

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 17.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine Recherche nach Leitlinien zum Thema koronare Herzkrankheit (KHK) durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Empfehlungen dienen als Grundlage der gesetzlich festgelegten regelmäßigen Aktualisierung des Disease-Management-Programms (DMP).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach neuen, thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien zu suchen und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP KHK zu spezifizieren.

Die Untersuchung gliederte sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema KHK
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP KHK relevant sind¹
- Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Überarbeitungsbedarf des DMP begründen

Methoden

Über die Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie die Suche bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern wurde eine Recherche nach themenspezifischen Leitlinien im Internet durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Der Publikationszeitraum wurde auf Leitlinien ab Juni 2007 begrenzt, weil der durch das IQWiG bearbeitete Auftrag V06-03 mit der gleichen Fragestellung bereits den Publikationszeitraum 2002 bis Juni 2007 umfasste. Die vorliegende Untersuchung schließt daran an und umfasst den Zeitraum bis September 2010. Ein weiteres Einschlusskriterium war neben den Sprachen Deutsch, Englisch und

¹ Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wird.

Französisch das Land, in dem die Leitlinien erstellt wurden. Gemäß dem Auftrag sollten nur Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Zur Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wurde die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt. Die dokumentierte Evidenzbasierung einer Leitlinie war ein weiteres wesentliches Einschlusskriterium. Unter „evidenzbasierten“ Leitlinien werden im folgenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind.

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)-Instrumentes methodisch bewertet.

Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden extrahiert und den Versorgungsaspekten der Anlage 5 der 20. Risikostrukturausgleichs-Änderungsverordnung (RSA-ÄndV) vom 23.06.2009 zugeordnet. Schließlich erfolgten eine Synthese der extrahierten Empfehlungen nach den Gliederungspunkten der Anlage 5 der RSA-ÄndV und ein Abgleich mit den Anforderungen des DMP KHK.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 14 evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Die eingeschlossenen Leitlinien wurden von Institutionen aus Deutschland (n = 1) und Europa (n = 3) sowie von Institutionen aus den USA (n = 9) und Kanada (n = 1) herausgegeben.

Nur 1 der 14 eingeschlossenen Leitlinien thematisiert alle Versorgungsaspekte der chronischen bzw. stabilen KHK. 7 eingeschlossene Leitlinien konzentrieren sich auf die Teilaspekte Diagnostik, Primär- und Sekundärprävention und interventionelle Behandlung bzw. Rehabilitation der KHK. In 6 eingeschlossenen Leitlinien werden Empfehlungen zu den Teilaspekten Diagnose des akuten Koronarsyndroms und Langzeitbehandlung nach einem Myokardinfarkt gegeben. Eine weitere Leitlinie thematisiert die Diagnose und Behandlung von Depressionen nach einem Myokardinfarkt.

In der methodischen Bewertung mit dem AGREE-Instrument durch jeweils 2 voneinander unabhängige Bewerter erreichten die meisten Leitlinien in der Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck), Domäne 3 (Methodologische Exaktheit), Domäne 4 (Klarheit und Gestaltung) und Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit) mittlere und hohe standardisierte Domänenwerte, während in den Domänen 2 (Beteiligung von Interessengruppen) und 5 (Anwendbarkeit) eher geringe Domänenwerte vergeben wurden.

Bei allen eingeschlossenen Leitlinien wurden diejenigen Empfehlungen identifiziert und entsprechend extrahiert, die sich inhaltlich einem der Versorgungsaspekte der Gliederungspunkte 1.1 bis 1.7 und 4.2 der Anlage 5 der RSA-ÄndV zuordnen ließen. Die eingeschlossenen Leitlinien behandeln manche Versorgungsaspekte detaillierter, als dies in der Anlage 5 der RSA-ÄndV der Fall ist.

Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen

Die Anlage 5 der RSA-ÄndV enthält keine Anforderungen an die Kontrolle der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie als einer der KHK zugrunde liegenden Krankheit wird in der RSA-ÄndV weniger hervorgehoben als in den internationalen Leitlinien. Daraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Bezüglich des prognostischen Faktors Übergewicht wird weder der Body-Mass-Index (BMI) noch der Taillenumfang als geeignete Erfassungsmethode in der RSA-ÄndV erwähnt, deren Erhebung jedoch in internationalen Leitlinien empfohlen wird. Die Ernährungsberatung ist in den Empfehlungen der internationalen Leitlinien detaillierter dargestellt als in den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV. In den Empfehlungen der Leitlinien werden Zielwerte für Cholesterolemie und Triglyzeride genannt. Diese finden sich nicht in der Anlage 5 der RSA-ÄndV. Daraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Im Bereich der allgemeinen Maßnahmen enthält die Anlage 5 der RSA-ÄndV über die Nikotinersatztherapie hinaus keine Empfehlungen zum Einsatz von zusätzlichen Arzneimitteln bei der Behandlung des prognostischen Faktors Rauchen. Darüber hinaus wird in den Leitlinien empfohlen, die Rauchexposition zu reduzieren. Hieraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Die Leitlinien geben konkrete Empfehlungen zur Dauer, Art und Intensität der körperlichen Aktivität. Damit gehen sie über die Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV hinaus und es könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Die Influenzaimpfung von KHK-Patienten ist nicht Bestandteil der Anlage 5 der RSA-ÄndV, wird aber übereinstimmend von den internationalen Leitlinien empfohlen. Hieraus könnte sich ein potenzieller Ergänzungsbedarf ergeben.

Die prognostischen Faktoren Komorbiditäten, Gewicht, Ernährung und Rauchen sowie Impfungen werden in den internationalen Leitlinien meistens gesondert behandelt. Für die prognostischen Faktoren werden teilweise therapeutische Ziele genannt und zu ihrer Modifizierung nichtmedikamentöse und medikamentöse Interventionen empfohlen.

Medikamentöse Therapie

Die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Betablockern, Kalziumantagonisten und Statinen stimmen im Wesentlichen mit den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV überein. Daraus ergibt sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Darüberhinaus gibt es 6 Bereiche der medikamentösen Therapie, in denen die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien von den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV abweichen:

Bezüglich des Einsatzes kurz- und langwirksamer Nitrate sind die Empfehlungen der Leitlinien differenzierter als die Anlage 5 der RSA-ÄndV. Kurzwirksame Nitrate werden zu Anfallskupierung empfohlen (GoR I, LoE C). Hieraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Zudem geben die Leitlinien über den Einsatz von Statinen hinaus Empfehlungen zu Fibraten, Niacin und Omega-3-Fettsäuren (GoR IIa, IIb; LoE B, C). Aufgrund der niedrigen Empfehlungsgrade ergibt sich hier kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Die Empfehlungen zum Einsatz der Angiotensin Converting Enzyme- (ACE-)Hemmer bei allen Patienten in der frühen Phase nach Myokardinfarkt stimmen im Wesentlichen mit der Anlage 5 der RSA-ÄndV überein. Darüber hinaus wird in 5 Leitlinien die Gabe von ACE-Hemmern langfristig und unabhängig von einer linksventrikulären Dysfunktion oder bestehenden Komorbiditäten (übereinstimmend GoR IIa, LoE A, B) im Gegensatz zu den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV empfohlen. Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur Indikation für den Einsatz von ACE-Hemmern bei KHK-Patienten mit einem niedrigen Risiko für Folgeereignisse gehen über die Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV hinaus. Dies gilt auch für die Dauer der Verordnung für Patienten nach Myokardinfarkt. Dadurch könnte sich hier ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Die Empfehlungen zum Einsatz von AT1-Rezeptor-Antagonisten stimmen im Wesentlichen mit den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV überein. Daraus ergibt sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf. Zusätzlich zu diesen Anforderungen empfehlen 3 Leitlinien der ACC/AHA eine Kombination aus ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten, wenn Patienten unter Monotherapie symptomatisch bleiben (GoR IIb, LoE B). Aufgrund der niedrigen Empfehlungsgrade ergibt sich hieraus kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Aldosteronantagonisten sind in der Anlage 5 der RSA-ÄndV nicht abgebildet. Die eingeschlossenen Leitlinien empfehlen hingegen die Anwendung von Aldosteronantagonisten mit dem höchsten Empfehlungsgrad für Patienten nach Myokardinfarkt, die keine bedeutsame Nierenfunktionseinschränkung oder Hyperkaliämie aufweisen, bereits mit ACE-Hemmern

und Betablockern behandelt werden, eine LVEF $\leq 40\%$ aufweisen sowie entweder eine Herzinsuffizienz oder einen Diabetes mellitus haben. Hieraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Die eingeschlossenen Leitlinien definieren Indikationen bzw. Kontraindikationen für die Anwendung weiterer Thrombozytenaggregationshemmer über ASS hinaus, die in der Anlage 5 der RSA-ÄndV nicht benannt werden. Clopidogrel wird bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von ASS als Ersatz empfohlen (GoR I und Ib, LoE A, B). Hieraus ergibt sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Bei Unverträglichkeit beider Medikamente wird eine Gabe von oralen Antikoagulanzen angeraten (GoR IIa und IIb, LoE B). Orale Antikoagulanzen werden in den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV nicht benannt, in einigen Leitlinien werden die Indikationen für ihre Anwendung bei KHK-Patienten mit erhöhtem thromboembolischem Risiko genau definiert. Hieraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben.

Die Empfehlungen zum dualen Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten nach Akutem Koronarsyndrom (ACS) stimmen mit den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV weitgehend überein. In der Anlage 5 der RSA-ÄndV wird das ACS nicht differenziert, dies wäre insbesondere für den Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Streckenhebung von Bedeutung. In einigen Leitlinien wird bei Patienten nach Myokardinfarkt unabhängig von der Art der Revaskularisation die Dauer der Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel spezifiziert und mit einer Länge von bis zu 12 Monaten empfohlen (GoR I, LoE A für Non-STEMI und GoR IIa, LoE C für STEMI). Folglich könnte sich für Non-STEMI-Patienten ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf hinsichtlich der Therapiedauer ergeben. Für STEMI-Patienten sind die Empfehlungsgrade geringer und die Leitlinienempfehlungen stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen des IQWiG-Berichts A04-01B zur Nutzenbewertung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Darüber hinaus ist die Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit Stent nach STEMI in Deutschland nicht zugelassen.

Bei ACS-Patienten mit Stentimplantation empfiehlt eine Leitlinie Prasugrel² zur mindestens 12-monatigen Dauertherapie alternativ zu Clopidogrel (GoR I, LoE B). Darüber hinaus geben einige Leitlinien Empfehlungen für die Vorbereitung eines CABG-Eingriffs (GoR 2A für das Absetzen von Clopidogrel, GoR I, LoE C für das Absetzen von Prasugrel), die sich in den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV nicht wiederfinden. Aus der Therapiedauer für Prasugrel ergibt sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf. Die Empfehlungen zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei ACS-Patienten mit PCI sind in der Anlage 5 der RSA-ÄndV bis auf die Erwähnung von Prasugrel als Alternative zu

² Prasugrel ist in Deutschland für eine Behandlungsdauer von maximal 12 Monaten zugelassen.

Clopidogrel abgebildet. Für Prasugrel könnte sich ein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben, allerdings äußert sich nur eine Leitlinie zu diesem Wirkstoff.

In den Leitlinien wurden Negativempfehlungen zum Einsatz von 3 Medikamenten (COX-2-Hemmer, menopausale Hormontherapie, Dipyridamol) gegeben, die in den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV nicht genannt werden. Für COX-2-Hemmer und die menopausale Hormontherapie könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben, für Dipyridamol aufgrund des Zulassungsstatus hingegen nicht.

Die Empfehlungen zur interventionellen Therapie sind bezüglich der Auswahl der Methode (Perkutane Koronarintervention [PCI] vs. coronary artery bypass graft [CABG]) im Wesentlichen in der Anlage 5 der RSA-ÄndV abgebildet. Für spezielle Patientengruppen gehen die Empfehlungen über die Anforderungen der Anlage 5 RSA-Änd hinaus. Hieraus ergibt sich kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Bezüglich der Indikation wird in der neuen Leitlinie ESC 2010 unter bestimmten Voraussetzungen ein geringerer Stenosegrad sowohl für die symptomatische als auch für die prognostische Indikationsstellung empfohlen (50 % in der Leitlinie vs. 70 % in der Anlage 5 RSA-ÄndV). Daraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben, hierbei ist zu beachten, dass die Empfehlungen aus einer Leitlinie stammen.

Unter 4.2. „Schulungen der Versicherten“ der Anlage 5 der RSA-ÄndV wird die Möglichkeit eingeräumt, Patienten mithilfe von Schulungen zu einer besseren Krankheitsbewältigung zu befähigen. Der Inhalt der Schulungen wird jedoch nicht näher definiert. In den Leitlinien wird empfohlen, dass Patienten mit einer KHK angeleitet werden sollen, bedrohliche Situationen zu erkennen und ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Ein solcher Hinweis fehlt bislang in der Anlage 5 der RSA-ÄndV. Hieraus könnte sich ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf ergeben. Dieser Punkt liegt in der Struktur der RSA-ÄndV allerdings außerhalb des Kapitels „Behandlung nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis“.

Kein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf wurde für die Gliederungspunkte 1.2 „Hinreichende Diagnostik“, 1.4 „Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung“, 1.5.1.4 „Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung“, 1.5.1.3 „Koronarangiografie“ sowie 1.6 „Rehabilitation“ gesehen.

Für die Gliederungspunkte 1.1 „Definition der koronaren Herzkrankheit“ und 1.3 „Therapieziele“ lagen in den eingeschlossenen Leitlinien keine Empfehlungen vor. Für den Gliederungspunkt 1.7 „Kooperation der Versorgungsebenen“ wurden keine Empfehlungen extrahiert, da keine Empfehlungen in der eingeschlossenen deutschen Leitlinie existierten. Daher können zu diesen Versorgungsaspekten keine Aussagen zu Abweichungen der Empfehlungen der eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien von den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV gemacht werden.

Fazit

Durch den Vergleich der extrahierten Empfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien mit den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV, die die Grundlage des DMP KHK bildet, konnten Versorgungsaspekte identifiziert werden, für die ein potenzieller Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf diskutiert werden kann:

Potenzieller Ergänzungsbedarf könnte sich sowohl für die allgemeinen Maßnahmen, die Arzneimitteltherapie als auch die invasiven Interventionen ergeben. So könnten die Gliederungspunkte „Ernährungsberatung“, „körperliche Aktivität“ und „Raucherberatung“ spezifiziert, die Komorbiditäten arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus stärker berücksichtigt und die Empfehlung zur Influenzaimpfung aufgenommen werden. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie der KHK finden sich in den evidenzbasierten Leitlinien Spezifizierungen und weiterführende Aspekte im Vergleich zu den Anforderungen der Anlage 5 der RSA-ÄndV. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf die Substanzgruppen: Nitrate, ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten und Gerinnungshemmer (Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulanzen) unter Beachtung des Zulassungsstatus. Für die Indikation zur interventionellen Therapie wird in einer Leitlinie unter bestimmten Voraussetzungen ein geringerer Stenosegrad (> 50 %) angegeben.

Im Bereich der „Schulungen der Versicherten“ könnten die Anforderungen im Hinblick auf die Sensibilisierung der Patienten für vital gefährdende Akutsituationen ergänzt werden.

Zu den Gliederungspunkten „Definition der koronaren Herzkrankheit“, „Therapieziele“, und „Kooperation der Versorgungsebenen“ können, basierend auf den eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien, keine Aussagen zu einem potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des DMP KHK gemacht werden.

Ob sich durch die fehlende Berücksichtigung unpublizierter Daten in den eingeschlossenen Leitlinien Verzerrungen der den Empfehlungen zugrunde liegenden externen Evidenz ergeben, ist unklar. Falls sich dadurch Verzerrungen ergeben sollten, sind Richtung und Ausmaß der Verzerrungen basierend auf den vorliegenden Angaben nicht beurteilbar.

Schlagwörter: koronare Herzkrankheit, Disease-Management-Programm, methodische Leitlinienbewertung, evidenzbasierte Leitlinien