmung verabschiedet. Der Zeit-

raum für die schriftliche Abstimmung lag zwischen dem 14.01.2011 und dem 08.02.2011. Die Vertretungen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM) enthielten sich der Stimme, da sie am Entwicklungsprozess des Kapitels gar nicht bzw. nur kurz vor Abschluss beteiligt waren. Nach einer Delphi-Runde wurden von 34 Empfehlungen 29 im „starken Konsens“ und fünf im „Konsens“ verabschiedet, sodass keine zweite Runde notwendig war. Im Zuge des Erstellungsprozesses konnte zu allen bearbeiteten Fragestellungen ein Konsens zwischen den Autoren hergestellt werden.

Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen und das Abstimmungsprotokoll des Delphi-Verfahrens können unter nvl@azq.de angefordert werden.

Alle Texte, insbesondere auch die der Kapitel, die keine graduierten Empfehlungen enthalten, wurden während der Erstellung der Leitlinie zwischen den Autoren abgestimmt.

R 9. Entwicklung von Qualitätsindikatoren

Die Entwicklung von NVL-Qualitätsindikatoren basiert auf den Vorschlägen des Expertenkreises „Qualitätsindikatoren für NVL“. Auf der Grundlage des QUALIFY-Instruments erarbeitete der Expertenkreis eine Methodik für die Erarbeitung von vorläufigen Qualitätsindikatoren (QI), für die noch keine Datengrundlage vorhanden ist. Eine ausführliche Darstellung dieser Methodik findet sich im Manual Qualitätsindikatoren [4]. Entsprechend dieser Methodik ist geplant, aus starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A), die den Zielen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK entsprechen und von zwei unabhängigen Reviewern als potentiell messbar eingestuft werden, Vorschläge für QI zu erstellen. Sie werden als ratenbasierte QI entwickelt werden, das heißt sie bestehen aus Zähler und Nenner. Bei Fertigstellung des vorliegenden Leitlinienreports wurde die Entwicklung der Qualitätsindikatoren noch nicht begonnen, sie ist jedoch für das Jahr 2012 vorgesehen.

R 10. Externe Begutachtung

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK wurde der Entwurf in einem öffentlich zugänglichen Diskussionsforum drei Monate lang für Kommentierungen bereitgestellt.

Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde über die Träger und die beteiligten Fachgesellschaften in ihren jeweiligen Bereichen bekannt gegeben.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretern verschiedener Interessengruppen oder auch individuelle Beiträge wurden durch die NVL-Redaktion gesammelt, an den Expertenkreis zur Stellungnahme weitergeleitet und in einer abschließenden Telefonkonferenz in der NVL-Gruppe (Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“) hinsichtlich des Änderungsbedarfs im Leitlinien-Entwurf beraten. Die Beschlussfassung zur Übernahme oder Ablehnung eingegangener Beiträge wurde mit entsprechender Begründung dokumentiert. Detaillierte Angaben über die Kommentare werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt (nvl@azq.de).

R 11. Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK wurde im Dezember 2011 verabschiedet. Die Gültigkeit der NVL Chronische KHK 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 des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/archiv>.

Hinweis zu internetbasierten Informationen

Im Internet frei verfügbare Dokumente und Informationen wurden im Literaturverzeichnis entsprechend gekennzeichnet und mit einem Referenzdatum versehen: [cited: *Datumsangabe als Jahr, Monat, Tag*].

Die zugehörige Internetadresse (URL) wurde vollständig unter „Available from:“ angegeben.

Beispiel:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. Köln, Düsseldorf: 2003 [cited: 2012 Apr 12]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/awmfvertragfinal.pdf>

R 12. Darstellung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK

Die formale Gliederung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK entspricht folgendem Gliederungsprinzip in der Internetpräsentation:

Ebene 1: Empfehlungen und Stellungnahmen (verlinkt mit Ebene 2).

Ebene 2: Hintergrund und Evidenz; bietet zusätzlich zur Ebene 1 eine Diskussion und Begründung der Empfehlungen (im Internet verlinkt mit Ebene 3).

Ebene 3: Quellen; enthält zusätzlich zur Ebene 2 die Verbindungen zu den einzelnen Empfehlungen zugrunde liegenden Originalliteraturstellen (im Internet mit Links zu PubMed oder Volltexten, wenn verfügbar).

Darüber hinaus ist die Darstellung aller NVL als HTML-Version auf <http://www.versorgungsleitlinien.de> vorgesehen.

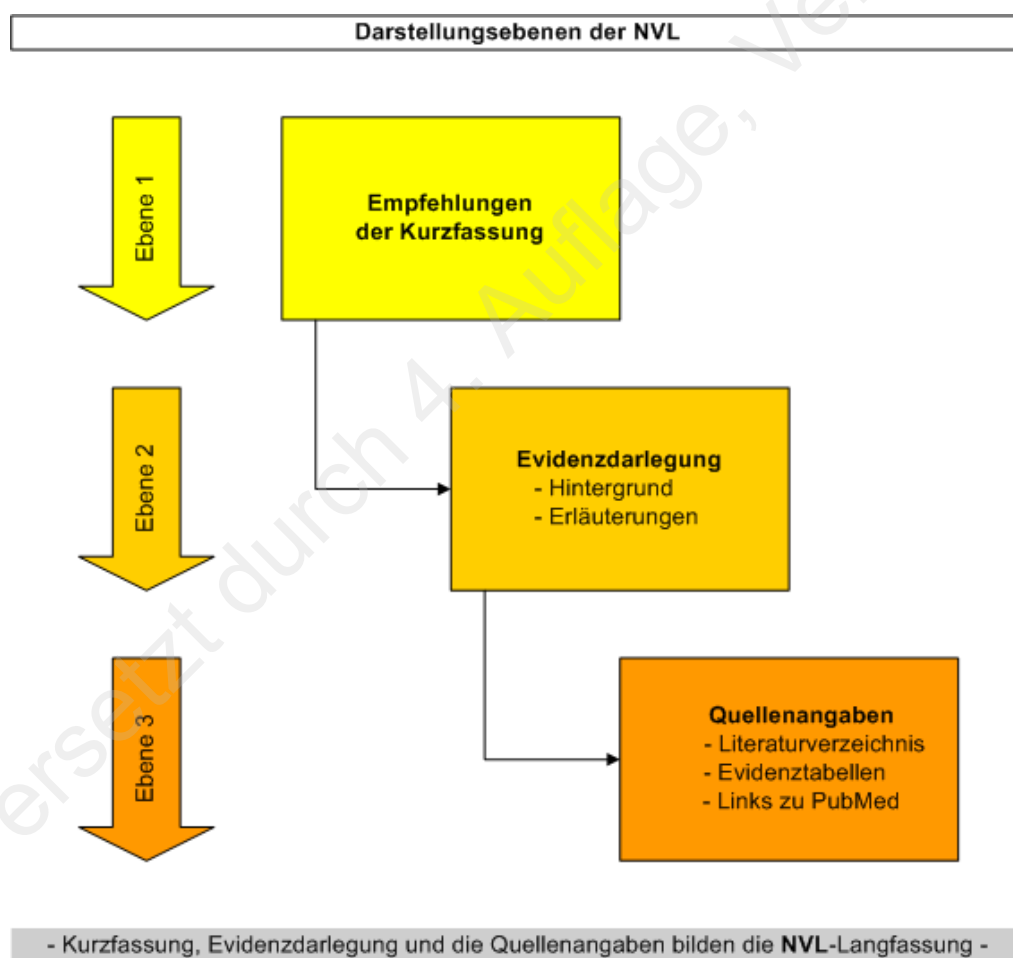


Abbildung 2: Darstellungsebenen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurde darauf geachtet, dass sie möglichst handlungsorientiert und leicht verständlich sind und sich ihre Empfehlungsgrade bereits durch die Wahl der Hilfsver-

ben ausdrückte (z. B. "soll" für eine starke positive Empfehlung/"soll nicht" für eine starke negative Empfehlung bei einer überflüssigen oder obsoleten Maßnahme).

Verschiedene Handlungsoptionen werden u. a. mit Hilfe von Algorithmen dargestellt, die auf einer einheitlichen Syntax beruhen [26; 27] (Übersicht der verwendeten Symbole: s. „Anlage 2: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen“ [7; 28]).

R 13. Anwendung, Verbreitung

Die Verbreitung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK liegt in der Verantwortung der Herausgeber. Die elektronische Version der Leitlinie steht auf dem gemeinsamen Internetauftritt von BÄK/KBV und AWMF im ÄZQ <http://www.versorgungsleitlinien.de> zur Verfügung. Hier ist der Zugriff auf alle drei Ebenen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ unentgeltlich möglich. Die durch die Patientenvertreter für die 1. Auflage erstellte und im Verlauf aktualisierte Patienten-Leitlinie zur NVL Chronische KHK steht ebenfalls auf der gemeinsamen Internetseite zur Verfügung. Ihre Verbreitung wird durch die im Patientenforum zusammengefassten Patientenvertreter unterstützt.

Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Die unten aufgeführten Maßnahmen sowie die Verfügbarkeit im Internet sollen die Voraussetzungen für eine Implementierung schaffen.

- Publikation der Langfassung und der aktualisierten Patientenversion;
- Publikation der Zusammenfassung der Empfehlungen im Deutschen Ärzteblatt;
- Publikation der wichtigsten neuen Aspekten der medikamentösen Therapie in einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt;
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften;
- Informationen an maßgebliche Einrichtungen wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (wegen zukünftiger DMPs);
- Einrichtung von internetbasierten Modulen zur zertifizierten ärztlichen Fortbildung.

R 14. Evaluation

Die Evaluierung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK hinsichtlich ihres Einflusses auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung, Erreichen der Versorgungsziele, Ressourcenverbrauch und Kosteneffektivität sowie ihrer Auswirkungen auf "Strukturierte Behandlungsprogramme" (DMP) wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Evaluierung sind Leitlinien-bezogene Qualitätsindikatoren. Dabei sollen soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren genutzt werden, insbesondere dann, wenn sie im Rahmen eines DMPs erhoben werden.

R 15. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Die Koordination und methodische Unterstützung der Leitlinien-Entwicklung wird im Rahmen des "Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien" finanziert. Träger sind die Bundesärztekammer, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Expertenarbeit erfolgt ehrenamtlich und ohne Honorar.

Alle Mitglieder der Leitlinien-Entwicklungsgruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK gegenüber den Herausgebern schriftlich offen gelegt (Formular siehe Anlage 1). Bei dem im Rahmen der NVL-Entwicklung durchgeführten Abstimmungsprozess (Delphi-Verfahren) waren ausschließlich die in Tabelle 1 genannten Leitlinien-Autoren abstimmungsberechtigt.

Umgang mit Interessenkonflikten

Die in der Leitlinien-Entwicklungsgruppe tätigen Experten sind gehalten, etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung einer NVL gegenüber den Herausgebern schriftlich zu erklären, dabei soll die seit Juni 2010 von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung finden [29]. Da der Expertenkreis der NVL Chronische KHK bereits 2009 seine Leitlinien-Arbeit begonnen hat, kommt eine Übergangsregelung zur Anwendung, sodass die Ergebnisse der einzelnen Interessenkonfliktserklärungen nicht veröffentlicht werden. Aufgrund von finanziellen und immateriellen Interessenkonflikten zu der Substanz Ivabradin enthielt sich beim Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage einer der Experten beim formalen Konsensusverfahren der Stimme.

R 16. Anhang

Anlage 1: Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten für die Autoren des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“, 2. Auflage der NVL Chronische KHK



Erklärung über Interessenkonflikte

Nationale VersorgungsLeitlinie
(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen
Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

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.

Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von AWMF-Leitlinien, Stand: Dez. 2010
Seite 1 von 3

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 Schultätigkeiten 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:

VersorgungsLeitlinien.de



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):

Mitgliedschaft im Expertenkreis der Nationalen VersorgungsLeitlinie _____

Name/Anschrift (Stempel)

Ort, Datum

Unterschrift

Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von NVL-Verfahren; Stand: Dez. 2010
Seite 3 von 3

Anlage 2: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen

	Klinischer Zustand
	Entscheidungsknoten
	Aktionsfeld (Tätigkeit)
	Logische Abfolge
1	Nummerierung

Anlage 3: Auszug aus dem Abschlussbericht zum Pilotprojekt zur „Wartung“ der Empfehlungen zu medikamentösen Interventionen in der NVL KHK

Die zum Wartungsverfahren erstellte Dissertation [22] bezieht sich auf eine einjährige Pilotphase und stellt die 1-Jahresdaten dar. Für die Überarbeitung der NVL KHK wurde das Verfahren für ein weiteres Jahr angewendet, sodass die 2-Jahresergebnisse in dem Abschlussbericht [30] dargelegt sind. Der unveröffentlichte Projektbericht kann als internes Dokument unter nvl@azq.de angefordert werden.

Empfehlungen Kapitel Medikamentöse Therapie (Kurzform) der 1. Auflage der NVL Chronische KHK

Nummer	Kurzzusammenfassung	Empfehlungsgrad
11-1	Schnellwirksames Nitrat im Anfall	↑↑
11-2	Nitrate nur symptomatisch wirksam, Dauertherapie prüfen	↑↑
11-3	β-Blocker zur Verminderung von Angina pectoris und Verbesserung der Belastungstoleranz	↑↑
11-4	β-Blocker nach Myokardinfarkt zur Senkung der Mortalität	↑↑
11-5	Metoprolol, Bisoprolol oder Carvedilol bei Herzinsuffizienz	↑
11-6	β-Blocker 1. Wahl bei arteriellem Hypertonus	↑
11-7	Calciumantagonisten 2. Wahl, langwirksame Substanzen senken Mortalität, antianginös	↑
11-8	ASS (75-325 mg/d) für alle KHK-Patienten, Clopidogrel bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation	↑↑
11-9	Statine 1. Wahl	↑↑
11-10	Statine bei allen KHK-Patienten unabhängig von LDL zur Prognoseverbesserung	↑↑
S. 45	2. Wahl Fibrate, Ionentauscher, Nikotinsäure. Keine Einigkeit Fixdosis/Zielwert	
11-11	ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz zur Prognoseverbesserung	↑↑
11-12	ACE-Hemmer nach Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz zur Prognoseverbesserung	↑↑
11-13	ACE-Hemmer bei arteriellem Hypertonus 2. Wahl, da Prognoseverbesserung aber keine antianginöse Wirkung (Kontroverse im Anhang angedeutet)	↑↑
11-14	AT1-Blocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit	↑
11-15	Gripeschutzimpfung senkt Mortalität	↑↑
S. 46	Fehlender Wirksamkeitsnachweis: Chelattherapie, Homöopathie, Phytotherapie, Vitaminsupplementierung, Sauerstofftherapie, peri- und postmenopausale Hormontherapie	

Ergebnisse

Es wurden in acht Quartalen (beginnend 08/2007) insgesamt 1 551 Abstracts anhand vordefinierter Ein-/Ausschlusskriterien von gesichtet. Daraus wurden 56 Artikel im Volltext geprüft. Von diesen erfüllten 30 die vordefinierten Einschlusskriterien nicht, die Gründe wurden dokumentiert und sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Verteilung der Ausschlussgründe

Grund	Anzahl
E1 (Mensch)	0
E2 (KHK)	7
E3 (RCT/SR)	17
E4 (Medikament)	1
E5 (>6 Monate)	4
E6 (deutsch/englisch)	0
E7 (Zulassung)	1

26 Artikel waren nach vordefinierten Kriterien relevant. Sie wurden entsprechend den oben beschriebenen Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1: n=0 Studien

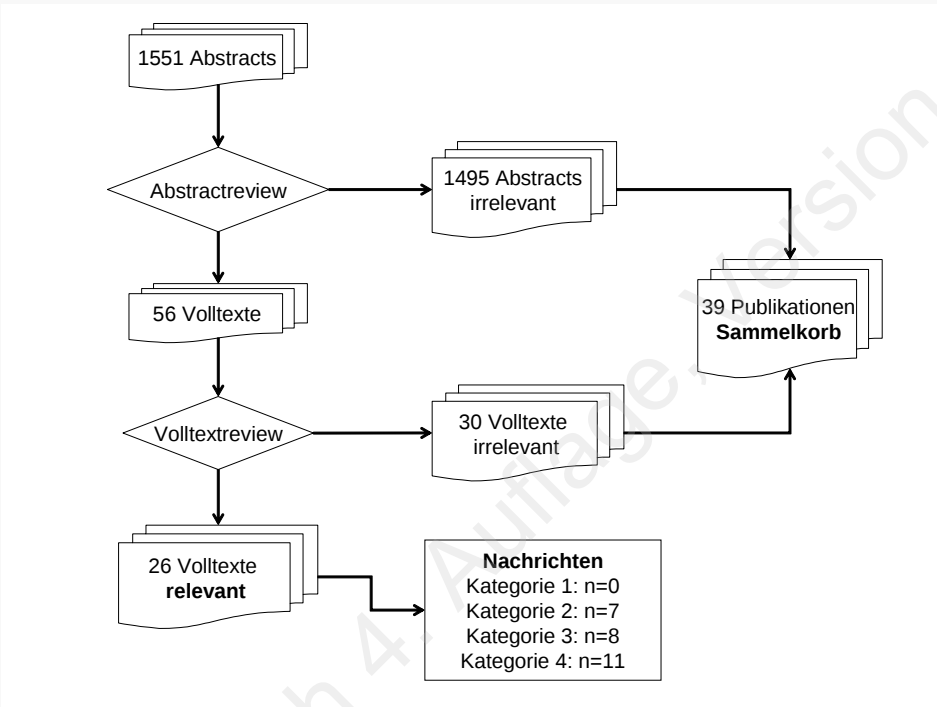
Kategorie 2: n=7 Studien

Kategorie 3: n=8 Studien

Kategorie 4: n=11 Studien

Von den 26 relevanten Artikeln sind 10 RCTs und 16 SRs.

Wartung NVL KHK (Arzneitherapie) - Ergebnisse 2 Jahre/Zusammenfassung



Ergebnisse inhaltliche Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal	Leitlinien-empfehlung
2	RCT (STRADIVARIUS) von Rimonabant vs. Placebo bei übergewichtigen KHKlern über 18 Monate: Gewichtsmin- derung, kein Effekt auf Surrogat, Nachweis von relevantem Schaden	Empfehlung ge- gen Rimonabant einrichten. (Up- date: Zulassung widerrufen 10/2008)	Nissen SE. JAMA. 2008 Apr 2;299(13):1547-60 (*) Link	-
2	RCT (Syst-Eur) von Nit- rendipin+-Enalapril+- HCT vs. Placebo in >60J alten Hypertonikern über 2 Jahre: in KHK-Sub- gruppe unterhalb 70mmg diast. RR mehr Ereignis- se	Explizite Blut- druck-Zielwerte mit unterem dias- tolishen Limit bedenken	Fagard RH. Arch Intern Med. 2007 Sep 24;167(17):1884-91 (*) Link	10-4/ 10-8

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal	Leitlinien- empfehlung
2	SR mit 18 RCTs zu Statinen bei Patienten >60 Jahren: Reduktion von Mortalität und Ereignissen gezeigt	Explizite Empfehlung für ältere Patienten bedenken	Roberts CG. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Aug;62(8):879-87 Link	10-3/ 11-10
2	SR mit 9 RCTs zum Nutzen von Statinen in Patienten >65 J.: Reduktion von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen gezeigt	Explizite Empfehlung für ältere Patienten bedenken	Afilalo J. J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 1;51(1):37-45 (*) Link	11-10
2	SR mit 2 RCTs zu Gripeschutzimpfung: geringer positiver Effekt	Empfehlungsstärke prüfen, da Daten schwach und spärlich	Keller T. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD005050 Link	11-15
2	SR von 15 RCT zu langwirksamen CA. Reduktion von Schlaganfällen und Angina, nicht von kardiovask. Mortalität und Herzinfarkten.	Bestehende Aussage zur Mortalitätsreduktion nicht bestätigt.	Bangalore S. Am J Med. 2009 Apr;122(4):356 Link	11-7/11-6
2	SR von 147 RCTs zu Antihypertensiva. Mehrnutzen für β -Blocker über RR-Senkung nur kurz nach Infarkt gesehen.	Substanzauswahl und Zielwerte bedenken.	Law MR. BMJ. 2009 May 19;338:b1665 (*) Link	10-4/10-8/11-6
3	Langzeit-Followup eines RCTs (WPSCOPS) von Pravastatin vs. Placebo in Männern mit Hypercholesterinämie: anhaltende Reduktion von Ereignissen	Langzeit-Nutzen der Statinbehandlung gezeigt	Ford I. N Engl J Med. 2007 Oct 11;357(15):1477-86 (*) Link	10-3/ 11-10
3	SR mit 6 RCTs zu Statinen nach PCI: Reduktion von Infarkten, nicht Mortalität	Bestätigung der bestehenden Empfehlungen auf allgemeinem Niveau	Mood GR. Am J Cardiol. 2007 Sep 15;100(6):919-23 (*) Link	11-10
3	SR mit 62 RCTs zur medikamentösen Cholesterinsenkung: Reduktion der KHK-Mortalität gezeigt	Bestätigung der bestehenden Empfehlungen auf allgemeinem Niveau	Gould AL. Clin Ther. 2007 May;29(5):778-94 Link	10-3/11-10
3	SR von 8 RCTs zu ASS vs. ASS+Clopidogrel nach ACS oder PCI: Klinischer Nutzen gezeigt, vermehrte Blutungen gesehen	Nutzenbeleg der dualen Plättchenhemmung gesehen	Bowry AD. Am J Cardiol. 2008 Apr 1;101(7):960-6 (*) Link	11-8
3	RCT (WAFACS) zu Folsäure + B-Vitamine vs. Placebo bei Frauen: Keine Reduktion von Ereignissen in Gesamtgruppe und KHK-Subgruppe	Bestätigung der bestehenden Aussagen	Albert CM. JAMA. 2008 May 7;299(17):2027-36 (*) Link	(S. 46)

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal	Leitlinien- empfehlung
3	RCT (WENBIT) zu Folsäure+Vit.B12/Vit.B6 vs. Placebo zur Sekundärprävention. Kein Effekt auf klinische Endpunkte.	Große Studie ohne Nutzenbeleg.	Ebbing M. JAMA. 2008 Aug 20;300(7):795 (*) Link	(S. 46)
3	RCT (WACS) zu Vit.C, E und β -Karotin. Keine Wirksamkeit gegen kognitiven Abbau bei KHK-Patienten	Bestätigt bestehende Aussagen über mangelnden Nutzen.	Kang JH. Circulation. 2009 Jun 2;119(21):2772 (*) Link	(S. 46)
3	SR von 6/16 RCTs zu ASS in Primär- und Sekundärprävention. Positives Nutzen/Schaden-Verhältnis in der Sekundärprävention gesehen.	Bestätigung der bestehenden Empfehlung zu ASS.	ATTC. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849 (*) Link	11-8
4	SR mit 4 RCTs eine ACE-Hemmer-Teilgruppe bei Patienten mit KHK ohne Herzinsuffizienz: Klinischer Nutzen gezeigt	Nutzenbeleg fraglich, da nur bekannte und kontrovers diskutierte Studien eingeschlossen.	Saha SA. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2007 Sep;12(3):192-204 Link	11-13
4	SR von 7 RCTs zum Nutzen von Hochdosis-Statintherapie vs. Standarddosis: Reduktion von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen gezeigt	Daten nicht aussagekräftig, da Vergleich mit zu niedriger Statindosis	Josan K. CMAJ. 2008 Feb 26;178(5):576-84 Link	(S.45)
4	SR von 23 RCTs zu Cilostazol nach PCI: eingeschränkter Nachweis der Reduktion von Restenose und Re-Revaskularisierung	Daten noch nicht belastbar, "small study bias" gesehen	Biondi-Zoccai GG. Am Heart J. 2008 Jun;155(6):1081-9 (*) Link	-
4	RCT (BEAUTIFUL) zu Ivabradin vs. Placebo bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz. Kein klinischer Nutzen gezeigt.	Große Studie ohne Nutzenbeleg bei harten Endpunkten.	Fox K. Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):807 (*) Link	-
4	SR mit 12 RCTs zum Nutzen von Fischöl vs. Placebo. Signifikante Senkung von kardiovask. Mortalität, aber nicht von Gesamtmortalität oder Arrhythmien.	Unklarer Nutzen.	Leon H. BMJ. 2008 Dec 23;337:a2931 (*) Link	(S.46)
4	SR mit 31 RCTs zum Verhältnis von Non-HDL-Reduktion und KHK-Endpunkten. Nutzen proportional zur Senkung gesehen.	Datenlage insgesamt umstritten	Robinson JG. J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 27;53(4):316 (*) Link	(S.45)

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal	Leitlinien- empfehlung
4	RCT (APRICOT-2) zu oraler Antikoagulation vs. Nichtbehandlung nach Thrombolyse. Langzeitnutzen nach Absetzen gesehen.	Daten nicht belastbar, da nur kleine Studie nur bei Lysepatienten.	vdBergh PJ. Am Heart J. 2009 Mar;157(3):532 (*) Link	-
4	SR von 25 großen RCTs zu LDL-Senkung. In Meta-regression Nutzen gegen Ereignisse proportional zur LDL-Senkung.	Nur wenige Daten zur Sekundärprävention.	Delahoy PJ. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):236 Link	10-3/11-9
4	RCT (HIJ-CREATE) zu Candesartan vs. Nicht-Sartan. Kein Nutzen bezüglich kardiovask. Ereignisse.	Offene Studie ohne Wirksamkeitsvorteil.	Kasanuki H. Eur Heart J. 2009 May;30(10):1203 (*) Link	11-14
4	RCT (ENCORE II) zu Nifedipin vs. Placebo. Kein klinischer Endpunkt.	Studie mangels klinischer Endpunkte nicht ausagekräftig.	Lüscher TF. Eur Heart J. 2009 Jul;30(13):1590 (*) Link	11-7
4	SR von 2 RCTs zur Dauer der Clopidogrelbehandlung nach NST-ACS. Kosteneffektivität für 3 Monate bei Niedrigrisiko- und 12 Monate bei Mittel-/Hochrisikopatienten gesehen.	Daten nicht ausagekräftig, da geringe Studienzahl und Modellierung für UK.	Rogowski W. Health Technol Assess. 2009 Jun;13(31):1 Link	11-8

Suche nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Aus der Suche nach Hinweisen für UAW (Webseiten der Zulassungsbehörden EMEA, BfArM, FDA) ergaben sich zwei Meldungen, die als Kategorie 4 bzw. 2 klassifiziert wurde:

Die FDA warnt vor der Kombination von Amiodaron mit höheren Dosen von Simvastatin, einer bekannten Interaktion, die in den USA offenbar nicht ausreichend beachtet wurde. In den deutschen Fachinformationen aller Simvastatin-Präparate und fast aller Amiodaron-Präparate finden sich entsprechende Warnhinweise. Die NVL KHK macht weder explizite Dosisempfehlungen zu Simvastatin, noch enthält sie Empfehlungen zu Antiarrhythmika wie Amiodaron. Da die Wechselwirkung bekannt ist, ergibt sich (nach Einschätzung der Reviewer) somit kein Grund für die außerplanmäßige Änderung einer Empfehlung der NVL KHK.

Das BfArM und die FDA warnen vor einer möglichen Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpenhemmern. Clopidogrel wird in der Empfehlung 11-8 lediglich als Mittel der zweiten Wahl gedacht. Empfehlungen zur antaziden Therapie macht die NVL KHK nicht. Die Interaktion könnte zukünftig im Text der Leitlinie erwähnt werden; es wird jedoch kein Grund für die dringliche Änderung einer Empfehlung gesehen.

Sammelkorb

In dem Sammelkorb wurden 39 Artikel aufgenommen. Diese wurden nicht formal bewertet und graduiert. Sie sind es nach Einschätzung der Reviewer wert, bei der nächsten geplanten Überarbeitung berücksichtigt zu werden.

Offene Fragen

Im Laufe der 2 Jahre sind immer wieder systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Cholesterinsenkung erschienen. Seit Erscheinen der Leitlinien hat sich jedoch nach dem aktuellsten SR (Delahoy 2009) die Studienbasis kaum geändert: so sind unseres Wissens 2006 zwei, 2007 eine und 2008 keine Studie erschienen. Die entsprechenden systematischen Übersichtsarbeiten wurden daher der Kategorie 4 zugeordnet. Die weitere Einschätzung ist durch die LL-Autoren zu treffen.

Literatur zum Ergebnisbericht des Wartungsverfahrens

1. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001;286(12):1461-7.
2. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. Ann Intern Med 2007;147(4):224-33.
3. Lee KP, Schotland M, Bacchetti P, Bero LA. Association of journal quality indicators with methodological quality of clinical research articles. JAMA 2002;287(21):2805-8.
4. Royle P, Bain L, Waugh N. Systematic reviews of epidemiology in diabetes: finding the evidence. BMC Med Res Methodol 2005;5(1):2.
5. Gartlehner G, West SL, Lohr KN, Kahwati L, Johnson JG, Harris RP, Whitener L, Voisin CE, Sutton S. Assessing the need to update prevention guidelines: a comparison of two methods. Int J Qual Health Care 2004;16(5):399-406.
6. Golder S, Loke Y, McIntosh HM. Room for improvement? A survey of the methods used in systematic reviews of adverse effects. BMC Med Res Methodol 2006;6:3.
7. Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. Health Info Libr J 2006;23(1):3-12.
8. Golder S, McIntosh HM, Loke Y. Identifying systematic reviews of the adverse effects of health care interventions. BMC Med Res Methodol 2006;6:22.

Sammelkorb

Quelle	Zusammenfassung	Link
J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 1;51(1):23-32	MA von IPD zu Surrogatendpunkten bei DES-Studien	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174032
Arch Intern Med. 2007 Dec 10;167(22):2405-13	SR zur Symptompräsentation bei Frauen	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071161
Public Health Nutr. 2007 Oct;10(10A):1156-63	SR zu KHK und Übergewicht	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903325
Int J Clin Pract. 2008 Jan;62(1):76-87	SR zu Compliance	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983433
Ann Intern Med. 2007 Nov 20;147(10):703-16	SR PCI vs. CABG	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938385
Int J Technol Assess Health Care. 2007 Fall;23(4):473-9	SR zu DES mit gesundheitsökonom. Analyse	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937836
Can J Anaesth. 2007 Sep;54(9):705-17	SR zu prophylaktischer CABG vs. Konservative Behandlung	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766738
Heart. 2008 Nov;94(11):1419-23	10J follow-up RCT secondary prevention clinic	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198203
Arch Intern Med. 2007 Nov 26;167(21):2296-303	RCT zur Kommunikation des Risikoprofils	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039987
Am Heart J. 2007 Dec;154(6):1095-101	RCT Fibrat vs. Placebo, Auswertung CRP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035081
Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1552-9	RCT/gesundheitsökonomische Analyse DES (BASKET-Studie)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980734
Am Heart J. 2008 Apr;155(4):630-9	SR zu Sirolimus- vs. Paclitaxel-DES	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371469
BMC Health Serv Res. 2008 Mar 20;8:60	SR zum Nutzen von Risikoscores	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366711
J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008 Jan;9(1):22-31	Testcharakteristika Belastungs-EKG	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268415

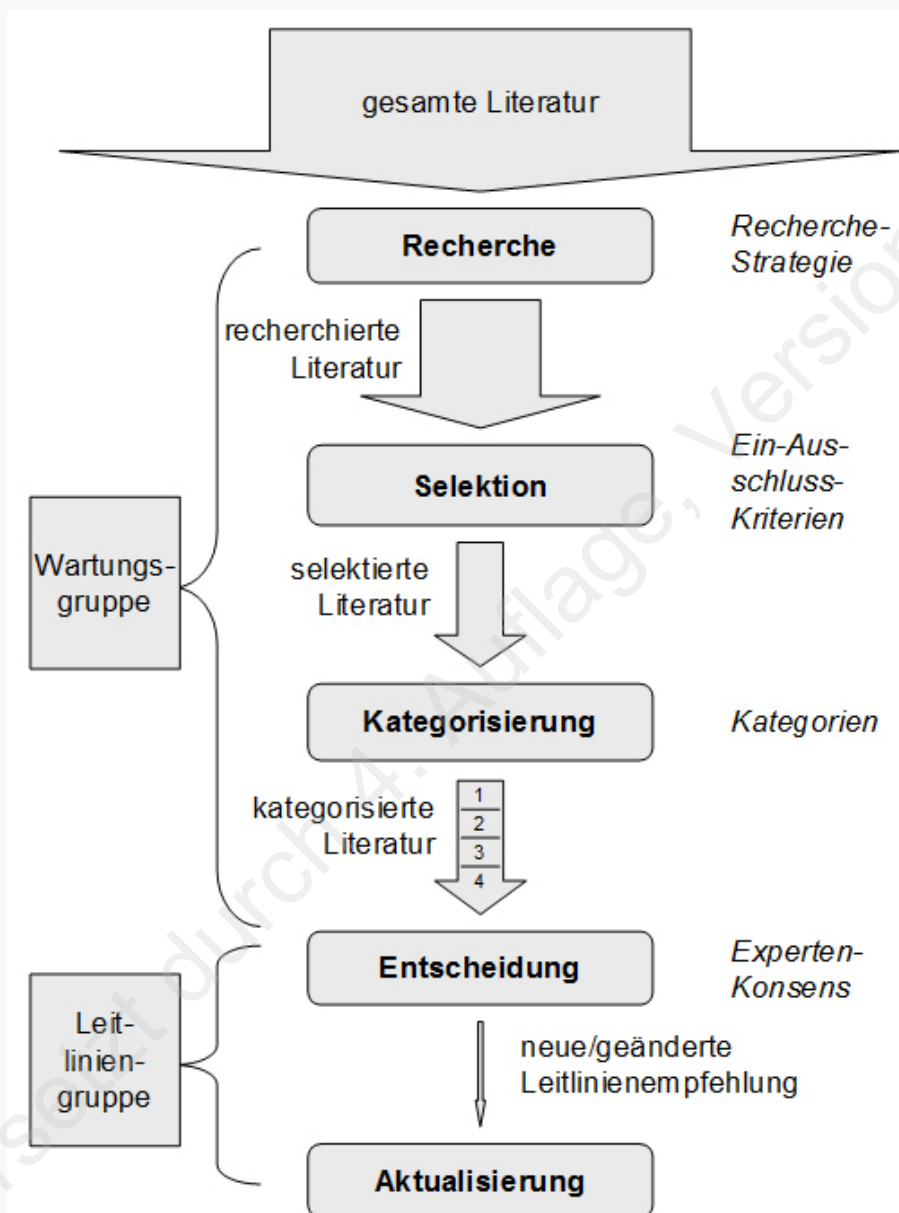
Quelle	Zusammenfassung	Link
Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006886	Cochrane-SR zu psychosozialer Intervention bei rauchenden KHKlern	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254119
Am Heart J. 2008 Feb;155(2):274-83	SR zu DES vs. BMS/CABG	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215597
Circulation. 2008 Apr 8;117(14):1787-801	Kohortenstudie zu Geschlechts-/ ethnischen Unterschieden bei Coro-Patienten	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378615
Circulation. 2008 Mar 18;117(11):1478-97	US-Leitlinie Streßecho	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316491
Am Heart J. 2008 Mar;155(3):478-84	Gewichtsänderungen nach Infarkt und Outcome (ENRICH-Daten)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294480
J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 19;51(7):701-7	Grundsatzdiskussion zu MACE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279733
Eur Heart J. 2007 Dec;28(24):3051-8	Therapieziele aus Leitlinien (dt. CORIMA-Studie)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029365
JAMA. 2008 Jul 9;300(2):197-208	MA zu Knöchel-Arm-Index in der Risikoprognose	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612117
J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 24;51(25):2385-95	SR/MA zur DES bei Diabetikern	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565394
Cardiovasc Ultrasound. 2008 Jun 19;6:30	SR/MA zur diagnostischen Genauigkeit des Stress-Echos	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565214
Cardiol Rev. 2008 Jul-Aug;16(4):189-96	SR/MA zur diagnostischen Genauigkeit des Mehrzeilen-CTs	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562809
Ann Pharmacother. 2008 Jun;42(6):790-805	SR + Leitlinienübersicht zu ASS+Clopidogrel+orale Antikoagulation	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477734
Health Technol Assess. 2008 May;12(17):iii-iv, ix-143	HTA zu 64-Zeilen-CT vs. Coro	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462576
Am J Cardiol. 2008 May 1;101(9):1259-62	MA zum Langzeitergebnis CABG vs. PCI	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435954
Circulation. 2008 Jul 22;118(4):381-8	RCT zu CABG vs. PCI mit 1000 Patienten und 6J follow-up	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606919
Ann Intern Med. 2008 May 6;148(9):656-61	RCT mit Analyse zur Änderung von Lipidwerten	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458278
Heart. 2008 May 1 (Epub)	RCT mit Kostendaten zu DMP in UK	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450843
Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Nov;5(11):738	SR zu PCI/CABG bei 80+	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825133
BMJ. 2008 Aug 29;337:a1331	Netzwerkmetaanalyse zu DES/BMS	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757996
Mayo Clin Proc. 2008 Nov;83(11):1203	SR zu Homocystein/KHK-Inzidenz	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990318
BMJ. 2009 Feb 16;338:b92	SR zu HDL und Mortalität	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221140
Lancet. 2009 Mar 14;373(9667):911	Netzwerkmetaanalyse zu PCI/DES/BMS/Medikation	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286090
Lancet. 2009 Mar 14	Präventionsleitlinien in Europa	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286092
Ann Intern Med. 2009 Mar 17	Leitlinie zur Primärprävention mit ASS	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293072

Suchstrategie

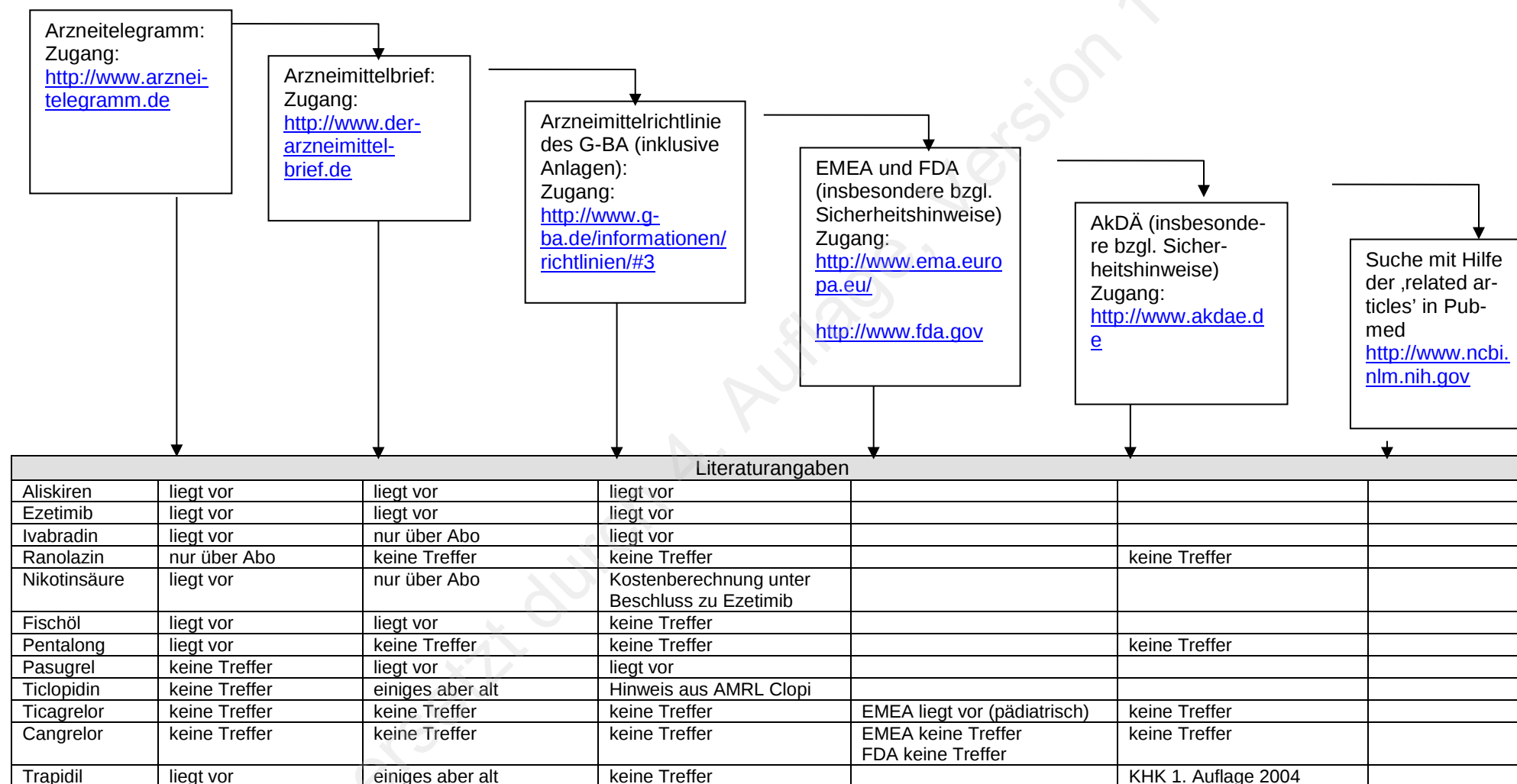
1. Suche nach Krankheit
coronary disease OR coronary heart disease
2. Suche nach SR-Filter „balanced, spec>sens“
Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type]
OR MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract])
3. Suche nach RCT-Filter „sensitive“
((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
4. Suche nach Core-Journals
American Heart Journal[jour] OR American Journal of Cardiology[jour] OR Annals of Internal Medicine[jour] OR Archives of Internal Medicine[jour] OR BMJ[jour] OR Circulation[jour] OR European Heart Journal[jour] OR Heart[jour] OR JAMA[jour] OR Journal of the American College of Cardiology[jour] OR Lancet[jour] OR NEJM[jour]
5. Krankheit AND (SR OR (RCT AND core-journal))
#1 AND (#2 OR (#3 AND #4))

Abbildung Literaturfluss

Schematische Darstellung des Flusses der Literatur während des Wartungsverfahrens. Die Breite der Pfeile ist grob proportional zur Menge der Publikationen. Links ist das jeweils ausführende Gremium dargestellt, rechts die jeweilige Entscheidungsgrundlage (kursiv).



Anlage 4: Vorgehensweise der Literatursuche zu Arzneimitteln ohne systematische Recherche in MEDLINE



Anlage 5: Ergebnisse der Literaturbewertung für ASS

Fragestellungen

Prognose:

1. Führt die Anwendung von ASS bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?
2. Führt die Anwendung von ASS bei Personen mit stabiler KHK zu Vorteilen hinsichtlich verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern (Clopidogrel, Clopidogrel-Generika, Ticlopidin, Prasugrel, Ticagrelor)?

Empfehlungen zur Therapie mit ASS lagen bereits in der ersten Auflage vor.

Empfehlungen Kapitel 11 der NVL KHK, 1. Auflage (Kurzform)

11-8	ASS (75-325 mg/d) für alle KHK-Patienten, Clopidogrel bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation	↑ ↑
------	---	--------

Suchmethodik

Aktuelle Literatur wurde durch das Wartungsverfahren analysiert (siehe Wartungsverfahren). Zusätzlich wurde eine Arbeit als Expertenbeitrag hinzugezogen.

Treffer

Aus dem Wartungsverfahren wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse identifiziert [31].

Tabelle 7: Ergebnisse inhaltlicher Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)

Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal	Leitlinienempfehlung
SR von 6/16 RCTs zu ASS in Primär- und Sekundärprävention. Positives Nutzen/Schaden-Verhältnis in der Sekundärprävention gesehen.	Bestätigung der bestehenden Empfehlung zu ASS (Aufnahme in begründende Literatur, könnte in Änderung der Empfehlungsstärke resultieren)	ATTC. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849	11-8

Als Expertenbeitrag wurde eine systematische Übersichtsarbeit zur Dosierung von ASS zitiert [32].

Anlage 6: Ergebnisse der Literaturbewertung für Betarezeptorenblocker

Hintergrund

Empfehlungen zur Therapie mit Betarezeptorenblockern lagen bereits in der ersten Auflage vor.

Empfehlungen Kapitel 11 der NVL KHK, 1. Auflage

11-3	- Betablocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck. - Betablocker sind daher zur Verminderung von Angina pectoris-Symptomen und zur Verbesserung der Belastungstoleranz indiziert.	↑↑
11-4	Alle Patienten nach Myokardinfarkt sollen einen Betablocker erhalten, da für sie die Senkung der Sterblichkeit belegt ist.	↑↑
11-5 ¹	Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert z. B. für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol).	↑↑
11-6	- Bei Patienten mit Hypertonie reduzieren Betablocker Morbidität und Letalität. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler Angina pectoris keine derartigen Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei diesen Patienten akzeptiert. - Betablocker werden als blutdrucksenkende Medikamente der 1. Wahl empfohlen, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und der KHK Symptomatik zu erwarten ist.	↑

Zur Aktualisierung der Empfehlungen und der begründenden Evidenz werden unter prognostischen und symptomatischen Gesichtspunkten Literaturrecherchen durchgeführt (siehe Fragestellungen 1-6).

Zusätzlich gilt der Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und (kardiovaskulärer) Mortalität bei gesunden Menschen aus den Ergebnissen von Beobachtungsstudien als belegt. Auch für Personen mit Hypertonie und KHK konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Er wird als „biologisch plausibel“ eingeschätzt. Dennoch sind die Mechanismen unklar. Antiarrhythmische und antiischämische Vorteile der niedrigen Herzfrequenz können ebenso eine Rolle spielen, wie die direkten Wirkungen einer erhöhten Herzfrequenz auf die Hämostase, welche eine Progression der Atherosklerose verursachen kann.

Durch Metaanalysen zur Untersuchung der Wirksamkeit von β -blockierenden Medikamenten bei Postinfarktpatienten und Personen mit chronischer Herzinsuffizienz konnten die Vorteile für die Behandlung dieser Gruppen belegt werden. Auch die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen Zusammenhang mit der Herzfrequenzsenkung. Da sich die Effekte der Betarezeptorenblocker über viele verschiedene Wirkmechanismen erklären, bleibt jedoch unklar, ob die Herzfrequenzsenkung der (einzige) Mechanismus ist, der die beschriebenen Vorteile begründet [33].

Empfehlungen zur Zielwerttherapie in Bezug auf die Ruheherzfrequenz lagen in der ersten Auflage der NVL KHK nicht vor. Nach der ersten Sitzung des gesamten Expertenkreises wurde daher neben der Sichtung von Expertenbeiträgen zur Bedeutung der Herzfrequenz im Rahmen der Therapie mit Betarezeptorenblockern eine stufenweise Recherche nach Patientengruppen geplant und durchgeführt (siehe Fragestellung 7).

¹ Die Thematik der Empfehlung 11-5 wurde auch in der NVL Chronische Herzinsuffizienz (Veröffentlichung 12/2009) bearbeitet. Weder in der Richtung der Empfehlung noch im Empfehlungsgrad ergab sich eine Abweichung zur NVL KHK 1. Auflage.

Dazu ein Ausschnitt aus dem Protokoll der 1. Sitzung (26.10.2010):

„Es gibt in der Gruppe keine einheitliche Einschätzung dazu, ob die **Herzfrequenz** als **vorrangiges Therapieprinzip** in der NVL etabliert werden soll. Der Vorschlag, das Konzept im Hintergrundtext zu diskutieren, wird (...) abgelehnt. Der Vorschlag die Empfehlung 11-18a (Dosierung so wählen, dass eine Ruheherzfrequenz von 55 – 60 Schläge/min ohne Auftreten bradykardie- und hypotoniebedingter Nebenwirkungen erreicht wird) zur Option (Empfehlungsgrad 0, kann) abzustufen, wird (...) abgelehnt. Verfügbare Evidenz zu dieser Fragestellung soll so schnell wie möglich von der Arbeitsgruppe aufgearbeitet werden.“

Fragestellungen

Prognose:

1. Führt die Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?
2. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Betarezeptorenblocker bei Personen mit stabiler KHK in ihrer prognostischen Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich untereinander?
3. Führt die Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Renininhibitoren)?

Symptomatik:

4. Führt die Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Personen mit stabiler KHK zur Verbesserung symptomatischer Endpunkte (verminderte Angina pectoris-Anfälle, Belastungstoleranz) im Vergleich zu Placebo?
5. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Betarezeptorenblocker bei Personen mit stabiler KHK in ihrer Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung symptomatischer Endpunkte (verminderte Angina pectoris-Anfälle, Belastungstoleranz) und ihrer Verträglichkeit im Vergleich untereinander?
6. Führt die Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Personen mit stabiler KHK zu Vorteilen hinsichtlich symptomatischer Endpunkte (verminderte Angina pectoris-Anfälle, Belastungstoleranz) und hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu anderen antianginösen Wirkstoffen (Kalziumkanalblocker, Nitrate, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate)?

Herzfrequenz:

7. Führt die Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Personen mit stabiler KHK über die Senkung der Ruheherzfrequenz zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?

P - Patient/Problem: 1) chronische/stabile KHK, 2) KHK mit Myokardinfarkt, 3) KHK mit Herzinsuffizienz

I - Intervention: Betarezeptorenblocker

C - Kontroll, Intervention in der Kontrollgruppe: keine Behandlung etc

O - Outcome wie kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität (primär) Ruheherzfrequenz (sekundär)

Suchmethodik

Drei systematische Rechercheverfahren wurden durchgeführt. Zusätzlich wurden Expertenbeiträge gesichtet.

1. Wartungsverfahren

Im Zuge des Wartungsverfahrens (siehe [22]) wurde eine sensitive Suche nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionen bei KHK durchgeführt (Suchzeitraum bis 31.07.2008).

2. Suchstrategien der ergänzenden sensitiven Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Ergänzend wurde eine sensitive Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Leitlinien bei KHK durchgeführt (Suchzeitraum bis 16.06.2010). Es wurden Arbeiten nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- E1: Herzerkrankung
- E2: Systematischer Review, Metaanalyse oder LL
- E3: Sprache deutsch oder englisch
- E4: erschienen ab 01.01.2006

2.1 Literaturdatenbank Medline über www.pubmed.org

16. Juni 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#19	Search (#12) OR (#15) OR (#18)	2851
#18	Search (#10) AND (#16) Limits: English, German, Publication Date from 2006	1255
#17	Search (#10) AND (#16)	3449
#16	Search Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[TIAB] OR meta-analysis[PT] OR MEDLINE[TIAB] OR (systematic[TIAB] AND review[TIAB])	160998
#15	Search (#10) AND (#13) Limits: English, German, Publication Date from 2006	1705
#14	Search (#10) AND (#13)	4552
#13	Search systematic [sb]	137126
#12	Search (#1) AND (#2) Limits: Publication Date from 2006, English, German	1047
#11	Search (#1) AND (#10)	2884
#10	Search ((((((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)) OR (#9)	278617
#9	Search stenocardia*[TIAB] OR (angor[TIAB] AND pectoris[TIAB]) OR (coronary[TIAB] AND insufficiency[TIAB])	6199
#8	Search Angina Pectoris [MeSH]	36771
#7	Search (myocardial[TIAB] OR (heart[TIAB] AND disease[TIAB]) OR coronary AND (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	100762
#6	Search Myocardial Ischemia [MeSH:NoExp]	26963
#5	Search coronary [TIAB] AND ((artery[TIAB] AND disease[TIAB]) OR atherosclerosis*[TIAB] OR arteriosclerosis*[TIAB])	71232
#4	Search Coronary Artery Disease [MeSH]	24635
#3	Search coronary[TIAB] AND heart[TIAB] AND disease[TIAB]	55027
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh:NoExp]	119962
#1	Search ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type])	76196

Treffer: 2851

Davon relevant: 1502

2.2 Cochrane Library

Datum: 16. Juni 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(coronary OR atheroscleros* OR arterioscleros* OR ischemi* OR ischaemi* OR myocardial OR heart):ti,ab,kw, from 2006 to 2010 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations	1910

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), 555 Treffer
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), 499 Treffer
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), nicht durchsucht
- Methods Studies, 116 Treffer
- Cochrane HTA, 166 Treffer
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), 574 Treffer

Anzahl der Treffer gesamt: 1910

Davon neu: 1652

Davon relevant: 716

2.3 Leitlinien-Datenbanken

Arztbibliothek (S2- und S3-Leitlinien der AWMF)

15. Juni 2010

Leitlinienthema ⇒ Herzkrankheit, Ischämische

Treffer: 6

Davon neu: 6

Davon relevant: 4

Guidelines International Network (G-I-N)

15. Juni 2010

Search text: coronary heart

Languages: German, English

Publication Status: published

Publication Type: Guideline

Treffer: 16

Davon neu: 14

Davon relevant: 3

National Guideline Clearinghouse (NGC)

15. Juni 2010

Diseases → Cardiovascular Diseases → Heart Diseases → Myocardial Ischemia → Coronary Disease
→ Coronary Artery Disease

Treffer: 10

Davon neu: 9

Davon relevant: 4

National Library of Guidelines

16. Juni 2010

Specialty → Cardiovascular System AND “coronary heart disease”

Treffer: 69

Davon neu: 67

Davon relevant: 3

3. Suchstrategien der stufenweise Recherchen nach Patientengruppen

In Abstimmung mit der Arbeitsgruppe werden stufenweise Recherchen zu den Patientengruppen

- 1) KHK ohne Myokardinfarkt,
- 2) KHK mit Myokardinfarkt und
- 3) KHK mit Herzinsuffizienz

mit der Intervention Betablocker und den Endpunkten Herzfrequenz und entweder Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität durchgeführt.

3.1 Literaturdatenbank Medline über www.pubmed.org

16. November 2010

#17	Search (#14) AND (#15) Limits: English, German, Humans	549
#16	Search (#14) AND (#15)	602
#15	Search (mortality OR morbidity) AND Outcome	268367
#14	Search (#10) AND (#13)	8379
#13	Search (11) OR (12)	65908
#12	Search "beta*antagonists" OR "beta*adrenergic" OR "beta*blockers" OR "beta*receptor"	65908
#11	Search "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]	32875
#10	Search ((((((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)) OR (#9)	283812
#9	Search stenocardia*[TIAB] OR (angor[TIAB] AND pectoris[TIAB]) OR (coronary[TIAB] AND insufficiency[TIAB])	6275
#8	Search Angina Pectoris [MeSH]	37038
#7	Search (myocardial[TIAB] OR (heart[TIAB] AND disease[TIAB]) OR coronary) AND (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	102945
#6	Search Myocardial Ischemia [MeSH:NoExp]	27502
#5	Search coronary [TIAB] AND ((artery[TIAB] AND disease[TIAB]) OR atherosclerosis*[TIAB] OR arteriosclerosis*[TIAB])	73133
#4	Search Coronary Artery Disease [MeSH]	25817
#3	Search coronary[TIAB] AND heart[TIAB] AND disease[TIAB]	56307
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh:NoExp]	120502

Treffer: 549

Davon relevant: 136

3.2 Cochrane Library

16. November 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(coronary OR atheroscleros* OR arterioscleros* OR ischemi* OR ischaemi* OR myocardial OR heart):ti,ab,kw	76140
#2	"beta?antagonists":ti,ab,kw or "beta?adrenergic":ti,ab,kw or "beta?blockers":ti,ab,kw or "beta?receptor":ti,ab,kw	7286
#3	(mortality OR morbidity):ti,ab,kw and (Outcome):ti,ab,kw	15487
#4	#1 AND #2 AND #3	371

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), 13 Treffer
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), 10 Treffer
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 332
- Methods Studies, 12 Treffer
- Cochrane HTA, 0 Treffer
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), 4 Treffer

Anzahl der Treffer gesamt: 371

Davon neu: 275

Davon relevant: 197

3.3 EMBASE

16. November 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
6	1 AND 2 AND 5	14
5	3 AND 4	142074
4	FT=outcome	965341
3	FT=mortality OR FT=morbidity	695746
2	((((FT=beta?antagonists OR FT=beta?adrenergic) OR FT=beta?blockers) OR FT=beta?receptor) OR FT=adrenergic beta antagonists	1191
1	(((((FT=coronary heart disease OR FT=coronary artery disease) OR FT=atheroscleros?) OR FT=myocardial ischemia) OR FT=angina pectoris) OR FT=stenocardia*) OR FT=coronary insufficiency	304640

Treffer: 14

Auswahlkriterien und Treffer

Als Ergebnis des Wartungsverfahrens wurde eine Metaanalyse identifiziert (siehe Tabelle 8), die für den Themenkomplex ‚Betarezeptorenblocker‘ als relevant erachtet wurde [34].

Tabelle 8: Ergebnisse inhaltliche Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)

Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal
SR von 147 RCTs zu Antihyper-tensiva. Mehrnutzen für β -Blocker über RR-Senkung nur kurz nach Infarkt gesehen.	Anregung für Änderung bei geplanter Überarbeitung: Substanzauswahl und Zielwerte bedenken.	Law MR. BMJ. 2009 May 19;338:b1665 (*)

Aufgrund der hohen Trefferanzahl der sensitiven Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, werden die Treffer in thematischen Listen dargestellt (Diagnose, Diversity, Epidemiologie, Gender, geriatrische Aspekte, Leitlinien, Methodik, Prävention, Qualitätsindikatoren, Rehabilitation, Risikofaktoren, Risikostratifizierung, Therapie). Demnach stehen für Themen des Abschnitts „Therapie (Revaskularisation, Med. Therapie, Counterpulsation, Defibrillator...)“ 1 310 Treffer zur Auswahl. Daraus wurden nach der zweiten Sichtung für den Themenkomplex „Betarezeptorenblocker“ drei systematische Arbeiten ausgewählt (siehe Tabelle 9). Nach Sichtung der Volltexte blieb eine Arbeit als relevant eingestuft [35].

Tabelle 9: Ausgeschlossenen Arbeiten der sensitiven Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten nach Volltextsichtung

Titel	Ausschlussgrund	Quelle (*) core journal
A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure (Provisional abstract)	keine Untersuchung an Personen mit chronischer KHK	de-Peuter OR, Netherlands Journal of Medicine 2009;67:284-294
Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Sipahi I. Ann Intern Med 2007;147(1):10-18

Die Auswahl für die stufenweise Recherche sowie die Expertenbeiträge zur Bedeutung der Herzfrequenz wurde auf systematische Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien eingegrenzt. Dabei wurden Subgruppenanalysen und Nichtunterlegenheits-/Vergleichsstudien von der Auswahl ausgeschlossen. Es werden nur Studien berücksichtigt, welche nicht die Akutsituation (insbesondere bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) untersuchen. Bei der Durchsicht der Abstracts wurden außerdem die Suchfragen nicht treffende Publikationen, Studien mit Kindern und mit nichtmitteleuropäischen Probandinnen/Probanden sowie tierexperimentelle Studien ausgeschlossen.

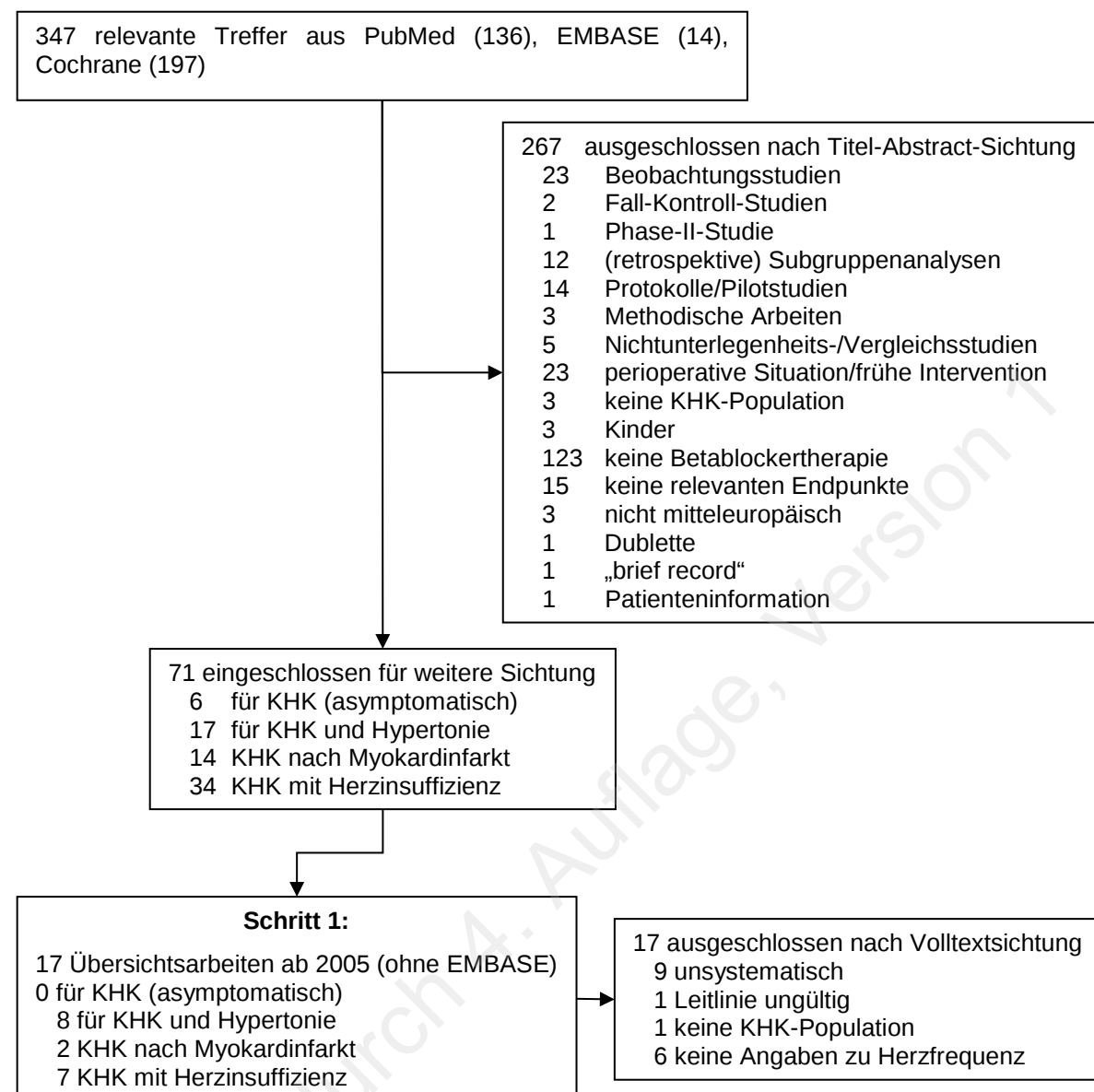


Abbildung 3: Verlauf der Studienauswahl der stufenweise Recherchen

Da durch die Suche keine relevanten Arbeiten identifiziert werden konnten, wurde diese nach Schritt 1 in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe „Pharmakotherapie“ abgebrochen (siehe Protokoll der TK vom 01.12.2010). Als Ergänzung für den Evidenzkörper zur Empfehlung zur Anwendung von Betarezeptorenblockern bei Herzinsuffizienz wurde eine systematische Übersichtsarbeit ausgewählt [36].

Nach der Titel-Abstract-Sichtung der Expertenbeiträge wurden zehn Volltexte bestellt (siehe Tabelle 10). Nach Sichtung der Volltexte blieben zwei Arbeiten als relevant eingestuft [37; 38].

Tabelle 10: Ausgeschlossenen Arbeiten der Expertenbeiträge nach Volltextsichtung

Nr.	Titel	Ausschlussgrund	Quelle
1	Heart rate as a therapeutic target in heart failure	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Kjekshus J, Gullestad L. Eur Heart J 1999;1(Suppl H):H64-H69.
2	Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers	keine relevanten Endpunkte (Belastungstests auf Fahrradergometer)	Van Der Vring JA, et al. Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). Br J Clin Pharmacol 1999;47(5):493-8.
3	Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting	unsystematische Literaturübersicht als Konsensus-Statement, keine KHK Population (Hypertonie)	Palatini P, et al. J Hypertens 2006;24(4):603-10.
4	Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy	unsystematische Übersichtsarbeit	Palatini P, Benetos A, Julius S. Drugs 2006;66(2):133-44.
5	Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease.	unsystematische Übersichtsarbeit	Palatini P, Julius S. Clin Exp Hypertens 2004;26(7-8):637-44.
6	Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Metra M, et al. Eur Heart J 2005;26(21):2259-68.
7	Rest heart rate and life expectancy	tierexperimentell	Levine HJ. Journal of the American College of Cardiology 1997;30(4):1104-6.
8	Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Lechat P, et al. Circulation 2001;103(10):1428-33.
9	Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Lechat P, et al. Circulation 1997;96(7):2197-205.
10	Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death	Beobachtungsstudie, Risikofaktor, keine KHK Population	Jouven X, et al. N Engl J Med 2005;352(19):1951-8.
11	The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men	Instrument entwickelt, keine KHK Population ²	Janssen I, et al. Am J Prev Med 2005;29(3):194-203.
12	Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women	keine KHK Population, Beobachtungsstudie	Cooney MT, et al. Am Heart J 2010;159(4):612-9.
13	High heart rate: a cardiovascular risk factor?	unsystematische Übersichtsarbeit	Cook S, et al. Eur Heart J 2006;27(20):2387-93.

² aus der zitierten Literatur eine Arbeit im Volltext gesichtet (siehe Nr. 21)

14	Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), keine relevanten Endpunkte (stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz)	Böhm M, et al. Lancet 2010
15	Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), keine relevanten Endpunkte (stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz)	Swedberg K, et al. Lancet 2010.
16	Resting heart rate in cardiovascular disease	unsystematische Übersichtsarbeit	Fox K, et al. Journal of the American College of Cardiology 2007;50(9):823-30.
17	Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Fox K, et al. Lancet 2008;372(9641):807-16.
18	Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), Subgruppenanalyse	Fox K, et al. Lancet 2008;372(9641):817-21.
19	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary	Leitlinie, methodische Exaktheit nicht geprüft	Graham I, et al. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.
20	What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF)	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Gullestad L, et al. Journal of the American College of Cardiology 2005;45(2):252-9.
21	Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure.	Vergleichsstudie von 4 Kohorten	Benetos A, et al. Hypertension 1999;33:44 –52.

Bedeutung der recherchierten Publikationen für die Aktualisierung der Empfehlungen zu Betarezeptorenblockern in der NVL KHK, 2. Auflage

Betarezeptorenblocker als prognoseverbessernde Therapie

Die Ergebnisse der Metaanalyse von [34] unterstützen die Empfehlung Betarezeptorenblocker bei *Personen mit Myokardinfarkt* einzusetzen (Empfehlung 11-4). Insbesondere ein bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt sind laut der Autorengruppe die Effekte der Therapie mit Betarezeptorenblockern deutlich stärker als bei Personen mit KHK ohne kürzlich erlittenen Myokardinfarkt (RRR 31 % vs. 11 %) und als bei Menschen mit KHK, die mit anderen Antihypertensiva behandelt werden (RRR 15 %).

Für die Empfehlung 11-6 ist die gleiche Arbeit nur begrenzt aussagekräftig, da in der Gruppe der Personen mit *KHK ohne kürzlich erlittenen Myokardinfarkt* auch sechs Studien mit herzinsuffizienten Patientinnen/Patienten eingeschlossen wurden. In der Übersichtsarbeit wurden insgesamt fünf Studien identifiziert, in denen Menschen mit KHK ohne kürzlich erlittenen Herzinfarkt untersucht wurden. Eine separate Auswertung dieser Gruppe wurde nicht durchgeführt. Die extrahierten Daten zu diesen Studien zeigen eine breite Streuung der absoluten Risikoreduktionen von -3 % (nach vier Jahren) (RRR - 15,82 %) [39] bis 14,5 % nach 1,8 Jahren (RRR 55,08 %) [40] hinsichtlich der untersuchten Endpunkte tödlicher oder nichttödlicher Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod (eigene Berechnungen).

Zur Anwendung von Betarezeptorenblockern bei *Personen mit Herzinsuffizienz* konnte durch die stufenweise Recherche eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert werden. Diese unterstützt die Aussagen der ersten Auflage zur Senkung der Mortalität bei dieser Gruppe.

In der Metaanalyse von Al-Reesi [35] konnte ein kurzfristiger Effekt (nach sechs Wochen) einer Therapie mit Betarezeptorenblockern auf die Mortalität nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist nicht hinreichend für eine Änderung der Empfehlung 11-4, da zu längerfristigen Effekten und zu anderen Endpunkten Nutznachweise vorliegen (siehe z. B. [34]).

Betarezeptorenblocker im Vergleich untereinander

Im Zuge der Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe wurde die Frage aufgeworfen, ob Atenolol im Vergleich zu anderen Betarezeptorenblockern weniger wirksam ist und daher als Kontrolle zu einer Überschätzung der Effekte der Intervention führt. Zu dieser Frage wurde eine Metaanalyse identifiziert [41]. Die Metaanalyse bestätigt die geringere Wirksamkeit von Atenolol zur Therapie des Bluthochdrucks. Ähnliche Untersuchungen zur Wirksamkeit bei Patienten mit KHK konnten nicht identifiziert werden.

Eine gegensätzliche Einschätzung von [34] zu dieser Fragestellung ist aufgrund des Ausschlusses von relevanten Studien wenig nachvollziehbar.

Betarezeptorenblocker im Vergleich mit anderen Antihypertensiva

Die oben genannte Metaanalyse [34] schließt weitere Antihypertensiva (Thiaziddiuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorantagonisten, Kalziumkanalblocker) ein und kommt zu dem Schluss, dass durch den Einsatz von Betarezeptorenblocker insbesondere ein bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt, erneute kardiovaskuläre Ereignisse etwa doppelt häufiger als durch andere Antihypertensiva verringert werden.

Betarezeptorenblocker zur symptomatischen Therapie

Es konnten keine neueren Studien oder Übersichtsarbeiten zur symptomatischen Therapie bei Personen mit chronischer KHK identifiziert werden.

Betarezeptorenblocker im Vergleich untereinander

Es konnten keine neueren Studien oder Übersichtsarbeiten zum Vergleich der einzelnen Substanzen identifiziert werden.

Betarezeptorenblocker im Vergleich mit anderen Koronartherapeutika

Es konnten keine neueren Studien oder Übersichtsarbeiten zum Vergleich der Effektivität der einzelnen Wirkstoffgruppen identifiziert werden. Betablocker sind durch ihren Doppeleffekt in Bezug auf primäre Endpunkte und auch auf Angina pectoris-Symptome im Vorteil.

Bedeutung der Herzfrequenz

Durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern in der Therapie nach Myokardinfarkt und KHK ergeben sich prognostische Vorteile. Korrelationen zwischen Herzfrequenz und kardiovaskulärer Mortalität bestehen (siehe auch Ausführungen zur Herzfrequenz aus dem Expertenkreis).

Schlussfolgerung

Die Evidenzlage ermöglicht eine positive Aussage über die Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern in Bezug auf *Morbidität und Mortalität* bei Personen mit KHK.

Bis zu zwei Jahren *nach einem Herzinfarkt* sind sie wirksamer in der Prävention von plötzlichem Herztod, tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkten als andere Antihypertensiva.

Aus der Gruppe gibt es verschiedene Vertreter, die untersucht worden sind. Eine Unterlegenheit ist für Atenolol nachgewiesen.

Für die Anwendung zur Reduktion der *Angina-pectoris Symptomatik* konnten keine neueren Arbeiten identifiziert werden. Zur antianginösen Therapie sind neue Arzneimittel als mögliche Vergleichspräparate auf den Markt gekommen (Ivabradin, Ranolazin).

Die Ergebnisse der extrahierten Studien aktualisieren den bisherigen Kenntnisstand der prognostischen Vorteile, die sich durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern in der Therapie nach Myokardinfarkt und KHK ergeben. Es bleibt weiterhin unklar, ob die *Herzfrequenzsenkung* als Wirkmechanismus im Kausalzusammenhang mit den erzielten Effekten steht. Untersuchungen mit Wirkstoffen, die selektiv die Herzfrequenz senken (wie Ivabradin) und ebenfalls zu prognostischen Vorteilen führen stehen weiterhin aus.

Evidenztabellen Übersichtsarbeiten

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
Meta- analyse	Law MR, 2009 [34]	Suchstrategie: systematisch Datenbanken: Medline, Cochrane Collabo- ration, Web of Science, citations in trials and previ- ous meta-analysis and review articles Zeitraum: 1966 bis 12/2007 eingeschl. Stu- dien: RCTs (keine Personen mit chronischer Nie- reninsuffizienz, mind. 5 kardio- vaskuläre Ereignisse oder Schlaganfälle berichtet, Beoba- chtungsdauer mind. 6 Monate)	Nur für Betarezep- torenblocker rele- vante Fragestel- lungen: 1. Nutzen von Betarezeptoren- blockern vs. Pla- cebo oder unbe- handelten Kontrol- len bei Personen mit KHK ohne kürzlichen Myo- kardinfarkt, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizi- enz hinsichtlich KHK-Ereignissen (tödlicher oder nichttödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herz- tod, exklusive „stillter“ Infarkt) 2. Nutzen von Betarezeptoren- blockern vs. Pla- cebo oder unbe- handelten Kontrol- len bei Personen nach akutem My-	Zu 1. 37 Studien (n=38892) RRR: 0,71 (95% KI 0,66-0,78) Absolute Risikoreduktion nicht angegeben Zu 2. 27 Studien (n=24157) RRR: 0,69 (95% KI 0,62-0,76) Absolute Risikoreduktion nicht angegeben Zu 3. 11 Studien (n=14735) RRR: 0,89 (95% KI 0,78-1,06) Absolute Risikoreduktion nicht angegeben Heterogenität mit chi2:nicht signifikant Fazit der Autoren: Effekt der Betarezeptorenblocker deutlich stärker bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt als bei Per- sonen mit KHK (hierbei auch Herzinsuffizienz sub- sumiert) ohne kürzlichen Herzinfarkt. Effekt bei Per- sonen ohne kürzlichen Myokardinfarkt ähnlich dem anderer Antihypertensiva (RRR 15%) und dem Ef- fekt bei Personen ohne vorherige KHK. (RRR 16 %) Abbruch der Medikation bei 0%-31% der Patienten mit KHK ohne kürzlichen Myokardinfarkt.	<u>Zu 1</u> Gesamtzahl der Studien zu den Fragen 2 und 3 <u>Zu 2. nach AMI</u> 1. The Norwegian Multicen- ter Study Group. 1981, Pedersen TR. 1983 2. b-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) Research Group. 1982, b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. 1983 3. Multicentre International Study. 1975 4. The European Infarction Study (EIS) Group. 1984 5. The Capricorn Investiga- tors. 2001 6.-7. Schwartz PJ. 1992 8. Hansteen V. 1982 9. Olsson G. 1985 10. Australian and Swedish Pindolol Study Group. 1983 11. Julian DG. 1982 12. Wilhelmsson C. 1974 13. Baber NS. 1980	1+	keine Untersu- chung und Be- rücksichtigung der Studienquali- tät, lediglich Angaben zur Art der Verblindung werden gege- ben. Review befasst sich mit zahlreichen Fragestellungen und führt Viel- zahl an Me- taanalysen durch. Ange- messenenheit der Gruppierung fraglich (KHK und Herzinsuffi- zienz) Autoren halten Patente an po- lypill Aufgeführter Link zu Forest plots und weiteren Daten funktio- niert nicht. An- frage nach Auto-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
			okardinfarkt hin- sichtlich KHK- Ereignissen (tödl- icher oder nichttöd- licher Myokardin- farkt, plötzlicher Herztod, exklusive „stillter“ Infarkt) 3. Nutzen von Betarezeptoren- blockern vs. Pla- cebo oder unbe- handelten Kontrol- len bei Patienten mit KHK ohne kürzlichen Myo- kardinfarkt und mit Herzinsuffizienz hinsichtlich KHK- Ereignissen (tödl- icher oder nichttöd- licher Myokardin- farkt, plötzlicher Herztod, exklusive „stillter“ Infarkt)		14. Barber JM. 1976 15. Manger Cats V. 1985 16. Andersen MP. 1979, Hansen DA. 1984 17. Lopressor Intervention Trial (LIT) Research Group. 1987 18. Ahlmark G. 1974 19. Mazur NA. 1984 20. Salathia KS. 1985 21. Torp-Pedersen C. 2002 22. Boissel J-P. 1990 23. Basu S. 1997 24. Navarro-Lopez F. 1993 25. Reynolds JL. 1972 26. Kaul UA. 1988 27. Taylor SH. 1982 <u>Zu 3 KHK ohne kürzlichen Myokardinfarkt:</u> 28. Taylor SH. 1982 29. The MACB (Metoprolol after Coronary Bypass) Study Group. 1995 30. Dargie HJ. 1996 31. Poldermans D. 2001 32. Pepine CJ. 1994 <u>Zu 3 Herzinsuffizienz:</u>		ren ergebnislos

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
					33. Hjalmarson A, et al. (MERIT-HF). 2000 34. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) Investigators. 2001 35. Packer M et al. 2002 36. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) 1999 37. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (AN-ZHFRCG) 1997 38. Aronow WS 1997		
Meta- analyse	Al-Reesi 2008 [35]	RCTs, placebo-kontrolliert oder normale Versorgung, primärer oder sekundärer Endpunkt: Mortalität nach 6 Wochen, Ausschluss: Cross-over, keine Kontrolle; Recherche: Medline, Embase, Dare, Cochrane, ACP Journal Club, Conference Pa-	Kurzfristiger Nutzen (nach 6 Wochen) von Betarezeptorenblockern bei Gabe innerhalb der ersten 72 h nach Myokardinfarkt hinsichtlich Mortalität	18 Studien (5095 Ereignisse); Keine signifikanten Unterschiede, auch in den Subgruppen mit methodisch schlechten und guten Studien. Nach Ausschluss von Patienten mit Killip class III ergibt sich ein geringer statistisch signifikanter Nutzen (ARR 0,4 %) Keine Hinweise auf Heterogenität oder Publikationsbias	Balcon et al. 1996 Clausen et al. 1966 Propanolol in MI 1966 Norris et al. 1968 Every and Pentecost 1978 Andersen 1979 Wilcox 1980 Wilcox 1980 Hjalmarson 1983 Yusuf 1983 Norris 1984 MIAMI Group 1985	1++	Umfangreiche Recherche und Berücksichtigung der methodischen Qualität der Studie in Sensitivitätsanalysen. Keine Spezifische Auswertung für einzelne Betarezeptorenblocker (Klasseneffekt angenommen) frag-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
		pers Index bis 2007; Handsuche, Anfrage an Hersteller, Anfrage an 2 Experten (Kardiologen)			Salathia et al. 1985 ISIS-1 1986 ICSG 1986 Roberts TIMI.IIB 1991 Basu et al. SUMIT 1997 Chen et al. COMMIT 2005		würdig Effekte. Eine Studie (COMMIT) dominiert Auswertung mit 70% Gewichtung. Konsequenz unklar, da andere Endpunkte und langfristige Effekte nicht berücksichtigt werden
Meta- Regressi- on	Cucherat M, 2007 [37]	Datenbanken: PubMed, EMBASE, CENTRAL, (Issue 4, 2005), WWW, Studienregister Suchzeitraum: 1966-01.012006, Sichtung der Literaturlisten, Handsuche nach Konferenzbeiträgen (AHA, ACC, ASC von 1995-2005),	Betarezeptorenblocker (auch Beta1-selektiv) oder Kalziumkanalblocker/Placebo, Endpunkte: Gesamtmortalität (16 Studien), kardialer Tod (12 Studien), kardiovaskulärer Tod (7 Studien), wiederholter nicht-tödlicher Myokardinfarkt (13 Studien)	1. Qualität eingeschlossener Studien (Jadad) • Betarezeptorenblocker: im Mittel 4 Punkte • Kalziumkanalblocker: 4-5 Punkte 2. Fragestellung: • to determine to which extent resting HR reduction induced by the various drugs modifying HR affects the reduction of mortality and morbidity observed in randomized placebo-controlled trials with these drugs in post-MI. 3. Darstellung der Ergebnisse (gesamt) • Subgruppenanalyse nach Senkung der Ruheherzfrequenz (Tertile, p-Wert für den Trend): kardialer Tod (p=0,002), plötzlicher Tod (p=0,005), Gesamtmortalität (p=0,017), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt	<u>Betarezeptorenblocker:</u> 1. Boissel JP, APSI Investigators. Am J Cardiol 1990;66:24C–31C. 2. Aronow WS, et al. Eur Heart J 1983;4:367–375. 3. Baber NS, et al. Br Heart J 1980; 44:96–100. 4. Basu S, et al. Circulation 1997;96: 183–191. 5. Lampert R, et al. Am J Cardiol 2003;91:137–142./ JAMA 1983;250:2814–2819/JAMA	1++	Studienqualität mit Jadad-Score geprüft, jedoch nur durch einen Bewerter, Ergebnisse nach Sensitivitätsprüfung stabil, unklar ob die Methodik (Berechnung jeweils ohne die Studien mit den höchsten/niedrigsten Herzfrequenzun-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
		Einschlusskrite- rien: RCTs (mit/ohne verdeckter Rand- omisierung), dop- pelblind, unter 10% Verlust, ge- plante Beobach- tungszeit min.1 Jahr, Myokardin- farkt in der Ver- gangenheit, unab- hängig vom Be- ginn der Therapie, auch intravenös applizierte Medi- kamente unter akuter Situation, auch Abstracts eingeschlossen	dien), plötzlicher Tod (6 Studien)	(p=0,033), kardiovaskulärer Tod (p=0,09) - Meta-Regression, p-Wert für die Senkung: kardialer Tod (p<0,001), Gesamtmortalität (p=0,008), plötzlicher Tod (p=0,015), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt (p=0,024), kardiovaskulärer Tod (p=0,550) - durch Senkung der Herzfrequenz um 10 b.p.m. geschätzte Risikoreduktion von 30% für kardialen Tod 4. Darstellung der Ergebnisse (Betarezeptoren-blocker) - Meta-Regression für die Senkung: kardialer Tod (0,039/p=0,02), Gesamtmortalität (0,21/p=0,17), plötzlicher Tod (p<0,01), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt (p<0,01) 5. Schlussfolgerung des Autors: The meta-regression of the randomized clinical trials strongly suggest that the beneficial effect of beta-blockers and calcium channel blockers in post-MI patients is proportionally related to resting HR reduction. Furthermore, the absence of residual heterogeneity indicated that resting HR reduction could be a major determinant of the clinical benefit.	1982;247:1707–1714. 6. European Infarction Study (EIS). Eur Heart J 1984;5:189–202/J Am Coll Cardiol 1985;6: 963–972. 7. Hansteen V, et al. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:155–160. 8. Hjalmarson A, et al. Lancet 1981;2:823–827. 9. Julian DG, Lancet 1982;1:1142–1147. 10. Cats Manger V, et al. Br Med J 1975;3:735–740. 11. Cats Manger V, et al. N Engl J Med 1981;304:801–807. 12. Taylor SH, et al. N Engl J Med 1982;307:1293–1301. 13. Wilcox RG, et al. Br Med J 1980;280:885–888. 14. Wilhelmsson C, et al. Lancet 1974;2:1157–1160. <u>Kalziumkanalblocker:</u> 1. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med 1988;319:385–392. 2. Rengo F, et al (CRIS).		terschieden) angemessen ist, Zahl der Ereig- nisse aus der Dokumentation der Studien nicht abzuleiten, Pri- märstudien müssten gesich- tet werden, Publikationsbias geprüft und als unwahrscheinlich bewertet, Studien nicht für die untersuchte Fragestellung ausgelegt, daher LoE 2

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
					Am J Cardiol 1996;77: 365–369. 3. (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779–785.		

Evidentabellen Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfol- gung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
Diaz A, 2005/ RCT [38]	n=24 913 wichtige Merkmale der Studien- population: Alter (Jahre): 53,2±9,2 (mittleres Alter höher bei niedrigerer Herzfre- quenz) männlich: 75,5 % (bei Frauen ten- denziell höhere Ruheherzfrequen- zen) Gesamtcholesterin (mg/dL): 230,9±50,3 BMI (kg/m ²): 25,8±3,8 number of clinically significant diseased coronary vessels: 1,5±1,1 (höhere Anzahl bei niedrigerer Herzfrequenz) EF (%): 59,3±15,4 (geringer bei höheren Herzfrequenzen) Hypertonie: 18,7 % Diabetes m.: 10,8 % Tabakkonsum aktuell: 33,2 % Tabakkonsum früher: 42,5 % (größere Anteile von Dyslipidämie, Tabakkonsum, Hypertonie, Diabe- tes bei höherer Herzfrequenz) sitzende Tätigkeit: 34,8 % Betablocker: 44,4 % (geringer bei	Intervention: medikamentöse Therapie Nachverfolgung: Median: 14,7 Jah- re	Kontrolle: chirurgische Therapie	primäre Endpunkte: 1. Gesamtmortalität, 2. kardiovaskuläre Morta- lität sekundäre Endpunkte: 3. stationäre Behandlung wegen kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizi- enz, Revaskularisation, Herzrhythmusstörungen 4. stationäre Behandlung wegen kardiovaskulärer Ereignisse im Einzelnen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizi- enz, Revaskularisation, Herzrhythmusstörungen	zu 1.: HR bei 77-82 bpm 1,16 (99 % CI 1,04-1,28) bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,19-1,47) zu 2.: HR bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,15-1,48) zu 3.: HR bei ≥ 83 bpm 1,14 (99 % CI 1,02-1,27) zu 4.: HR für chronische Herzinsuffizienz bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,007-1,75)	2-	post hoc-Analyse, Randomisierung bezog sich auf die damals untersuchte Interventi- on, unter der Fragestel- lung Zusammenhang zwischen Ruheherzfrequenz und Mortalität nur als retrospektive Kohortenstudie zu bewerten, keine Powerberech- nungen Art der Randomisie- rung und Verdecktheit unklar, Verblindung nicht mög- lich (siehe Interventi- on), sehr viele Störgrößen, unklar ob Methodik der Adjustierung angemessen, <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Resting heart rate is a simple measurement with prognostic implica- tions. High resting

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfol- gung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	höherer Herzfrequenz) Thrombozytenaggregationshem- mer: 6,6 % Diuretika: 23,7 % (häufiger bei höherer Herzfrequenz) Lipidsenker: 4,3 % KHK durch Angiographie betätigt						heart rate is a predictor for total and cardiovascular mortality independent of other risk factors in patients with CAD.

Anlage 7: Ergebnisse der Literaturbewertung für Clopidogrel

Fragestellungen

Prognose:

1. Führt die Anwendung von Clopidogrel-Generika bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?
2. Führt die Anwendung von Clopidogrel-Generika bei Personen mit stabiler KHK zu Vorteilen hinsichtlich verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern (Clopidogrel, Clopidogrel-Generika, Ticlopidin, Prasugrel, Ticagrelor)?

Empfehlungen zur Therapie mit Clopidogrel-Generika waren bisher nicht Thema der NVL KHK.

Suchmethodik

Als Belege wurden Expertenbeiträge herangezogen [42-44]. Die Ergebnisse der narrativen Übersichtsarbeit wurden nicht extrahiert [43].

Anlage 8: Ergebnisse der Literaturbewertung für Kalziumkanalblocker

Hintergrund

Empfehlungen zur Therapie mit Kalziumkanalblockern lagen bereits in der ersten Auflage vor.

Empfehlungen Kapitel 10 und 11 (Kurzform)

Nummer	Kurzzusammenfassung	Empfehlungsgrad
10-6	Blutdrucksenkung mit Diuretikum, β -Blocker, ACE-Hemmer, langwirksame Calciumantagonisten, AT1-Blocker	$\uparrow\uparrow$
11-7	Calciumantagonisten 2. Wahl, langwirksame Substanzen senken Mortalität, antianginös	$\uparrow$

Zur Aktualisierung der Empfehlungen und der begründenden Evidenz werden unter prognostischen und symptomatischen Gesichtspunkten Literaturrecherchen durchgeführt (siehe Fragestellungen 1-6).

Fragestellungen

Prognose:

1. Führt die Anwendung von Kalziumkanalblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?
2. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Kalziumkanalblocker bei Personen mit stabiler KHK in ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo und im Vergleich untereinander und wie ist ihre Toleranz?
3. Führt die Anwendung von Kalziumkanalblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Reninhibitoren)?

Symptomatik:

4. Führt die Anwendung von Kalziumkanalblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu Placebo?
5. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Kalziumkanalblocker bei Personen mit stabiler KHK in ihrer Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung symptomatischer Endpunkte (verminderte Angina pectoris-Anfälle, Belastungstoleranz) und ihrer Verträglichkeit im Vergleich untereinander?
6. Führt die Anwendung von Kalziumkanalblockern bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu anderen antianginösen Wirkstoffen (Kalziumkanalblocker, Nitrate, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate)?

Suchmethodik

Zwei Rechercheverfahren wurden durchgeführt.

1. Wartungsverfahren

Im Zuge des Wartungsverfahrens (siehe [22]) wurde eine sensitive Suche nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionen bei KHK durchgeführt (Suchzeitraum bis 31.07.2008).

2. Suchstrategien der ergänzenden sensitiven Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Ergänzend wurde eine sensitive Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Leitlinien bei KHK durchgeführt (Suchzeitraum bis 16.06.2010). Es wurden Arbeiten nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- E1: Herzerkrankung
- E2: Systematischer Review, Metaanalyse oder LL
- E3: Sprache deutsch oder englisch
- E4: erschienen ab 01.01.2006

2.1 Literaturdatenbank Medline über www.pubmed.org

16. Juni 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#19	Search (#12) OR (#15) OR (#18)	2851
#18	Search (#10) AND (#16) Limits: English, German, Publication Date from 2006	1255
#17	Search (#10) AND (#16)	3449
#16	Search Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[TIAB] OR meta-analysis[PT] OR MEDLINE[TIAB] OR (systematic[TIAB] AND re-view[TIAB])	160998
#15	Search (#10) AND (#13) Limits: English, German, Publication Date from 2006	1705
#14	Search (#10) AND (#13)	4552
#13	Search systematic [sb]	137126
#12	Search (#1) AND (#2) Limits: Publication Date from 2006, English, German	1047
#11	Search (#1) AND (#10)	2884
#10	Search ((((((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)) OR (#9)	278617
#9	Search stenocardia*[TIAB] OR (angor[TIAB] AND pectoris[TIAB]) OR (coronary[TIAB] AND insufficiency[TIAB])	6199
#8	Search Angina Pectoris [MeSH]	36771
#7	Search (myocardial[TIAB] OR (heart[TIAB] AND disease[TIAB]) OR coronary) AND (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	100762
#6	Search Myocardial Ischemia [MeSH:NoExp]	26963
#5	Search coronary [TIAB] AND ((artery[TIAB] AND disease[TIAB]) OR atheroscleros*[TIAB] OR arterioscleros*[TIAB])	71232
#4	Search Coronary Artery Disease [MeSH]	24635
#3	Search coronary[TIAB] AND heart[TIAB] AND disease[TIAB]	55027
#2	Search "Coronary Disease"[Mesh:NoExp]	119962
#1	Search ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type]) OR "Consensus Development Conference "[Publication Type])	76196

Treffer: 2851

Davon relevant: 1502

2.2 Cochrane Library

Datum: 16. Juni 2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(coronary OR atheroscleros* OR arterioscleros* OR ischemi* OR ischaemi* OR myocardial OR heart):ti,ab,kw, from 2006 to 2010 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations	1910

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), 555 Treffer
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), 499 Treffer
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), nicht durchsucht
- Methods Studies, 116 Treffer
- Cochrane HTA, 166 Treffer
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), 574 Treffer

Anzahl der Treffer gesamt: 1910

Davon neu: 1652

Davon relevant: 716

Auswahlkriterien und Treffer

Aus dem Wartungsverfahren wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen identifiziert. Ein RCT wurde als nicht relevant eingestuft.

Tabelle 11: Ergebnisse inhaltliche Kategorisierung für die 26 als relevant erachteten Studien (Wartungsverfahren)

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (*) core journal
2	SR von 15 RCT zu langwirksamen CA. Reduktion von Schlaganfällen und Angina, nicht von kardiovask. Mortalität und Herzinfarkten.	Bestehende Aussage zur Mortalitätsreduktion nicht bestätigt.	Bangalore S. Am J Med. 2009 Apr;122(4):356 Link
2	SR von 147 RCTs zu Antihypertensiva. Mehrnutzen für β -Blocker über RR-Senkung nur kurz nach Infarkt gesehen.	Substanzauswahl und Zielwerte bedenken.	Law MR. BMJ. 2009 May 19;338:b1665 (*) Link
4	RCT (ENCORE II) zu Nifedipin vs. Placebo. Kein klinischer Endpunkt.	Studie mangels klinischer Endpunkte nicht aussagekräftig.	Lüscher TF. Eur Heart J. 2009 Jul;30(13):1590 (*) Link

Aufgrund der hohen Trefferanzahl der sensitiven Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, werden die Treffer in thematischen Listen dargestellt (Diagnose, Diversity, Epidemiologie, Gender, geriatrische Aspekte, Leitlinien, Methodik, Prävention, Qualitätsindikatoren, Rehabilitation, Risikofaktoren, Risikostratifizierung, Therapie). Demnach stehen für Themen des Abschnitts „Therapie (Revaskularisation, Med. Therapie, Counterpulsation, Defibrillator...)“ 1 310 Treffer zur Auswahl. Daraus wurde nach der zweiten Sichtung für den Themenkomplex „Kalziumkanalblocker“ eine systematische Arbeit ausgewählt (siehe Evidenztabelle).

Evidenztabelle Übersichtsarbeiten

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
Meta- analyse	Law MR, 2009 [34]	Suchstrategie: systematisch Datenbanken: Medline, Cochrane Col- laboration, Web of Science, citations in trials and previous meta-analysis and review arti- cles Zeitraum: 1966 bis 12/2007 eingeschl. Stu- dien: RCTs (keine Personen mit chronischer Niereninsuffi- zienz, mind. 5 kardiovaskuläre Ereignisse oder Schlaganfälle berichtet, Beo- bachtungsdauer mind. 6 Monate)	nur für KKB relevan- te Fragestellungen: 1. Nutzen von KKB vs. Placebo oder unbehandelten Kontrollen bei Per- sonen mit KHK ohne kürzlichen Myokardinfarkt, akuter Myokardin- farkt und Herzinsuf- fizienz hinsichtlich KHK-Ereignissen (tödlicher oder nichttödlicher Myo- kardinfarkt, plötzlicher Herztod, exklusive „stiller“ Infarkt) 2. Nutzen von KKB vs. Placebo oder unbehandelten Kontrollen bei Per- sonen nach akutem Myokardinfarkt hinsichtlich KHK- Ereignissen (tödl- icher oder nichttödl- icher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, exklusive „stiller“	untersuchte Endpunkte: KHK-Ereignis (tödlicher oder nichttödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod) exklu- sive „stiller“ Infarkt 16 doppelt verblindete Studien zur Untersuchung von KKB eingeschlossen: • 24 105 Personen (11 268 mit akutem Myokardinfarkt innerhalb von 4 Monaten vor Studienbeginn, mittlere Alter: 59 Jahre) • mittlere Studienbeobachtungszeit: 1,7 Jahre • im Mittel unterbrachen 12 % die Einnahme der Stu- dienmedikation • im Mittel konnten 0,7 % der Teilnehmenden nicht nachverfolgt werden • KKB vs. Placebo (oder Kontrollen ohne KKB) RR 0,85 (KI 0,78-0,92) • Heterogenität nicht sig. 4 Studien zur Untersuchung von KKB vs. andere Antihy- pertensiva bei Personen mit KHK eingeschlossen (davon 2 nicht verblindet) • 24 933 Personen (12 447 mit KKBs, 12 486 mit Be- tazorezeptorenblockern, mittleres Alter: 62 Jahre) • mittlere Studienbeobachtungszeit: 2,7 Jahre • RR 1 (KI 0,91-1,1) • Heterogenität sig. Die Darstellung der Ergebnisse (Nutzen-Schaden) in absoluten Zahlen ist nicht möglich.	<u>nach Myokardinfarkt:</u> 1. Danish Study Group on Verapamil in Myo- cardial Infarction. 1990 2. Multicenter Dilti- azem Postinfarction Trial (MDPT) Re- search Group. 1988 3. Danish Study Group on Verapamil in Myo- cardial Infarction. 1984 4. The Israeli Sprint Study Group. 1988 5. Rengo F. et al. 1996 6. Goldbourt U. et al. 1993 7. Boden WE. et al. 2000 8. DEFIANT-II (Dop- pler Flow an Echocar- diography in Function- al Cardiac Insuffici- ency Assessment of Nisoldipine Therapy) Research Group. 1997 <u>KHK ohne aktuellen Myokardinfarkt:</u> 9. Poole-Wilson PA. et al. 2004	1+	keine Untersu- chung und Be- rücksichtigung der Studienquali- tät, lediglich An- gaben zur Art der Verblindung wer- den gegeben. Review befasst sich mit zahlrei- chen Fragestel- lungen und führt Vielzahl an Me- taanalysen durch. Angemessenheit der Gruppierung fraglich (KHK und Herzinsuffizienz) Autoren halten Patente an poly- pill Aufgeführter Link zu Forest plots und weiteren Daten funktioniert nicht. Anfrage nach Autoren ergebni- slos

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
			Infarkt) 3. Nutzen von KKB vs. Placebo oder unbehandelten Kontrollen bei Pati- enten mit KHK ohne kürzlichen Myokard- infarkt und mit Herz- insuffizienz hin- sichtlich KHK- Ereignissen (tödl- cher oder nichttödl- cher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, exklusive „stiller“ Infarkt)		10. Pitt B. et al. 2000 11. Nissen SE. et al. 2004 12. Dens JA. et al. 2003 13. Dargie HJ. et al. 1996 14. Lichtlen PR. et al. 1990 15. Jørgensen B. et al. 2000 16. Besterhorn H-P. et al. 2004 <u>KKBs vs. Betarezeptorenblock er.</u> 1. Pepine CJ. 2003 2. Rehnqvist N. 1996 3. Dargie HJ. 1996 4. The Japanese _- blockers and Calcium Antagonists Myocardi- al Infarction (JBCMI) Investigators. 2004		
Meta- analyse	Bangalore S, 2009 [45]	Datenbanken: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (jeweils peer reviewed jour-	Intervention: lang- wirksame KKBs Vergleichsinterven- tion: andere Wirk- stoffe (auch Place-	untersuchte Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskulä- re Letalität, nichttödliche Herzinfarkte, Schlaganfall, An- gina pectoris, Herzinsuffizienz 15 Studien eingeschlossen	1. Lubsen J, et al. 2005 2. Leenen FH, et al. 2006 3. Nissen SE, Et al.	1+	Methodische Qualität der Stu- dien von zwei unabhängigen Personen mit dem Jadad be-

Stdien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stdien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
		nals), citations in trials and previous meta-analysis and review articles, Zeitraum: 1966 bis 07/2008, eingeschl. Studien: RCTs, Personen mit KHK, Laufzeit mindestens 1 Jahr	bo)	Infarkt und Tod getrennt untersucht Single drug und drug comparison nicht unterschieden Ergebnis: KKBs gleichwertig mit Placebo und anderen Antihypertensiva	2004 4. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. 2004 5. Yui Y, et al. 2004 6. Dens JA, Et al. 2003 7. Packer M, et al. 1996 8. Pitt B, et al. 2000 9. Dargie HJ, et al. 1996 10. Cohn JN, et al. 1997 11. Rehnqvist N, et al. 1996 12. Rengo F, et al. 1996 13. Pepine CJ, et al. 2003 14. Levine TB, et al. 2000 15. Bestehorn HP, et al. 2004		wertet und konsentiert, Hinsichtlich Publikationsbias geprüft (keine Hinweise)
Meta-analyse	Costanzo P, 2008 [46]	Datenbanken: MEDLINE, COCHRANE, Database of Abstracts of	Intervention: langwirksame KKBs Vergleichsintervention: andere Wirkstoffe (auch Place-	untersuchte Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Letalität, tödliche/nichttödliche Herzinfarkte, Herzinsuffizienz, tödlicher/nichttödlicher Schlaganfall	1. Wright JT Jr, et al. 2002 2. Estacio R, et al. 1998 3. Poole-Wilson PA. et	1++	

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
		reviews, cita- tions in trials and previous meta- analysis and review articles. eingeschl. Stu- dien: RCTs, Personen mit Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Herz- insuffizienz, pAVK, zerebro- vaskuläre Er- krankung, Nie- renerkrankun- gen	bo)	Results We included 27 trials (175 634 patients). The risk of all-cause death was reduced by dihydropyridine CCBs [odds ratio (OR) 0.96; 95% confidence interval (CI) 0.93–0.99; comparison $P = 0.026$; heterogeneity $P = 0.87$], without influence of placebo trials. The risk of heart failure was increased by CCBs compared with active treatment (OR 1.17; 95% CI 1.11–1.24; comparison $P = 0.0001$; heterogeneity $P = 0.0001$), and it was decreased when compared with placebo (OR 0.72; 95% CI 0.59–0.87; comparison $P = 0.001$; heterogeneity $P = 0.77$), also in the subgroup of coronary artery disease patients (OR 0.76; 95% CI 0.61–0.95; comparison $P = 0.01$; heterogeneity $P = 0.25$). CCBs did not increase the risk of myocardial infarction (OR 1.01; 95% CI 0.95–1.04; comparison $P = 0.83$, heterogeneity $P = 0.004$), cardiovascular death (OR 0.97; 95% CI 0.93–1.02; comparison $P = 0.24$; heterogeneity $P = 0.16$), major cardiovascular events (OR 0.97; 95% CI 0.90–1.06; comparison $P = 0.53$; heterogeneity $P = 0.0001$). CCBs decreased the risk of fatal or nonfatal stroke (OR 0.86; 95% CI 0.78–0.94; comparison $P = 0.001$; heterogeneity $P = 0.0001$).	1. al. 2004 4. ALLHAT. 2002 5. Dalhöf B, et al. 2005 6. Nissen SE, Et al. 2004 7. Jørgensen B. et al. 2000 8. Ogihara T, et al. 9. Black HR, et al. 2003 10. Zanchetti A, et al. 2002 11. Liu L, et al. 2005 12. Lewis EJ, et al. 2001 13. Brown MJ, et al. 2000 14. Pepine CJ, et al. 2003 15. Yui Y, et al. 2004 16. Schrader EJ, et al. 2005 17. Dens JA, et al. 2001 18. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertension Study Group. 1999 19. Hansson L, et al.		

Stdien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Stdien/ Materialien	Welche Interven- tionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. diagnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkungen
					2000 20. Packer M, et al. 1996 21. Pitt B, et al. 2000 22. Malacco E, et al. 2003 23. Hansson L, et al. 1999 24. Straesen JA, et al. 1997 25. Julius S, et al. 2004 26. Bestehorn HP, et al. 2004 27. Zanchetti A, et al. 1998		

Fragestellungen [34]:

1. Haben Betarezeptorenblocker bei Personen mit KHK einen besonderen präventiven Effekt, welcher über den der Blutdrucksenkung hinausgeht?
2. Unterscheidet sich der präventive Effekt (kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall) der Antihypertensiva bei Personen mit oder ohne KHK?
3. Erklärt die Blutdrucksenkung allein den präventiven Effekt der Antihypertensiva?
4. Sollte die Anwendung der Antihypertensiva eingeschränkt sein für Personen mit hohem Blutdruck aber nicht mit hohem KHK-Risiko aber niedrigem Blutdruck?
5. Welchen quantitativen Effekt hat die Einnahme eines oder mehrerer Antihypertensiva auf die Blutdrucksenkung und die Prävention der kardiovaskulären Ereignisse sowie Schlaganfall (entsprechend der Dosierung, Vorbehandlung der Hypertonie, des Alters)?

Abgleich eingeschlossener Studien:

eingeschlossene Studien [34]	eingeschlossene Studien [45]	
5. Rengo F. et al. 1996	Rengo F, et al. 1996	nach Myokardinfarkt, Untersuchung der Effektivität der Blutdrucksenkung (single drug trials)
10. Pitt B. et al. 2000 11. Nissen SE. et al. 2004 12. Dens JA. et al. 2003 13. Dargie HJ. et al. 1996 16. Besterhorn H-P. et al. 2004	8. Pitt B, et al. 2000 3. Nissen SE, Et al. 2004 6. Dens JA, Et al. 2003 9. Dargie HJ, et al. 1996 15. Bestehorn HP, et al. 2004	KHK ohne aktuellen Myokardinfarkt, Untersuchung der Effektivität der Blutdrucksenkung (single drug trials)
Packer M, et al. 1996 Levine TB, et al. 2000	7. Packer M, et al. 1996 14. Levine TB, et al. 2000	Herzinsuffizienz, Untersuchung der Effektivität der Blutdrucksenkung (single drug trials)
Pepine CJ, et al. 2003 Rehmqvist N, et al. 1996 Dargie HJ, et al. 1996 The Japanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. 2004 Yui Y, et al. 2004 Nissen SE, et al. 2004	13. Pepine CJ, et al. 2003 11. Rehmqvist N, et al. 1996 9. Dargie HJ, et al. 1996 4. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. 2004 5. Yui Y, et al. 2004 3. Nissen SE, Et al. 2004	Untersuchung von Wirksamkeitsunterschieden (drug comparison trials)
	10. Cohn JN, et al. 1997	Ausschluss bei Law unklar, möglicherweise wegen Felodipin als add on zu Enalapril

eingeschlossene Studien [34]	eingeschlossene Studien [45]	
	2. Leenen FH, et al. 2006	bei LAW unter The ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) Collaborative Research Group. 2002 als drug comparison trial bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung
1. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. 1990 2. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial (MDPT) Research Group. 1988 14. Lichtlen PR. et al. 1990		Ausschluss bei Bangalore unklar
3. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. 1984 4. The Israeli Sprint Study Group. 1988 6. Goldbourt U. et al. 1993 7. Boden WE. et al. 2000 8. DEFIANT-II (Doppler Flow an Echocardiography in Functional Cardiac Insufficiency Assessment of Nisoldipine Therapy) Research Group. 1997 15. Jørgensen B. et al. 2000		Ausschluss bei Bangalore wegen Laufzeit unter 1 Jahr
9. Poole-Wilson PA. et al. 2004	1. Lubsen J, et al. 2005	gleiche Studiengruppe (ACTION) unterschiedliche Publikationen, Untersuchungen

Anlage 9: Ergebnisse der Literaturbewertung für Nitrate

Hintergrund

Empfehlungen zur Therapie mit Betarezeptorenblockern lagen bereits in der ersten Auflage vor.

11-2	Nitrate nur symptomatisch wirksam, Dauertherapie prüfen	↑↑
------	---	----

Zur Aktualisierung der Empfehlungen und der begründenden Evidenz werden unter prognostischen und symptomatischen Gesichtspunkten Literaturrecherchen durchgeführt (siehe Fragestellungen 1-6).

Zusätzlich stellt sich die Frage, ob es Daten zur Toleranzentwicklung bei der Anwendung von Pentalong gibt? Pentalong soll thematisiert werden, weil es mittlerweile durch die fraglich fehlende Toleranzentwicklung ein Bestseller bei den Nitraten geworden ist (siehe Frage 7)

Fragestellungen

Prognose:

1. Führt die Anwendung von Nitraten bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?
2. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Betarezeptorenblocker bei Personen mit stabiler KHK in ihrer prognostischen Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich untereinander?
3. Führt die Anwendung von Nitraten bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Koronartherapeutika (Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate)?

Symptomatik:

4. Führt die Anwendung von Nitraten bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu Placebo?
5. Wie unterscheiden sich die verschiedenen Nitrate bei Personen mit stabiler KHK in ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo und im Vergleich untereinander und wie ist ihre Toleranz?
6. Führt die Anwendung von Nitraten bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu anderen Koronartherapeutika (Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate)?

Toleranzentwicklung:

7. Führt die Anwendung von Pentalong zu weniger Toleranzentwicklung im Vergleich zu anderen Nitraten?

Suchmethodik

Zwei systematische Rechercheverfahren wurden durchgeführt. Zusätzlich wurden Expertenbeiträge gesichtet.

1. Wartungsverfahren

Im Zuge des Wartungsverfahrens (siehe [22]) wurde eine sensitive Suche nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionen bei KHK durchgeführt (Suchzeitraum bis 31.07.2008).

2. Suchstrategien der Aktualisierungsrecherche

Ergänzend wurde eine sensitive Aktualisierungsrecherche durch das ÄZQ durchgeführt (Suchzeitraum bis 16.03.2010). Das verwendete Suchvokabular ist in Tabelle 2 dokumentiert.

Tabelle 12: Suchvokabular der Aktualisierungsrecherche

Nitrates MeSH: Nitroglycerin; Nitrates Hydralazine Isosorbide Dinitrate Molsidomine Nitric Oxide Donors Pentaerythritol Tetranitrate	Coronary Disease coronary heart disease Coronary Artery Disease atheroscleros arterioscleros Myocardial Ischemia myocardial isch*mi* heart disease isch*mi* coronary isch*mi* Angina Pectoris stenocardia* angor pectoris coronary insufficiency
Referenzartikel:18946854 Munzel T [Recent findings on nitrates: their action, bioactivation and development of tolerance]	

2.1 Medline

Datum: 16.03.2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
17	(#9) AND (#13) Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Guideline, Multicenter Study, English, German, All Adult: 19+ years	1646
16	(#9) AND (#13) Limits: Humans, English, German, All Adult: 19+ years	3467
15	Search (#9) AND (#13) Limits: Humans, English, German	5502
14	Search (#9) AND (#13)	8211
13	Search (#10) OR (#11) OR (#12)	78832
12	Search Nitrat* [TT]	1035
11	Search Nitrate* [TIAB]	34777
10	Search (((((((("Nitrates"[Mesh] OR "Nitroglycerin"[Mesh]) OR "Isosorbide Dinitrate"[Mesh]) OR "Molsidomine"[Mesh]) OR "Sydnones"[Mesh]) OR "Oxadiazoles"[Mesh]) OR "Morpholines"[Mesh]) OR "Nitric Oxide Donors"[Mesh]) OR "Pentaerythritol Tetranitrate"[Mesh])	58119
9	Search (((((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)	275405
8	Search stenocardia*[TIAB] OR (angor[TIAB] AND pectoris[TIAB]) OR (coronary[TIAB] AND insufficiency[TIAB])	6147
7	Search Angina Pectoris [MeSH]	36596
6	Search (myocardial[TIAB] OR (heart[TIAB] AND disease[TIAB]) OR coronary) AND (ischemi*[TIAB] OR ischaemi*[TIAB])	99508
5	Search Myocardial Ischemia [MeSH:NoExp]	26657
4	Search coronary [TIAB] AND ((artery[TIAB] AND disease[TIAB]) OR atheroscleros*[TIAB] OR arterioscleros*[TIAB])	70059
3	Search Coronary Artery Disease [MeSH]	23904
2	Search coronary[TIAB] AND heart[TIAB] AND disease[TIAB]	54269
1	Search "Coronary Disease"[Mesh:NoExp]	119544
* = ersetzt beliebig viele Zeichen am Wortende (Trunkierung) [MeSH] = [MH] – MeSH-Begriff einschließlich eventuell vorhandener Unterbegriffe [MeSH:NoExp] – MeSH-Begriff ohne eventuell vorhandene Unterbegriffe [PT] – Publikationstyp [sb] - Subset		

Nr.	Suchfrage	Anzahl
	[SH] - SubHeading [TIAB] – Suche nur in Titel und Abstract	

Anzahl der Treffer: 1646

Davon ab 2005: 165

Davon relevant: 82

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	Related Articles for PubMed (Select 18946854)	937

Anzahl der Treffer: 937

Davon ab 2005: 304

Davon neu: 295

Davon relevant: 59

2.2 Cochrane Library

Datum: 16.03.2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(nitrate*):ti,ab,kw	1965
#2	(coronary OR atheroscleros* OR arterioscleros* OR ischemi* OR ischaemi* OR myocardial OR heart):ti,ab,kw	73211
#3	#1 AND #2	1014

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), 7 Treffer
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), 0 Treffer
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 1000 Treffer
- Cochrane HTA, 1 Treffer
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), 2 Treffer
- Cochrane Methods, 4 Treffer

Anzahl der Treffer gesamt: 1014

Davon ab 2005: 132

Davon neu: 87

Davon relevant: 15

2.3 EMBASE

Datum: 16.03.2010

Nr.	Suchfrage	Anzahl
4	3 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch	205
3	1 AND 2	376

2	TI=nitrate AND (CT D "nitrate" OR UT="nitrate" OR IT="nitrate")	4383
1	FT=coronary OR FT=atheroscleros? OR FT=arterioscleros? OR FT=ischemi? OR FT=ischaemi? OR FT=myocardial OR FT=heart	1207753

Anzahl der Treffer: 205

Davon neu: 194

Davon relevant: 147

Auswahlkriterien und Treffer

Durch das Wartungsverfahren konnten keine relevanten Arbeiten identifiziert werden.

Die Auswahl für die Aktualisierungsrecherche sowie die Expertenbeiträge wurde auf systematische Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien eingegrenzt. Dabei wurden Subgruppenanalysen von der Auswahl ausgeschlossen. Es werden nur Studien berücksichtigt, welche nicht die Akutsituation (insbesondere bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) untersuchen. Bei der Durchsicht der Abstracts wurden außerdem die Suchfragen nicht treffende Publikationen, Studien mit Kindern und mit nichtmitteleuropäischen Probandinnen/Probanden sowie tierexperimentelle Studien ausgeschlossen.

Aus 156 Treffern (Medline und Cochrane) wurden 12 (1 RCT, 11 Übersichtsarbeiten) Volltexte gesichtet. Die Sichtung der Volltexte ergab keine relevanten Arbeiten zur Beantwortung der o.g. Fragestellungen (siehe Tabelle 13). Da nach diesem Ergebnis aus den EMBASE-Treffern kein zusätzlicher Mehrwert erwartet wird und die Beschaffung mit hohen Kosten verbunden ist, wird die Suche abgebrochen.

Tabelle 13: Ausgeschlossenen Arbeiten nach Volltextsichtung

Nr.	Titel	Ausschlussgrund	Quelle
1	Long-term use of short- and long-acting nitrates in stable angina pectoris	unsystematisch	Kosmicki MA. Curr Clin Pharmacol 2009; 4(2):132-141.
2	PETN: das toleranzfreie Langzeitnitrat mit Innovationspotenzial	unsystematisch	Richartz BM, Schneider HT, Silber S. Eine Übersicht. MMW Fortschr Med 2008; 150 Suppl 1:43-47.
3	Nitrates, arterial function, wave reflections and coronary heart disease	unsystematisch	Smulyan H. Adv Cardiol 2007; 44:302-314.
4	Side effects of using nitrates to treat heart failure and the acute coronary syndromes, unstable angina and acute myocardial infarction	unsystematisch	Thadani U, Ripley TL. Expert Opin Drug Saf 2007; 6(4):385-396.
5	'The heart less bounding': treating angina pectoris	unsystematisch	Butler AR. J R Coll Physicians Edinb 2006; 36(2):185-189.
6	Pentaerythryltetranitrat	unsystematisch	Friedrich EB, Böhm M. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(14):749-750
7	Side effects of using nitrates to treat angina	unsystematisch	Thadani U, Rogers T. Expert Opin Drug Saf 2006; 5(5):667-74.
8	Nitroglycerin: a blast from the past remains a trusted standby. Nitrates offer quick, effective relief from a common heart disease symptom, often for just pennies per dose	unsystematisch	Harv Heart Lett 2005; 15(11):3.
9	Organic nitrates in cardiovascular disease	unsystematisch	Bode-Böger SM, Kojda G. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2005; 51(3):307-320.

10	Cardioprotective effects of glyceryl trinitrate: beyond vascular nitrate tolerance	unsystematisch	Csont T, Ferdinandy P. Pharmacol Ther 2005; 105(1):57-68.
11	Current perspectives. Therapy with organic nitrates: newer ideas, more controversies	unsystematisch	Gori T, Fineschi M, Parker JD, Forconi S. Ital Heart J 2005; 6(7):541-548.
12	Delayed preconditioning-mimetic actions of nitroglycerin in patients undergoing exercise tolerance tests	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Jneid H, Chandra M, Alshaheer M, Hornung CA, Tang XL, Leeser M, Bolli R. Circulation 2005;111(20):2565-71.

Nach der Titel-Abstract-Sichtung der Expertenbeiträge wurden neun Volltexte bestellt. Nach Sichtung der Volltexte blieb keine Arbeit als relevant eingestuft (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausgeschlossenen Arbeiten der Expertenbeiträge nach Volltextsichtung

Nr.	Titel	Ausschlussgrund	Quelle
1	Explaining the phenomenon of nitrate tolerance	unsystematisch	Munzel T, Daiber A, Mulsch A (2005) Circ Res 97: 618-628
2	Tolerance with low dose intravenous nitroglycerin therapy in akut myocardial infarction	intravenöse Applikation bei akutem Myokardinfarkt	Jugdutt BI, Warnica JW (1989) Am J. Cardio 64:581-587
3	How to use nitrates	unsystematisch	Abrams J (2002) Cardiovasc Drugs Ther 16: 511-514
4	Once Daily Therapy With Isosorbide-5-Mononitrate Causes Endothelial Dysfunction in Humans	gesunde Probanden	Thomas GR et al (2007) JACC 49(12) 1289-1295
5	Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance	tierexperimentell	Munzel T, Sayeh H, Freeman BA et al (1995) J Clin Invest 95:187-194(17)
6	Evidence for a role of endothelin 1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance	tierexperimentell	Munzel T, Giaid A, Kurz S et al (1995) Proc Natl Aca Sci USA 92: 5244-5248
7	Dissociation of coronary vascular tolerance and neurohormonal adjustments during long-term nitroglycerin therapy in patients with stable coronary artery disease	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Munzel T, Heitzer T, Kurz S et al (1996) J Am Coll Cardiol 27: 297-303
8	Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Schulz E, Tsilimingas N, Rinze R et al (2002) Circulation 105:1170-1175
9	Therapy with nitroglycerin increases coronary vasoconstriction in response to acetylcholine	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Caramori PR, Adelman AG, Azevedo ER et al (1998) J Am Coll Cardiol 32: 1969-1974
10	Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance: a human in vivo study	gesunde Probanden	Gori T, Burstein JM, Ahmet S et al (2001) Circulation 104: 1119-1123
11	Long-term in nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Heitzer T, Just H, Brockhoff C et al (1998) J Am Cadiol 31: 83-88
12	Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation	Zellkultur	Chen Z, Zhang J, Stamler JS (2002) Proc Natl Acad Sci USA 99: 8306-8311

13	Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance	tierexperimentell	Sydow K, Daiber A, Oelze M et al (2004) J Clin Invest 113: 482-489
14	Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythritol tetranitrate with other organic nitrates	tierexperimentell	Daiber A, Oelze M, Coldewey M, Bachschmid M, Wenzel P, Sydow K, Wendt M, Kleschyov AL, Stalleicken D, Ullrich V, Mülsch A, Münzel T. Mol Pharmacol. 2004 Dec;66(6):1372-82.
15	Mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance--comparison of nitroglycerin and pentaerythritol tetranitrate in Mn-SOD+/- mice	tierexperimentell	Mollnau H, Wenzel P, Oelze M, et al. BMC Cardiovasc Disord 2006;6:44.
16	Potency and in vitro tolerance of organic nitrates: partially denitrated metabolites contribute to the tolerance-devoid activity of pentaerythritol tetranitrate	tierexperimentell	Koenig A, Lange K, Konter J, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50:68-74.
17	New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance	unsystematisch	Daiber A, Wenzel P, Oelze M, et al. Clin Res Cardiol 2007 Oct 19
18	Heme oxygenase-1: a novel key player in the development of tolerance in response to organic nitrates	tierexperimentell	Wenzel P, Oelze M, Coldewey M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1729-35.
19	Pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion	Zellkultur	Dragoni S, Gori T, Lisi M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1955-9.
20	Carbon monoxide in vasoregulation: the promise and the challenge	unsystematisch	Cocceani F. Circ Res 2000;86:1184-6.
21	Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency	Fallbericht	Yachie A, Niida Y, Wada T, et al. J Clin Invest 1999;103:129-35.
22	Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications	unsystematisch	Ryter SW, Alam J, Choi AM. Physiol Rev 2006;86:583-650.
23	Heme oxygenase -1 gene therapy: recent advances and therapeutic applications	unsystematisch	Abraham NG, Asija A, Drummond G, et al. Curr Gene Ther 2007;7:89-108.
24	Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease	unsystematisch	Koizumi S. Pediatr Int 2007;49:125-32.
25	Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly	unsystematisch	Beckman JS, Koppenol WH (1996) Am J Physiol 271(5 Pt 1):C1424-C1437
26	Mechanisms underlying nitrate-induced endothelial dysfunction: insight from experimental and clinical studies	unsystematisch	Warnholtz A, Tsilimingas N et al (2002) Heart Fail Rev 7(4):335-345
27	Role for peroxynitrite in the inhibition of prostacyclin synthase in nitrate tolerance	tierexperimentell	Hink U, Oelze M et al (2003) J Am Coll Cardiol 42(10):1826-1834
28	Decrease in circulating endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease	keine Untersuchung der gefragten Endpunkte	Eizawa T, Ikeda U, Murakami Y, Matsui K et al (2004) Heart 90:685-686
29	Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease	keine Untersuchung der gefragten Therapie	Heeschen C, Lehmann R, Hohnold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S (2004) Circulation 109(13):1615-1622

30	The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle	keine Untersuchung der gefragten Therapie	Thum T, Bauersachs J, Poole-Wilson PA, Volk HD, Anker SD (2005) J Am Coll Cardiol 46(10):1799–1802
31	Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells	tierexperimentell	Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S (2003) Nat Med 9:1370–1376
32	Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	tierexperimentell	Thum T, Fraccarollo D, Thum S, Schultheiss M, Daiber A, Wenzel P, Münzel T, Ertl G, Bauersachs J (2007)

Zusammenfassung der recherchierten Publikationen für die Aktualisierung der Empfehlungen zu Betarezeptorenblockern in der NVL KHK, 2. Auflage

Nitrate zur prognoseverbessernden Therapie

Es gibt keine Studien zur Untersuchung der Effektivität von Nitraten in der Langzeitbehandlung in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Letalität.

Nitrate zur symptomatischen Therapie

Es gibt keine systematischen Übersichtsarbeiten zur symptomatischen Therapie bei Personen mit chronischer KHK.

Nitrate im Vergleich untereinander

Es gibt keine Studien zum Vergleich der einzelnen Substanzen. Für die Behauptung, dass die Anwendung von Pentalong nicht zu einer Nitratoleranz führt, gibt es in der verfügbaren Evidenz keine Belege.

Nitrate im Vergleich mit anderen Koronartherapeutika

Es gibt keine Studien zum Vergleich der Effektivität der einzelnen Wirkstoffgruppen. Nitrate evtl. als Kontrolltherapie zur Untersuchung der Wirksamkeit neuer Koronartherapeutika eingesetzt.

Schlussfolgerung

Die Aussagen der ersten Auflage der NVL KHK haben Bestand.

Anlage 10: Ergebnisse der Literaturbewertung für If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)

Hintergrund

Empfehlungen zur Therapie mit Ivabradin lagen in der ersten Auflage der NVL KHK nicht vor. Der Expertenkreis der Arbeitsgruppe „Pharmakotherapie“ hat im Rahmen der Erfassung des Aktualisierungsbedarfes für die 2. Auflage die Bearbeitung des Themas als bedeutend eingestuft.

Fragestellungen

Prognose:

Führt die Anwendung von Ivabradin bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?

Führt die Anwendung von Ivabradin bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Koronartherapeutika (Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate).

Symptomatik:

Führt die Anwendung von Ivabradin bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu Placebo?

Führt die Anwendung von Ivabradin bei Personen mit stabiler KHK zu verminderter Angina pectoris-Symptomatik im Vergleich zu anderen Koronartherapeutika (Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, If-Ionenkanalblocker, Piperazinderivate)?

Suchmethodik

Die Berücksichtigung von Expertenbeiträgen wurde als ausreichend erachtet.

Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz:

Ivabradin zur prognoseverbessernden Therapie

Es gibt keine Studienergebnisse, welche die Effektivität von Ivabradin in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Personen mit KHK belegen [47].

Ivabradin zur symptomatischen Therapie

Es gibt keine systematischen Übersichtsarbeiten zur symptomatischen Therapie mit Ivabradin bei Personen mit chronischer KHK.

Im Vergleich zu *Placebo* zeigte sich Ivabradin in einer Studie mit geringem Verzerrungsrisiko in Bezug auf EKG-Änderungen auf dem Ergometer als wirksam [48].

Ivabradin im Vergleich mit anderen Koronartherapeutika

Im Vergleich zum *Betarezeptorenblocker* Atenolol zeigte sich Ivabradin in einer Studie mit sehr geringem Verzerrungsrisiko in Bezug auf EKG-Änderungen auf dem Ergometer als gleichwertig wirksam [49]. In Kombination mit Atenolol zeigte sich Ivabradin in einer Studie mit sehr geringem Verzerrungsrisiko der Kombination Atenolol und Placebo überlegen [50].

Schlussfolgerung

Für Ivabradin konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz (siehe Kapitel 10 Abschnitt Herzfrequenz) nur eingesetzt werden sollte, wenn Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen [51]. Positive Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität stehen jedoch für Ivabradin noch aus.

Evidenztabellen Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
Borer JS, 2003/ RCT [48]	n=360 wichtige Merkmale der Studienpopulation: Alter (Jahre): 58,5±9,2 (35–86) männliches Geschlecht (%): 89,7 Gewicht (kg): 79,0±11,2 (50–118) systolischer Blutdruck liegend (mm Hg): 133,7±16,3 (95–197) diastolischer Blutdruck liegend (mm Hg): 81,3±8,2 (55–112) Herzfrequenz liegend (Schläge/min): 69,7±10,3 (47–106) Dauer der KHK (Monate): 68,1±63,9 (2–300) Anginaanfalle pro Woche: 5,3±7,9 (0–78) mittlerer Verbrauch schnell-wirksamer Nitrate (Einheiten/Woche): 3,4±7,6 (0–80) Anamnese: • Infarkt: n=218 (60,6 %), • koronare Bypass-Operation: n=59 (16,4 %), • perkutane transluminale	Intervention: Ivabradine 2,5 mg BID (n=90) Ivabradine 5 mg BID (n=91) Ivabradine 10 mg BID (n=88) Nachverfolgung: keine Angabe	Kontrolle: Placebo (n=91)	primäre Endpunkte: 1. changes in time to 1-mm horizontal or downsloping ST-segment depression ≥0.08 seconds after the J point 2. time to limiting angina during exercise treadmill tests (ETT) performed at the trough of drug activity (12 hours after last drug administration) sekundäre Endpunkte: 3. Changes in ETT at peak drug activity (4 hours after drug administration) 4. angina attack frequency, from patients' diaries “safety measures”: adverse events, vital signs, blood pressure during ETT, ECG at rest, 24-hour Holter monitoring (in a subset of 75 patients equally distributed between treatment	zu 1.: Unterschied zwischen Zeitpunkt des Einschlusses (D=) und 2 Wochen Einnahme der Studienmedikation (D14): • 5 mg Ivabradin: 44,1±80,1 s (p<0.005 im paarweise Vergleich zu Placebo) • 10 mg Ivabradin: 46,2±78,2 s (p<0.005 im paarweise Vergleich zu Placebo) zu 2.: Unterschied zwischen Zeitpunkt des Einschlusses (D0) und 2 Wochen Einnahme der Studienmedikation (D14): • 10 mg Ivabradin: 40,8±69,3 s (p<0.005 im paarweise Vergleich zu Placebo) • in der intention-to-treat-Analyse keine signifikanten Unterschiede erreicht zu 3.: Ergebnisse	1+	Überschätzung der Ergebnisse durch hohe drop out Raten, keine Präsentation der Daten zu „intention to treat“-Auswertungen, keine Präsentation der Ergebnisse aus den unterschiedlichen Studienzentren Conclusions: Ivabradine produces dose-dependent improvements in exercise tolerance and time to development of ischemia during exercise. These results suggest that ivabradine, representing a novel class of anti-anginal drugs, is effective and safe during 3 months of use; longer-term safety requires additional assess-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	koronare Angioplastie: n=66 (18,3 %)			groups), and clinical chemistry/hematology analyses.	spiegeln Effekte der primären Endpunkte wieder, häufiger signifikante Ergeb- nisse zu 4.: Unterschiede erreichten das Signi- fikanzniveau nicht zu "safety mea- sures": kein "Rebound- Phänomen" während Absetzen der Be- handlung beobachtet, häufiger Sehstörungen in den Ivabradin- gruppen beobachtet		ment.

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
TardifJ-C, 2005/ RCT [49]	n=939 wichtige Merkmale der Studienpopulation: mittl Alter (Jahre): 61,2±7,8 männliches Geschlecht: 85 % Angina Klasse I: 20,7 % Angina Klasse II: 70,5 % Angina Klasse III: 8,9 % Anamnese: • Infarkt: n=506 (53,9 %), • koronare Bypass-Operation: n=175 (16,4 %), • perkutane Koronarintervention: n=186 (18,6 %) systolischer Blutdruck liegend (mm Hg): 136,1±16,9 diastolischer Blutdruck liegend (mm Hg): 81,1±9,0 mittlere Gesamttrainingsdauer (s): 586,2±146,2 (160,3-1002,7) Zeit bis zu limitierender Angina (s): 577,5±142,2 (160,3-992,7) Zeit bis zum Beginn der Angina (s): 465,9±148,0 (105,7-826,7) Zeit bis zu 1 mm ST-Streckensenkung (s):	Intervention: 1: 4 Wochen 5 mg dann 12 Wochen 7,5 mg Ivabradin zweimal täglich (n=315) 2: 4 Wochen 5 mg dann 12 Wochen 10 mg Ivabradin zweimal täglich (n=317) Nachverfolgung: keine Angabe	4 Wochen 50 mg dann 12 Wochen 100 mg Atenolol einmal täglich (n=307)	primäre Endpunkte: 1. change in total exercise duration (TED) during exercise treadmill tests (ETT) from inclusion (M0) to end of treatment (M4) performed at trough of drug activity sekundäre Endpunkte: 2. changes in time to limiting angina (TLA) 3. time to angina onset (TAO) 4. TST, HR, rate pressure product (RPP), TED and other ETT criteria at peak of drug activity 5. TED, TLA, TAO, and TST from M0 to M1 6. angina attack frequency and short-acting nitrate consumption as recorded in patients' diaries	zu 1.: verlängerte Gesamttrainingsdauer (s): • Gruppe 1 86,8±129,0, Unterschied 10,3 (Standardfehler 9,4, 95 % KI -8,3-28,8, p<0,001) • Gruppe 2 91,7±118,8, Unterschied 15,7 (Standardfehler 9,5, 95 % KI -2,9-34,3, p<0,001) • Kontrollgruppe 78,8±133,4 zu 1: mittlere Unterschiede (s) im Vergleich zu Atenolol 100 mg • Gruppe 1 10,3 (Standardfehler 9,4, 95 % KI -8,3-28,8, p<0,001) • Gruppe 2 15,7 (Standardfehler 9,5, 95 % KI -2,9-34,3, p<0,001) zu 5.: verlängerte Gesamttrai-	1++	sehr geringes Verzerrungsrisiko. keine Angaben zu den Ergebnissen der verschiedenen Studienzentren, bei der Bewertung der Ergebnisse ist die Unterlegenheit von Atenolol im Vergleich gegen andere Vertreter der Betarezeptorenblocker zu berücksichtigen Conclusion: Ivabradine is as effective as atenolol in patients with stable angina.

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	501,3±104,6 (100-860) Ruheherzfrequenz (Schlä- ge/min): 79,2±13,6 (50,6- 132,3) Herzfrequenz an Ausbelas- tungsgrenze (Schläge/min): 124,7±17,4 (72-179,7)				ningsdauer (s): • Gruppe 1 64,2±104,0, Unter- schied 6,7 (Standard- fehler 7,2, 95 % KI - 7,4-20,8, p<0,001) • Kontrollgruppe 60,0±114,4 zu 6: Die Anzahl der Anginaanfalle war unter Ivabradin sowie Atenolol um zwei Drittel geringer.		
Fox K, 2008/ RCT [47]	n=12 473 wichtige Merkmale der Stu- dienpopulation: mittl. Alter (Jahre): 65,2±8,5 männliches Geschlecht: 83% Anamnese: • Infarkt: n=9 645 (88 %), • Hypertonie: n=7720 (71 %) • Diabetes: n=4 036 (37 %) Ruheherzfrequenz (Schläge/min): 71,6±9,9 (50,6- 132,3) mittlere linksventrikuläre Ejek- tionsfraktion: 32,4±5,5 % weitere Medikationen: • ASS oder Antikoagulanzen:	Intervention: Einstiegsdosierung für Ivabradin und Placebo: 5 mg zweimal täglich nach 2 Wochen: Dosissteigerung bis 7,5 mg zweimal täglich bei Ruheherzfrequenz ≥ 60 Schläge/min (n=5479) Dosisreduktion von 7,5 auf 5 mg zweimal täglich bei Ruheherz- frequenz < 50 Schlä- gen/min oder Zei- chen/Symptomen von Bradykardie,	Placebo (n=5438)	primäre Endpunkte: 1. kombinierter End- punkt aus kardiovasku- lärem Tod, stationärer Behandlung wegen akutem Myokardinfarkt sowie rezidivierender oder verschlechterter Herzinsuffizienz sekundäre Endpunkte: 2. Gesamtmortalität 3. kardiovaskuläre Leta- lität (tödlicher Myokardi- nfarkt oder Herzinsuffi- zienz sowie Tod durch kardiovaskulären Ein- griff)	0. sehr geringes Verzerrungsrisiko zu 1: keine unter- schiedlichen Effekte (hazard ratio 1,00; 95 % KI 0,91-1,1; p<0,001) zu 2 bis 9: keine unterschiedlichen Effekte zu 4 bis 6: geringer in Interventionssub- gruppe (Ruheherz- frequenz ≥ 70 Schläge/min): zu serious adverse events: Interventi- onsgruppe 1233	1++	Conclusion: Re- duction in heart rate with ivabradine does not improve cardiac outcomes in all patients with stable coronary artery disease and left-ventricular sys- tolic dysfunction, but could be used to reduce the inci- dence of coronary artery disease out- comes in a sub- group of patients who have heart rates of 70 bpm or

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	94 % • Statine: 74 % • ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorenblocker: 90 % • Betarezeptorenblocker: 87 %	Studienmedikation (5 mg zweimal täglich) unterbrochen bei Ruheherzfrequenz < 50 Schlägen/min oder Zeichen/Symptomen von Bradykardie Nachverfolgung: mittlere Zeit: 19 Monate, maximal: 35 Monate		4. kardiovaskuläre Letalität (kardiovaskulärer Tod, Tod durch vaskulären Eingriff, nichtplötzlicher arrhythmischer Tod, Tod durch Schlaganfall, andere vaskuläre Todesursachen, plötzlicher Tod unbekannter Ursachen) oder stationäre Behandlung für rezidivierende oder verschlechterte Herzinsuffizienz 5. kombinierter Endpunkt aus stationärer Behandlung für tödlichen oder nichttödlichen Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris 6. Revaskularisationstherapie 7. kardiovaskulärer Tod 8. stationäre Behandlung der Herzinsuffizienz 9. stationäre Behandlung eines Myokardinfarktes	(22,5%) vs. Kontrollgruppe 1239 (22,8%) (p=0,70)		greater.

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
Tardif J-C, 2009/ RCT [50]	n=889 wichtige Merkmale der Studienpopulation: mean age: approximately 60 years, 84% male, 94% Caucasian, 69% Canadian Cardiovascular Society angina class II weitere Merkmale (siehe Checkliste)	Intervention: Ivabradine given in combination with atenolol 50 mg o.d. for the entire double-blind treatment period (n=449) ivabradine dose was 5 mg b.i.d. for 2 months, with a forced up-titration to 7.5 mg b.i.d. for the final 2 months, provided that resting heart rate was not >50 b.p.m. at the 2 month (M2) visit. Nachverfolgung: „run-in“ Phase: 6 bis 8 Wochen (einfach verblindet) Interventionsphase: 4 Monate (doppelblind)	placebo given in combination with atenolol 50 mg o.d. for the entire double-blind treatment period (n=440)	primäre Endpunkte: 1. change in total exercise duration (TED) from baseline (M0) to end of treatment (M4), measured during exercise treadmill tests (ETT) at the trough of ivabradine activity in the full analysis set sekundäre Endpunkte u.a.): 2. changes from baseline to M4 in other ETT criteria, heart rate and rate–pressure product at rest and at peak of exercise 3. changes from baseline to M2 in all ETTs, heart rate, and rate–pressure product criteria 4. changes in anginal attack frequency and short-acting nitrate consumption recorded in patients' diaries	0. sehr geringes Verzerrungsrisiko zu 1.: TED at 4 months increased by 24.3+65.3 s in the ivabradine group, compared with 7.7+63.8 s with placebo (P=0,001). zu 2 und 3.: Ivabradine was superior to placebo for all exercise test criteria at 4 months (P=0,001 for all) and 2 months (P-values between 0,001 and 0,018). Ivabradine treatment produced dose-dependent reductions in heart rate and rate–pressure product, both at rest and at the peak of exercise at M4 (n.s.). Ivabradine in combination with atenolol was well tolerated. Only 1.1% of patients withdrew owing to sinus bradycardia in	1++	Einfluss zusätzlicher Therapie unklar, weil Adjustierung unklar conclusion of the authors: The combination of ivabradine 7,5 mg b.i.d. and atenolol at the commonly used dosage in clinical practice in patients with chronic stable angina pectoris produced additional efficacy with no untoward effect on safety or tolerability.

mg/2xTag	Durchschnittliche Dosierung nach 1 Jahr: 6,5 mg/2xTag	4. Kompositum aus kardiovaskulärer Tod und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung bei Patienten mit $\geq 50\%$ Zieldosierung Betarezeptorenblocker
%):	Nachverfolgung: 22,9 Monate	5. Gesamtsterblichkeit
re		6. Hospitalisierung jeglicher Ursache
ienz,		7. herzinsuffizienzbedingter Tod
%		
gend		
egend		
min):		
0 %		

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	(26 % in der Zieldosierung), 56 % Dosierung $\geq$ 50 % der Ziel- dosierung) ACE-Hemmer: 79 % AT1-Blocker: 14% Diuretika: 40 % Aldosteron-Antagonisten: 60% ICD/CRT: 4-5%				asymptomatische Bradykardien (5-6 % vs. 1%) und Phos- phene (1 % vs. 3 %)		stellt, Publikation und Studie vom Herstel- ler finanziert und ausgeführt.

Anlage 11: Ergebnisse der Literaturbewertung für Ruheherzfrequenz

Hintergrund

Aus den Ergebnissen von Beobachtungsstudien gilt der Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und (kardiovaskulärer) Mortalität bei gesunden Menschen als belegt. Auch für Personen mit Hypertonie und KHK konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Er wird als „biologisch plausibel“ eingeschätzt. Dennoch sind die Mechanismen unklar. Antiarrhythmische und antiischämische Vorteile der niedrigen Herzfrequenz können ebenso eine Rolle spielen, wie die direkten Wirkungen einer erhöhten Herzfrequenz auf die Hämostase, welche eine Progression der Atherosklerose verursachen kann.

Durch Meta-Analysen zur Untersuchung der Wirksamkeit von β -blockierenden Medikamenten bei Postinfarktpatienten und Personen mit chronischer Herzinsuffizienz konnten die Vorteile für die Behandlung dieser Gruppen belegt werden. Auch die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen Zusammenhang mit der Herzfrequenzsenkung. Da sich die Effekte der Betarezeptorenblocker über viele verschiedene Wirkmechanismen erklären, bleibt jedoch unklar, ob die Herzfrequenzsenkung der (einzige) Mechanismus ist, der die beschriebenen Vorteile begründet [33].

Fragestellung

Führt die Anwendung von herzfrequenzsenkenden Medikamenten bei Personen mit stabiler KHK über die Senkung der Ruheherzfrequenz zu verminderter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo?

P – Patient/Problem: chronische/stabile KHK

I – Intervention: herzfrequenzsenkende Medikamente

C – Controll, Intervention in der Kontrollgruppe: keine Behandlung etc

O – Outcome wie kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität (primär) Ruheherzfrequenz (sekundär)

Empfehlungen/Statements in der ersten Auflage

Empfehlungen zur Zielwerttherapie in Bezug auf die Ruheherzfrequenz lagen in der ersten Auflage nicht vor.

Suchmethodik, Auswahlkriterien

Literaturbeiträge der Experten wurden untersucht. Die Auswahl wurde auf systematische Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien eingegrenzt. Bei Durchsicht der Abstracts wurden außerdem tierexperimentelle Studien und die Suchfragen nicht treffende Publikationen ausgeschlossen.

Treffer

Nach der Titel-Abstract-Sichtung der Expertenbeiträge (siehe Tabelle 9) wurden zehn Volltexte bestellt. Nach Sichtung der Volltexte blieben zwei Arbeiten als relevant eingestuft (siehe Evidenztabelle).

Tabelle 15: Ausgeschlossenen Arbeiten nach 2 Sichtungsschritten

Nr.	Titel	Ausschlussgrund	Quelle
1	Heart rate as a therapeutic target in heart failure	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Kjekshus J, Gullestad L. Eur Heart J 1999;1(Suppl H):H64-H69.
2	Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers	keine relevanten Endpunkte (Belastungstests auf Fahrradergometer)	Van Der Vring JA, et al. Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). Br J Clin Pharmacol 1999;47(5):493-8.
3	Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting	unsystematische Literaturübersicht als Konsensus-Statement, keine KHK Population (Hypertonie)	Palatini P, et al. J Hypertens 2006;24(4):603-10.
4	Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy	unsystematische Übersichtsarbeit	Palatini P, Benetos A, Julius S. Drugs 2006;66(2):133-44.
5	Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease.	unsystematische Übersichtsarbeit	Palatini P, Julius S. Clin Exp Hypertens 2004;26(7-8):637-44.
6	Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Metra M, et al. Eur Heart J 2005;26(21):2259-68.
7	Rest heart rate and life expectancy	tierexperimentell	Levine HJ. Journal of the American College of Cardiology 1997;30(4):1104-6.
8	Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Lechat P, et al. Circulation 2001;103(10):1428-33.
9	Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Lechat P, et al. Circulation 1997;96(7):2197-205.
10	Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death	Beobachtungsstudie, Risikofaktor, keine KHK Population	Jouven X, et al. N Engl J Med 2005;352(19):1951-8.
11	The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men	Instrument entwickelt, keine KHK Population ³	Janssen I, et al. Am J Prev Med 2005;29(3):194-203.
12	Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women	keine KHK Population, Beobachtungsstudie	Cooney MT, et al. Am Heart J 2010;159(4):612-9.
13	High heart rate: a cardiovascular risk factor?	unsystematische Übersichtsarbeit	Cook S, et al. Eur Heart J 2006;27(20):2387-93.
14	Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), keine relevanten Endpunkte (stationäre Behandlung wegen Herzin-	Böhm M, et al. Lancet 2010

³ aus der zitierten Literatur eine Arbeit im Volltext gesichtet (siehe Nr. 21)

	controlled trial	suffizienz)	
15	Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), keine relevanten Endpunkte (stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz)	Swedberg K, et al. Lancet 2010.
16	Resting heart rate in cardiovascular disease	unsystematische Übersichtsarbeit	Fox K, et al. Journal of the American College of Cardiology 2007;50(9):823-30.
17	Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Fox K, et al. Lancet 2008;372(9641):807-16.
18	Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial	keine KHK Population (Herzinsuffizienz), Subgruppenanalyse	Fox K, et al. Lancet 2008;372(9641):817-21.
19	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary	Leitlinie, methodische Exaktheit nicht geprüft	Graham I, et al. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.
20	What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF)	keine KHK Population (Herzinsuffizienz)	Gullestad L, et al. Journal of the American College of Cardiology 2005;45(2):252-9.
21	Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure.	Vergleichsstudie von 4 Kohorten	Benetos A, et al. Hypertension 1999;33:44 –52.

Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern in der Therapie nach Myokardinfarkt und KHK ergeben sich prognostische Vorteile. Korrelationen zwischen Herzfrequenz und kardiovaskulärer Mortalität bestehen (siehe auch Ausführungen zur Herzfrequenz aus Expertenkreis).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der extrahierten Studien aktualisieren den bisherigen Kenntnisstand der prognostischen Vorteile, die sich durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern in der Therapie nach Myokardinfarkt und KHK ergeben. Es bleibt weiterhin unklar, ob die Herzfrequenzsenkung als Wirkmechanismus im Kausalzusammenhang mit den erzielten Effekten steht. Untersuchungen mit Wirkstoffen, die selektiv die Herzfrequenz senken (wie Ivabradin) und ebenfalls zu prognostischen Vorteilen führen stehen weiterhin aus.

Evidenztabellen Übersichtsarbeiten

Studien- typ	Auto- ren, Jahr	Untersuchte Stdien/ Materialien	Welche In- terventionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. di- agnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkun- gen
Meta- Regres- sion	Cuche- rat M, 2007 [37]	Datenbanken: PubMed, EM- BASE, CEN- TRAL, (Issue 4, 2005), WWW, Studienregister Suchzeitraum: 1966- 01.012006, Sichtung der Literaturlisten, Handsuche nach Konfe- renzbeiträgen (AHA, ACC, ASC von 1995- 2005), Einschlusskrite- rien: RCTs (mit/ohne verdeckter Randomisie- rung), doppel- blind, unter 10% Verlust, geplante Be- obachtungszeit min.1 Jahr, Myokardinfarkt	Betarezepto- renblocker (auch Beta1- selektiv) oder Kalziumkanal- blo- cker/Placebo, Endpunkte: Gesamtmortali- tät (16 Stu- dien), kardialer Tod (12 Stu- dien), kardi- ovaskulärer Tod (7 Stu- dien), wieder- holter nichttöd- licher Myokard- infarkt (13 Studien), plötz- licher Tod (6 Studien)	- Qualität eingeschlossener Studien (Jadad) - Betarezeptorenblocker: im Mittel 4 Punkte - Kalziumkanalblocker: 4-5 Punkte - Fragestellung: - to determine to which extent resting HR reduction induced by the various drugs modifying HR affects the reduction of mortality and morbidity observed in randomized placebo-controlled trials with these drugs in post-MI. - Darstellung der Ergebnisse (gesamt) - Subgruppenanalyse nach Senkung der Ruheherzfrequenz (Tertile, p-Wert für den Trend): kardialer Tod ($p=0,002$), plötzlicher Tod ($p=0,005$), Gesamtmortalität ($p=0,017$), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt ($p=0,033$), kardiovaskulärer Tod ($p=0,09$) - Meta-Regression, p-Wert für die Senkung: kardialer Tod ($p<0,001$), Gesamtmortalität ($p=0,008$), plötzlicher Tod ($p=0,015$), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt ($p=0,024$), kardiovaskulärer Tod ($p=0,550$) - durch Senkung der Herzfrequenz um 10 b.p.m. geschätzte Risikoreduktion von 30% für kardialen Tod - Darstellung der Ergebnisse (Betarezeptorenblocker) - Meta-Regression für die Senkung: kardialer Tod ($0,039/p=0,02$), Gesamtmortalität ($0,21/p=0,17$), plötzlicher Tod ($p<0,01$), wiederholter nichttödlicher Myokardinfarkt ($p<0,01$) - Schlussfolgerung des Autors: - The meta-regression of the randomized clinical trials strongly suggest that the beneficial effect of beta-blockers and calcium channel blockers in post-MI patients is proportionally related to resting HR reduction.	<u>Betarezeptorenblocker:</u> - Boissel JP, APSI Investigators. Am J Cardiol 1990;66:24C–31C. - Aronow WS, et al. Eur Heart J 1983;4:367–375. - Baber NS, et al. Br Heart J 1980; 44:96–100. - Basu S, et al. Circulation 1997;96: 183–191. - Lampert R, et al. Am J Cardiol 2003;91:137–142./ JAMA 1983;250:2814–2819/JAMA 1982;247:1707–1714. - European Infarction Study (EIS). Eur Heart J 1984;5:189–202/J Am Coll Cardiol 1985;6: 963–972. - Hansteen V, et al. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:155–160. - Hjalmarson A, et al. Lancet 1981;2:823–827. - Julian DG, Lancet 1982;1:1142–1147. - Cats Manger V, et al. Br Med J 1975;3:735–740.	1+ oder sogar (-)	Studienqualität mit Jadad-Score geprüft, jedoch nur durch einen Bewerter, Ergebnisse nach Sensitivitätsprüfung stabil, unklar ob die Methodik (Berechnung jeweils ohne die Studien mit den höchsten/niedrigsten Herzfrequenzunterschieden) angemessen ist, Zahl der Ereignisse aus der Dokumentation der Studien nicht abzuleiten, Primärstudien müssten gesichtet werden, Methodik der Meta-

Studien- typ	Auto- ren, Jahr	Untersuchte Stdien/ Materialien	Welche In- terventionen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/Ergebnisse (Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen, bzw. di- agnostische Güte etc.)	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Bemerkun- gen
		in der Vergan- genheit, unab- hängig vom Beginn der Therapie, auch intravenös applizierte Medikamente unter akuter Situation, auch Abstracts eingeschlossen		Furthermore, the absence of residual heterogeneity in- dicated that resting HR reduction could be a major de- terminant of the clinical benefit.	11. Cats Manger V, et al. N Engl J Med 1981;304:801–807. 12. Taylor SH, et al. N Engl J Med 1982;307:1293–1301. 13. Wilcox RG, et al. Br Med J 1980;280:885–888. 14. Wilhelmsson C, et al. Lancet 1974;2:1157–1160. <u>Kalziumkanalblocker:</u> 1. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med 1988;319:385–392. 2. Rengo F, et al (CRIS). Am J Cardiol 1996;77: 365–369. 3. (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779–785.		Regression angemessen? Publikationsbias geprüft und als unwahrschein- lich bewertet,

Evidentabellen Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfol- gung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
Diaz A, 2005/ RCT [38]	n=24 913 wichtige Merkmale der Studien- population: Alter (Jahre): 53,2±9,2 (mittleres Alter höher bei niedrigerer Herzfre- quenz) männlich: 75,5 % (bei Frauen ten- denziell höhere Ruheherzfrequen- zen) Gesamtcholesterin (mg/dL): 230,9±50,3 BMI (kg/m2): 25,8±3,8 number of clinically significant dis- eased coronary vessels: 1,5±1,1 (höhere Anzahl bei niedrigerer Her- zfrequenz) EF (%): 59,3±15,4 (geringer bei höheren Herzfrequenzen) Hypertonie: 18,7 % Diabetes m.: 10,8 % Tabakkonsum aktuell: 33,2 % Tabakkonsum früher: 42,5 % (größere Anteile von Dyslipidämie, Tabakkonsum, Hypertonie, Diabe- tes bei höherer Herzfrequenz) sitzende Tätigkeit: 34,8 % Betablocker: 44,4 % (geringer bei	Intervention: medikamentöse Therapie Nachverfolgung: Median: 14,7 Jahre	Kontrolle: chirurgische Therapie	primäre Endpunkte: 1. Gesamtmortalität, 2. kardiovaskuläre Mortali- tät sekundäre Endpunkte: 3. stationäre Behandlung wegen kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizi- enz, Revaskularisation, Herzrhythmusstörungen 4. stationäre Behandlung wegen kardiovaskulärer Ereignisse im Einzelnen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizi- enz, Revaskularisation, Herzrhythmusstörungen	zu 1.: HR bei 77-82 bpm 1,16 (99 % CI 1,04-1,28) bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,19-1,47) zu 2.: HR bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,15-1,48) zu 3.: HR bei ≥ 83 bpm 1,14 (99 % CI 1,02-1,27) zu 4.: HR für chronische Herzinsuffizienz bei ≥ 83 bpm 1,32 (99 % CI 1,007-1,75)	2+ oder sogar (-)?	post hoc-Analyse, Randomisierung be- zog sich auf die da- mals untersuchte Intervention, unter der Fragestellung Zu- sammenhang zwi- schen Ruheherzfrequenz und Mortalität nur als retrospektive Kohortenstudie zu bewerten, keine Powerberech- nungen Art der Randomisie- rung und Verdecktheit unklar, Verblindung nicht möglich (siehe Inter- vention), sehr viele Störgrößen, unklar ob Methodik der Adjustierung an- gemessen, <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Resting heart rate is a simple meas- urement with prognos- tic implications. High

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfol- gung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau	Bemerkungen
						SIGN	
	höherer Herzfrequenz) Thrombozytenaggregationshemmer: 6,6 % Diuretika: 23,7 % (häufiger bei hö- herer Herzfrequenz) Lipidsenker: 4,3 % KHK durch Angiographie betätigt						resting heart rate is a predictor for total and cardiovascular mortali- ty independent of other risk factors in patients with CAD.

RL. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. Köln: 2003 [cited: 2012 Mär 01]. Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. 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. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2012 Mär 12]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf
4. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
5. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>
6. 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-2154-5. <http://www.aerzteblatt.de/pdf/94/33/a2154-5.pdf>
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001;95(Suppl I):4-84.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05
9. 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.
10. Auerswald U, Englert G, Nachtigäller C, Hansen L, Balke K. Arzt & Selbsthilfe: Im Dienste der Patienten. Dtsch Arztebl 2003;100(20):A-1332-8.
11. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington

- LG, Yancy CW. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998462>
12. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. 2006 [cited: 2012 Mär 30]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit. Abschlussbericht. Auftrag V06-03. Version 1.0. 2008 [cited: 2012 Feb 28]. Available from: https://www.iqwig.de/download/V06-03_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und_bewertung_fuer_das_DMP_KHK.pdf
 14. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001 [cited: 2012 Jun 05]. Available from: http://old.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf
 15. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
 16. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sängers S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2005;99(1):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124>
 17. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.
 18. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, Burnand B, Harrison M, Browman G, Latreille J. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. *Ann Intern Med* 2008;148(7):563-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378955>
 19. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, Coulombe M, Poirier M, Burnand B. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18(3):167-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766601>
 20. Adapte Collaboration. Manual for Guideline Adaptation. Version 1.0. 2007 [cited: 2012 Apr 12]. Available from: <http://www.adapte.org/www/upload/actualite/pdf/Manual%20&%20Toolkit.pdf>
 21. Lelgemann M, Heymans L, Ollenschläger G, Kopp I, Zorn U, Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Leitlinien-Report. 2006 [cited: 2008 Mai 21]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_report.pdf
 22. Gerken M. Leitlinienwartung. Eine Methodik zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Köln: Univ. zu Köln; 2009.

23. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y,onso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
25. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>
26. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
27. 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>
28. Sitter H. Computerised clinical Algorithms with ALGO. A software package for development, evaluation and routine use of clinical algorithms. 1997 [cited: 2012 Mrz 12]. Available from: <http://www.staff.uni-marburg.de/%7Esitter/flyer.html>
29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2012 Mär 16]. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfh-coi.pdf
30. Gerken M, Lelgemann M. Pilotprojekt zur "Wartung" der Empfehlungen zu medikamentösen Interventionen in der NVL KHK. Ergebnisse Wartung 8/2007 - 8/2009 (Unveröffentlichter Projektbericht). Bremen: Interdisziplinäres Zentrum für Health Technology Assessment; 2009.
31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. 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>
32. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488967>
33. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De BG, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Scholte op RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De CR, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>
34. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from

- prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454737>
35. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, Stiell I. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM* 2008;10(3):215-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19019272>
 36. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):718-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648389>
 37. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28(24):3012-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981830>
 38. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26(10):967-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774493>
 39. Taylor SH, Silke B, Ebbutt A, Sutton GC, Prout BJ, Burley DM. A long-term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982;307(21):1293-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6752712>
 40. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Paelinck B, Van d, V, Scheffer MG, Trocino G, Vigna C, Baars HF, van UH, Roelandt JR. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001;22(15):1353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11465968>
 41. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530629>
 42. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG, Pepinghege F, Engelhardt A, Bulut D, Mügge A. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 2009;98(9):533-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19504141>
 43. Berger J, Bugnon O. Herrscht ein weiterer «Salzkrieg»? Clopidogrelgenerika. *Ars Medici* 2010;14:570-2. http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/articles/download/1571/Herrscht_ein_weiterer_Salzkrieg.pdf
 44. Darius H, Münzel T, Huber K, Sultan E, Walter U. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. *J Kardiologie* 2009;16(11-12):412-6. <http://www.kup.at/kup/pdf/8410.pdf>
 45. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(4):356-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332231>
 46. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451836>
 47. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757088>

48. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107(6):817-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591750>
49. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214830>
50. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136486>
51. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Arzneiverordnungen. Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie. 22nd ed. Neu-Isenburg: MMI; 2009.
52. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>